



Fakultät für Medizin

Dupilumab bei Patienten mit atopischem Ekzem in der klinischen Anwendung

Annette Blasini

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades einer Doktorin der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Susanne Kossatz

Prüfer*innen der Dissertation:

1. Apl. Prof. Dr. Bernadette Eberlein
2. Prof. Dr. Kilian Eyerich, Ph. D.

Die Dissertation wurde am 21.6.2022 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 13.12.2022 angenommen.

1 Einleitung	1
1.1 Grundlagen des atopischen Ekzems	1
1.1.1 Begriffsdefinitionen	1
1.1.2 Historische Aspekte	1
1.1.3 Häufigkeit	2
1.1.4 Klinisches Bild	2
1.1.5 Schweregrad des atopischen Ekzems.....	5
1.2 Pathogenese	6
1.2.1 Genetische Komponente	6
1.2.2 Gestörte Barrierefunktion	6
1.2.3 Änderung des Mikrobioms der Haut.....	6
1.2.4 T-Helferzellen vom Typ-2 vermittelte Vorgänge.....	7
1.2.5 Auslöse- und Triggerfaktoren	8
1.3 Etablierte Behandlungsoptionen	8
1.3.1 Stufentherapie	8
1.3.2 Topische Therapie	9
1.3.3 Phototherapie	10
1.3.4 Systemische Therapie	10
1.4 Eigenschaften von Dupilumab	12
1.4.1 Wirkmechanismus	12
1.4.2 Pharmakologie	12
1.4.3 Zulassung von Dupilumab	13
1.4.4 Indikationen von Dupilumab.....	13
1.4.5 Anwendungsweise, Dosierung, Häufigkeit der Anwendung	14
1.4.6 Kontraindikationen	13
1.4.7 Nebenwirkungen	14
1.5 Ziel der Anwendungsbeobachtung	15
2. Patienten, Material und Methoden	16
2.1 Patientencharakteristika	16
2.2 Zeitlicher Ablauf der Rekrutierung	17
2.3 Ethische Grundlagen und Datenschutz	18
2.4 Ablauf der Behandlung	19
2.5 Mess- und Beurteilungsverfahren	21
2.5.1 Scores zur Beurteilung des Schweregrads der Hautveränderungen	22
2.5.2 Scores zur Beurteilung des subjektiven Empfindens der Erkrankung	23
2.5.3 Befragung zu unerwünschten Ereignissen	26
2.6 Statistische Methoden	27

3. Ergebnisse	28
3.1 Verlaufsprotokoll und Gründe für einen Therapieabbruch	28
3.2 Wirksamkeit der Behandlung mit Dupilumab innerhalb der ersten 8 Wochen	30
3.2.1 Klinischer Schweregrad der Erkrankung	30
3.2.2 Intensität des Pruritus	33
3.2.3 Symptomatik und Lebensqualität der Patienten	34
3.3 Wirksamkeit der Behandlung mit Dupilumab über 24 Wochen	37
3.3.1 Klinischer Schweregrad der Erkrankung	37
3.3.2 Intensität des Pruritus	39
3.3.3 Symptomatik und Lebensqualität der Patienten	39
3.4 Unerwünschte Nebenwirkungen	43
4. Diskussion	
4.1. Dupilumab als neues Therapieprinzip bei atopischem Ekzem	45
4.2 Bisherige Studienlage von Dupilumab bei Patienten mit atopischem Ekzem	45
4.3 Diskussion der eigenen Ergebnisse	47
4.3.1 Therapeutischer Effekt von Dupilumab auf den Schweregrad der Hautveränderungen	47
4.3.2 Therapeutischer Effekt von Dupilumab auf den Schweregrad des Pruritus	48
4.3.3 Therapeutischer Effekt von Dupilumab auf den Schweregrad der subjektiven Beschwerden	48
4.3.4 Verlaufsbeobachtung und Akzeptanz der Behandlung mit Dupilumab	50
4.3.5 Verträglichkeit und Nebenwirkungen einer Behandlung mit Dupilumab	51
4.3.5.1 Konjunktivitis und andere Nebenwirkungen am Auge.....	51
4.3.5.2 Andere Nebenwirkungen	52
4.3.6 Schlussfolgerung	53
4.4 Einschränkungen	55
4.5 Ausblick	56
5. Zusammenfassung	57
6. Abbildungsverzeichnis	59
7. Tabellenverzeichnis	62
8. Literatur	63
9. Danksagung	72
10. Anhang.....	73

3. Ergebnisse	28
3.1 Verlaufsprotokoll und Gründe für einen Therapieabbruch	28
3.2 Wirksamkeit der Behandlung mit Dupilumab innerhalb der ersten 8 Wochen	30
3.2.1 Klinischer Schweregrad der Erkrankung	30
3.2.2 Intensität des Pruritus	33
3.2.3 Symptomatik und Lebensqualität der Patienten	34
3.3 Wirksamkeit der Behandlung mit Dupilumab über 24 Wochen	37
3.3.1 Klinischer Schweregrad der Erkrankung	37
3.3.2 Intensität des Pruritus	39
3.3.3 Symptomatik und Lebensqualität der Patienten	39
3.4 Unerwünschte Nebenwirkungen	43
4. Diskussion	
4.1. Dupilumab als neues Therapieprinzip bei atopischem Ekzem	45
4.2 Bisherige Studienlage von Dupilumab bei Patienten mit atopischem Ekzem	45
4.3 Diskussion der eigenen Ergebnisse	47
4.3.1 Therapeutischer Effekt von Dupilumab auf den Schweregrad der Hautveränderungen	47
4.3.2 Therapeutischer Effekt von Dupilumab auf den Schweregrad des Pruritus	48
4.3.3 Therapeutischer Effekt von Dupilumab auf den Schweregrad der subjektiven Beschwerden	48
4.3.4 Verlaufsbeobachtung und Akzeptanz der Behandlung mit Dupilumab	50
4.3.5 Verträglichkeit und Nebenwirkungen einer Behandlung mit Dupilumab	51
4.3.5.1 Konjunktivitis und andere Nebenwirkungen am Auge.....	51
4.3.5.2 Andere Nebenwirkungen	52
4.3.6 Schlussfolgerung	53
4.4 Einschränkungen	55
4.5 Ausblick	56
5. Zusammenfassung	57
6. Abbildungsverzeichnis	59
7. Tabellenverzeichnis	62
8. Literatur	63
9. Danksagung	72
10. Anhang.....	73

Abkürzungsverzeichnis

DLQI	Dermatology Life Quality Index
EASI	Eczema Area and Severity Index
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D-3L	Euro Qol 5 Dimensions 3 Levels
FDA	Food and Drug Administration
IGA	Investigator Global Assessment
IgE	Immunglobulin E
IL	Interleukin
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
M	Mittelwert
MAMP	microbial associated molecular pattern
ns	nicht signifikant
p	probability
POEM	Patient Oriented Eczema Measure
Pruritus VAS	Pruritus Visual Analog Scale
SCORAD	Severity Scoring of Atopic Dermatitis
SD	Standardabweichung
SEM	Standardfehler des Mittelwerts
Th	Thymus Lymphozyt Helferzelle
VAS	Visuelle Analog Skala

1 Einleitung

1.1 Grundlagen des atopischen Ekzems

1.1.1 Begriffsdefinitionen

Das atopische Ekzem ist eine entzündliche, nicht ansteckende Hauterkrankung, die synonym als atopische Dermatitis oder Neurodermitis bezeichnet wird. (83) Dabei sind Atopie (von griechisch *ατοπία* „Ortlosigkeit“) und Ekzem (von griechisch *ἔκζεμα* „herausbrodeln“) folgendermaßen definiert: „Atopie ist die familiäre Tendenz zur Entwicklung bestimmter Erkrankungen (Asthma, Rhinokonjunktivitis, Ekzem) auf dem Boden einer Überempfindlichkeit von Haut und Schleimhäuten gegen Umweltstoffe, assoziiert mit erhöhter Immunglobulin E-Produktion und / oder veränderter unspezifischer Reaktivität“ und „Ekzem ist eine nicht ansteckende Entzündung von Ober- und Lederhaut (Epidermodermatitis), einhergehend mit Juckreiz, Rötung, Knötchenbildung, Schuppung und Nässen zum Teil in zeitlicher Abfolge zum Teil gleichzeitig auf dem Boden einer Überempfindlichkeit.“ (61)

1.1.2 Historische Aspekte

Die Krankheit geschichtlich zurückzuverfolgen wird dadurch erschwert, dass die Wahrnehmung dermatologischer Erkrankungen über Jahrtausende von Unsicherheit und Angst vor Ansteckung geprägt war. Im Buch Moses 3-13 (um 1400 vor Christus) fanden sich Beschreibungen von entzündlichen und ekzematösen Hautveränderungen sowie die Behandlungsrituale des zuständigen Priesters. (27) Die Betroffenen wurden als „unrein“ und „aussätzig“ bezeichnet und von der Gesellschaft ausgeschlossen. In der Bibel steht: „Und solange die Stelle an ihm ist, soll er unrein sein, allein wohnen und seine Wohnung soll außerhalb des Lagers sein“. (27) Diese Vorstellung hatte sehr lange Bestand. Auch in München wurden bereits kurz nach der Stadtgründung im Jahr 1158 ähnliche Maßnahmen bei Patienten mit schweren Hautveränderungen ergriffen. (4) Diese Erkrankten galten damals als „Sieche“ oder „Aussätzig“ und mussten wegen der Angst vor Ansteckung außerhalb der Stadtmauern an der Anhöhe am Gasteig im so genannten „Siechen-Spital“ oder auch „Leprosenhaus“ leben. (72) Das Dokument „Ordnung für die Sondersiechen am Gasteig“ aus dem Jahr 1570 wird im Münchner Stadtarchiv aufbewahrt. (72) 1678 erfolgte eine Erweiterung durch den Bau der Loreto Kapelle, die der „Basilika vom Heiligen Haus“ im Wallfahrtsort Loreto in Italien gewidmet ist. Die Kapelle kann auch heute noch besucht werden. Eine Federzeichnung von Carl August Lebschõe (1800- 1877) zeigt die mit einer hohen Mauer befestigte Anlage. (4) 1863 wurde das Spitalgebäude abgebrochen und im gleichen Jahr erhielt Joseph von Lindwurm von König Maximilian II. einen Ruf auf den an der Ludwig-Maximilians-Universität neu geschaffenen ersten Lehrstuhl in Deutschland für Dermatologie und Syphilidologie. (56)

Die erste überlieferte Darstellung eines Patienten mit atopischem Ekzem darf möglicherweise Gaius Suetonius Tranquillus (70 bis 122 nach Christus) zugeschrieben werden. Suetonius schildert in seinem Buch „Vita Caesarum“ das Leben von Cäsar Octavianus Augustus (63 vor

Christus bis 14 nach Christus). In der deutschen Übersetzung von Adolf Stahr aus dem Jahr 1857 wird folgende Beschreibung des Kaisers wiedergegeben: „Sein Körper war, wie erzählt wird, mit Flecken und Mälern besetzt, die über Brust und Unterleib so zerstreut waren, dass sie Form, Ordnung und Zahl des Siebengestirns bildeten sowie auch mit Schwielen, die wie Flechtenausschlag anzusehen waren und die er sich durch beständigen und heftigen Gebrauch der Badestriegel infolge des Hautjuckens zugezogen hatte“. (73) Suetonius schreibt weiter: „Manche Krankheiten machte er alljährlich und zu bestimmt wiederkehrenden Zeiten durch. So ... litt er, wenn Scirocco wehte, am Schnupfen.“ (73)

Die wissenschaftliche Erstbeschreibung des atopischen Ekzems stammt von Robert Willan. Er wurde 1757 auf einem Bauernhof in Yorkshire geboren und durfte aufgrund seiner Zugehörigkeit zum Quäker-Glauben nicht in Cambridge oder Oxford studieren. (13) Auch nach dem Studium in Edinburgh hatte er keinen Zugang zu privilegierten Positionen, sondern arbeitete als Arzt in den Armenvierteln von London in der „Carey Street Dispensary“. Das Interesse von Robert Willan galt Hauterkrankungen. 1808 hatte er die Gelegenheit, das von ihm verfasste Buch „On Cutaneous Diseases“ im Verlag „J. Johnson, St. Paul`s Church-Yard, London“ zu veröffentlichen. Die darin niedergelegte Leistung gilt als epochal, weil erstmals eine systematische Klassifikation und Nomenklatur von Hauterkrankungen vorgelegt wurde. Erst nach seinem Tod im Jahr 1812 als Folge einer Erkrankung an Tuberkulose erwies ihm die „Royal Society of Medicine“ die Ehre und verlieh Robert Willan den Titel „Dermatologist of the Millennium“. Der Biograph Christopher Booth schreibt: „The modest Quaker, Robert Willan, would no doubt have been embarrassed by such eulogies“. (13)

1.1.3 Häufigkeit

Das atopische Ekzem ist eine häufige Erkrankung und begleitet viele Patienten oft lebenslang. Kinder weisen eine Prävalenz der Erkrankung von 15-30 % auf, Erwachsene eine Prävalenz von 2-10%, wobei die Erkrankungshäufigkeit in den vergangenen Jahrzehnten deutlich zugenommen hat. (9) So wurde vor 1960 eine Prävalenz von lediglich 1-3% angegeben. (48) Der Krankheitsbeginn liegt bei 45% aller Patienten innerhalb der ersten 6 Lebensmonate. (9; 52) Ein eindeutiger Beleg für eine geschlechterabhängige Häufung der Erkrankung wurde nicht erbracht. (29)

1.1.4 Klinisches Bild

Morphologisch finden sich in der akuten Phase des atopischen Ekzems unscharf begrenzte Erytheme, ödematöse Schwellungen, Seropapeln und intraepidermale Bläschen. (49) Im chronischen Verlauf zeigen sich infiltrierte Erytheme, pityriasiforme Schuppung, Lichenifikation mit ausgeprägten Hautverdickungen und Vergrößerungen der Hautfalten sowie aufgekratzte Knoten. (61) Juckreiz ist ein führendes, oftmals quälendes Symptom. Sichtbare Ekzeme im Gesicht oder an den Händen sind bei vielen Patienten mit erheblicher emotionaler

Belastung und einer Beeinträchtigung der Lebensqualität verbunden. Die Erkrankung verläuft chronisch und schubweise rezidivierend.

Charakteristisch ist eine alterstypische Verteilung der befallenen Areale. Im Säuglingsalter sind vermehrt Streckseiten der Extremitäten, Kopf und Stamm, bei Erwachsenen vor allem Ellbeugen, Kniekehlen sowie Kopf und Schulterbereich betroffen. (49;61)

Daneben gibt es Sonderformen mit isoliertem Befall der Augenlider oder Ohr läppchen sowie besonders bei Kindern einen Befall von Fingern oder Zehenkuppen in der kalten Jahreszeit, ein Krankheitsbild, das als atopische Winterhände bzw. -füße bezeichnet wird. (49)

Die Diagnose des atopischen Ekzems kann nach Ring (61) gestellt werden, wenn vier der nachfolgenden sechs Kriterien zutreffen: Altersspezifische Morphologie, Juckreiz, alterspezifische Verteilung der Hautveränderungen, Stigmata des atopischen Ekzems, Eigen- oder Familienanamnese von Atopie und Nachweis einer IgE-vermittelten Sensibilisierung. (Abbildung 1)

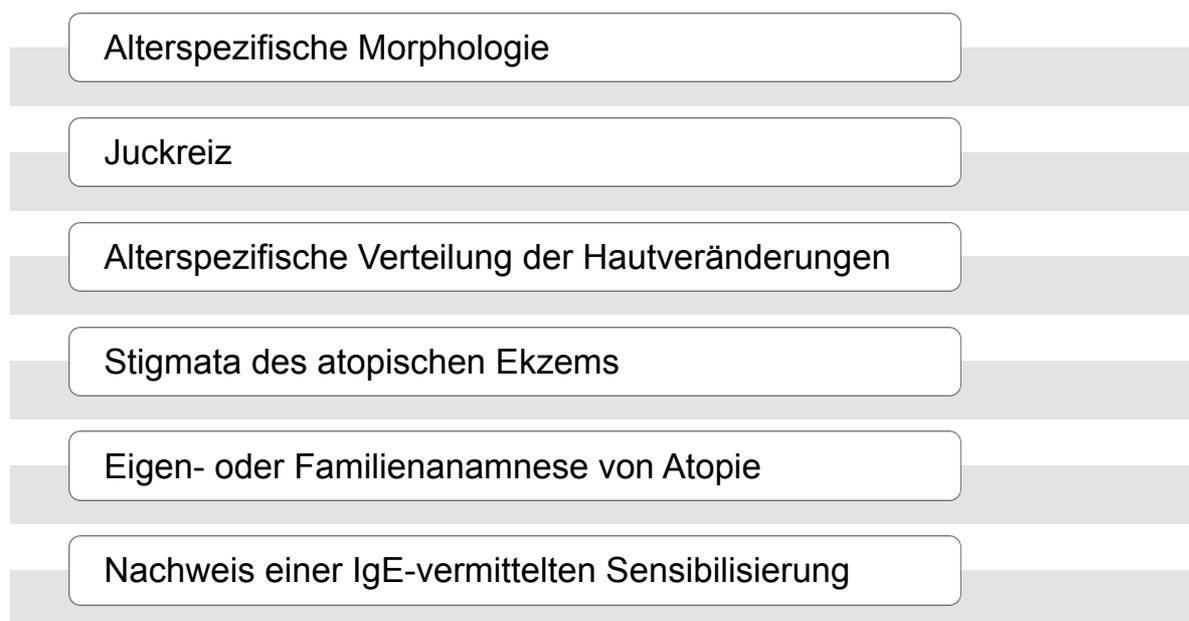


Abbildung 1: Kriterien für die Diagnose eines atopischen Ekzems nach Ring (61)

Komorbiditäten begleiten häufig das atopische Ekzem. Im Krankheitsverlauf finden sich bei der Mehrzahl der Patienten eine IgE-vermittelte Sensibilisierung gegen Aeroallergene und/ oder Nahrungsmittelallergene. (84) Klinisch können dann Nahrungsmittelallergien, Rhinoconjunctivitis allergica und Asthma bronchiale auftreten. (28, 49) Jedoch weisen mehr als 50% aller Kinder, die während der ersten 2 Lebensjahre an atopischem Ekzem erkranken, keine Zeichen einer IgE-Sensibilisierung auf. (9)

Atopie-Stigmata sind körperliche Merkmale, die nicht notwendigerweise Krankheitswert besitzen, jedoch bei atopischem Ekzem überdurchschnittlich häufig beobachtet werden. (61) Tabelle 1 listet die wichtigsten Atopie-Stigmata auf.

Tabelle 1: Atopie-Stigmata nach Ring (61)

Trockene Haut = Sebestase = Xerose
Vertiefte Handlinien an Handflächen und Fußsohlen (Ichthyosis-Hände und/oder – Füße)
Lineare Furchen („Grooves“) der Fingerkuppen
Doppelte Unterlidfalte (Atopie-Falte, „Dennie-Morgan“-Falte)
Lichtung der seitlichen Augenbrauen (Hertoghe-Zeichen)
Pelzkappenförmiger Haaransatz (niedrige temporale Haarlinie)
Gesichtsblässe mit Schatten im Bereich der Augen (Halo, übernächtigtes Aussehen)
Weißer Dermographismus
Verzögerte Weißreaktion nach Azetylcholin

Internationale Leitlinien beschreiben in vergleichbarer Weise Kriterien für die Diagnose des atopischen Ekzems, wobei von Eichenfield und Mitarbeitern zwischen wesentlichen Kennzeichen und bedeutenden, aber nicht obligaten Merkmalen unterschieden wird. (29) Wesentliche Kennzeichen sind Juckreiz, Ekzem mit typischer Morphologie, alterstypisches Verteilungsmuster sowie ein chronischer bzw. chronisch rezidivierender Verlauf. Bedeutende, aber nicht obligate Merkmale sind ein Erkrankungsbeginn im frühen Alter, andere atopische Erkrankungen und/oder eine positive Familienanamnese für IgE-Reaktivität sowie eine Hautveränderung im Sinne einer Xerosis. (Abbildung 2)

Die Diagnose des atopischen Ekzems wird klinisch gestellt. Es gibt derzeit keinen eindeutigen Biomarker. (29)

Die erkrankte Haut zeigt häufig ein verändertes Mikrobiom und weist bei der Mehrzahl der Patienten eine Besiedelung mit Staphylococcus aureus auf. (84) Zusätzlich können sich andere Sekundärinfektionen ausbilden. Bei Virusinfektionen kann ein Eczema herpeticatum, ein Eczema coxsackium oder ein Eczema molluscatum auftreten, bei mykotischen Erregern sind vor allem Malassezia- Hefen zu nennen. (84)

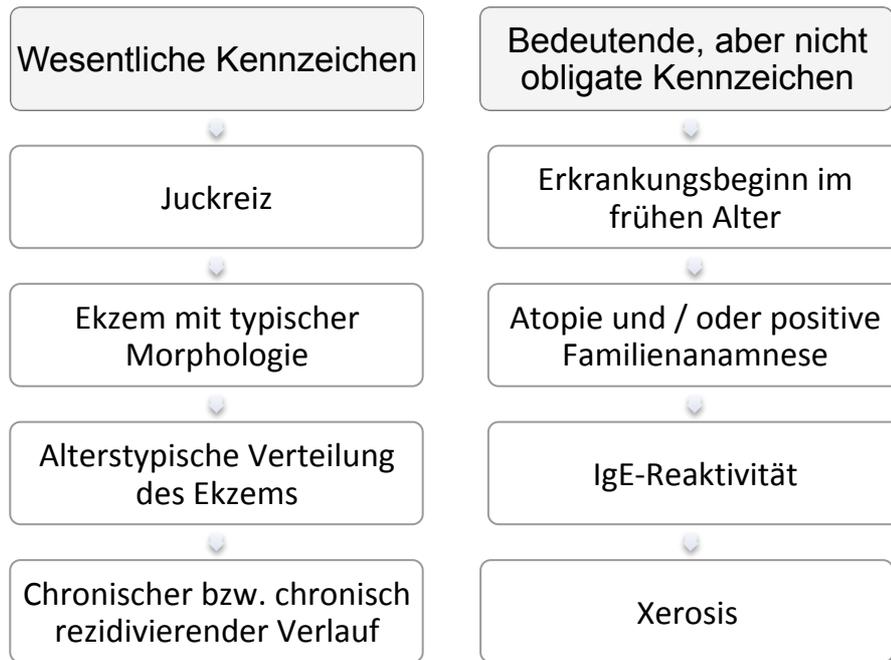


Abbildung 2: Kriterien internationaler Leitlinien für die Diagnose des atopischen Ekzems (29)

1.1.5 Schweregrad des atopischen Ekzems

Die Beurteilung des Schweregrades erfolgt anhand standardisierter Messungen, die den Schweregrad der Hautveränderungen quantifizieren und das subjektive Krankheitsgefühl des Patienten wiedergeben. Folgende standardisierte Scores werden zur Objektivierung des Schweregrades herangezogen:

- Severity Scoring of Atopic Dermatitis (SCORAD): Er umfasst die betroffene Hautfläche sowie die Intensität der Hautveränderung, wobei zusätzlich das Ausmaß von Pruritus und Schlaflosigkeit in den Score eingehen. (32)
- Eczema Area and Severity Index (EASI): Er gibt die Art der Hautveränderungen und das Ausmaß der betroffenen Hautfläche wider. (46)
- Investigator Global Assessment (IGA): Er ist ein einfacher 5-Punkte-Score zum Schweregrad der Erkrankung. (42)
- Pruritus Visual Analog Scale (Pruritus VAS): Er quantifiziert die Intensität des Juckreizes. (59)
- Dermatology Life Quality Index (DLQI): Er umfasst Fragen nach den Auswirkungen des Ekzems auf das tägliche Leben. (23;39)
- Patient Oriented Eczema Measure (POEM): Er erlaubt eine Beurteilung des subjektiven Empfindens der Hauterkrankung. (20;22)
- EQ-5D-3L[®] ist ein von der EuroQol (EQ) Gruppe definierter Score, der durch 5 Dimensionen (D) und drei Antwortlevel (L) definiert ist und Probleme bei der Selbstversorgung sowie psychische Beeinträchtigungen erfasst. (33)
- Das Gesundheitsgefühl in Prozent ist ein Maß für das subjektive Gefühl des Gesundheitszustands. (33)

Die Scores werden in Kapitel „2.5 Mess- und Beurteilungsverfahren“ eingehend dargestellt.

1.2 Pathogenese

Die Pathogenese darf als multifaktoriell aufgefasst werden. (37;83;84) Man unterscheidet beim atopischem Ekzem Pathomechanismen von zentraler Bedeutung sowie Auslöse- und Triggerfaktoren.

1.2.1 Genetische Komponente

Untersuchungen an Zwillingen wiesen auf eine bedeutsame genetische Komponente beim Auftreten der Erkrankung hin. (55) Wenn der Zwillingspartner an atopischem Ekzem erkrankte, hatten homozygote Zwillinge ein Risiko von 86% ebenfalls daran zu erkranken. Bei dizygoten Zwillingen lag das Risiko demgegenüber nur bei 21%. (64) Zudem wiesen 70% aller Patienten mit atopischem Ekzem eine positive Familienanamnese für diese Erkrankung auf. (29)

Dabei ist das Risiko für die Erkrankung 2 bis 3 mal höher bei einem betroffenen Elternteil und 3 bis 5 mal höher, wenn beide Eltern an atopischem Ekzem erkrankt sind. (29) Ein eindeutig der Erkrankung zugeordneter Genlocus konnte bislang nicht identifiziert werden. (9) Allerdings konnten verschiedene Genloci entdeckt werden, die bei der Regulation der epidermalen Homöostase eine zentrale Rolle besitzen und deren Mutation mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten des atopischen Ekzems verbunden sind. (49)

1.2.2 Gestörte Barrierefunktion

Ein Kennzeichen des atopischen Ekzems ist eine gestörte Barrierefunktion der Haut. Dabei kommt Filaggrin eine wesentliche Bedeutung zu. (16) Filaggrin besitzt eine zentrale Funktion bei der Bildung der äußeren Schichten der Epidermis und spielt eine wichtige Rolle bei der Wasserbindungsfunktion der Haut. (16;64) Die Störung der Barrierefunktion ist mit einem vermehrten epidermalen Wasserverlust und einer Empfindlichkeit gegenüber Irritationen und Triggerfaktoren verbunden, die zu einer Zunahme von Juckreiz, Rötung und Ekzem führt. (9) Immunhistochemische und genetische Untersuchungen bei Patienten mit atopischem Ekzem belegten Filaggrin-Mutationen als Ursache epidermaler Defekte. (9; 50; 58) Etwa 10% aller Europäer sind heterozygote Träger einer Filaggrin-Null-Mutation. Diese ist mit einer Abnahme an Filaggrin-Protein um etwa 50% verbunden. (50) Darüberhinaus ist die Filaggrin-Null-Mutation mit dem Risiko eines frühen Auftretens und eines schweren klinischen Verlaufs des atopischen Ekzems assoziiert. (25; 29)

1.2.3 Änderung des Mikrobioms der Haut

Neue Untersuchungen zeigten, dass Komponenten des angeborenen Immunsystems, die durch Toll-like-Rezeptoren vermittelt werden, eine zentrale Bedeutung bei atopischem Ekzem

besitzen. (10; 53) Toll-like-Rezeptoren gehören zur Gruppe der „pattern recognition receptors.“ Bei gesunder Haut mit einem physiologischen Mikrobiom kommt dem angeborenen Immunsystem eine Schutzfunktion zu, weil durch essentielle Strukturmoleküle, sogenannte „microbe associated molecular patterns“ (MAMPs), pathogene Keime erkannt und sofort mit einer Immunreaktion beantwortet werden. (80) Bei atopischem Ekzem weist die Haut eine Veränderung des Mikrobioms auf. Es ist durch ein Übermaß an *Staphylococcus aureus* und eine verminderte Vielfalt charakterisiert. (11) Dadurch wird eine Interaktion von MAMPs mit Toll like Rezeptoren initiiert und eine ausgeprägte Entzündungsreaktion hervorgerufen. (11) Dieser Vorgang verstärkt zudem im Sinne eines unerwünschten positiven Feedbacks die weitere Schwächung der antimikrobiellen Abwehr. Darüberhinaus konnte gezeigt werden, dass Antigene von Bakterien eine IL-17-Sekretion triggern können. (36) Die Bedeutung der Interaktion zwischen dem angeborenen und dem adaptiven Immunsystem wurde auch durch therapeutische Interventionsstudien im Sinne einer tolerogenen Therapie unterstrichen. So führt die Aktivierung des angeborenen Immunsystems durch MAMPs nichtpathogener Keime zu einer Verminderung der Entzündungsreaktion und bei Patienten mit atopischem Ekzem zu einer signifikanten Verbesserung des SCORAD. (45; 79)

1.2.4 T-Helferzellen vom Typ 2 vermittelte Vorgänge

Von wesentlicher Bedeutung bei der Pathogenese des atopischen Ekzems sind Vorgänge, die durch T-Helferzellen vom Typ 2 vermittelt werden. (7; 34; 35) In der gesunden Haut finden sich etwa 1 Million T-Helferzellen pro Quadratcentimeter. (24) Das atopische Ekzem ist charakterisiert durch eine Hochregulation von T-Helferzellen vom Typ 2. (83) Damit einher geht die Hochregulation der Zytokine Interleukin-4,-5,-13 und -31. (14; 43) Diese sind als entscheidende Vermittler der Entzündungsreaktion aufzufassen. Insbesondere Interleukin-13 ist sowohl bei der akuten als auch bei der chronischen Form des atopischen Ekzems nachweisbar. (14) Interleukin-4 führt in einem positiven Feedback-Mechanismus zu einer weiteren Zytokinbildung sowie zu einer Steigerung der IgE-Synthese und einer Aktivierung von eosinophilen und basophilen Granulozyten und Mastzellen. (86) (Abbildung 3)

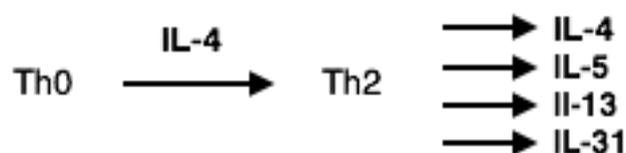


Abbildung 3: IL-4 führt zur Transformation von Th0-Zellen zu Th2-Helferzellen und damit zu einer Hochregulation der Zytokine Interleukin-4, -5, -13 und -31. IL-4 verstärkt in einem positiven Feedback die weitere Aktivierung von Th0-Zellen und weiterer Effektorzellen (43; 84)

Die Vorstellung, dass insbesondere Interleukin-4 und Interleukin-13 bei der Pathogenese des atopischen Ekzems entscheidend beteiligt sind, wurde auch durch experimentelle Studien unterstützt. Bei transgenen Mäusen mit einer Überexpression von Interleukin-4 entwickelte sich eine Hautkrankheit, die durch Entzündung, Juckreiz und erhöhter IgE-Bildung charakterisiert war. (21) Ein vergleichbares Krankheitsbild wurde auch bei transgenen Mäusen mit einer Überexpression von Interleukin-13 beobachtet. (93) Die Reaktion der T-Helferzellen bei atopischem Ekzem wurde als biphasisch beschrieben. In der akuten Phase der Erkrankung besteht eine überwiegende Typ-2-T-Helferzellen-Reaktion, in der chronischen Phase eine Typ-1-T-Helferzellen-Reaktion. (43)

1.2.5 Auslöse- und Triggerfaktoren

Eine Vielzahl von Auslöse- und Triggerfaktoren für das Auftreten bzw. die Symptomverstärkung des atopischen Ekzems sind bekannt: Hausstaubmilben, Pollen in der Luft (Aeroallergene), natürliche oder künstliche Lebensmittel-Inhaltsstoffe, Chemikalien im Haushalt, raue Stoffe auf der Haut, psychische Belastung, Tabakrauch oder klimatische Einflüsse. (29; 61) Nicht eindeutig geklärt ist die Rolle von Haustieren, wobei es Hinweise gibt, dass der Besitz einer Katze, jedoch nicht der eines Hundes einen ungünstigen Einfluss ausübt. (29)

1.3 Etablierte Behandlungsoptionen

Die Behandlung des atopischen Ekzems erfolgt leitliniengerecht als Stufentherapie in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung, wobei die Leitlinie vor der Zulassung von Dupilumab erstellt wurde. (84) (Abbildung 4)

1.3.1 Stufentherapie

Stufe 1: Trockene Haut: Topische Basistherapie und Vermeidung von Trigger- Faktoren.

Stufe 2: Leichte Ekzeme: Zusätzlich zur Basistherapie: Niedrig potente topische Glukokortikosteroide und/oder topische Calcineurininhibitoren. Eine UV-Lichttherapie kann ergänzt werden.

Stufe 3: Moderate Ekzeme: Zusätzlich zur Basistherapie: Höher potente topische Glukokortikosteroide und/oder Calcineurininhibitoren. Eine UV-Lichttherapie kann ergänzt werden.

Stufe 4: Persistierende, schwer ausgeprägte Ekzeme: Zusätzlich zur Basistherapie und topischen Medikamenten systemische, immunsuppressive Therapie wie orale Glukokortikosteroide, Ciclosporin, Mycophenolat-Mofetil, Interferon-gamma, Methotrexat.

(84)

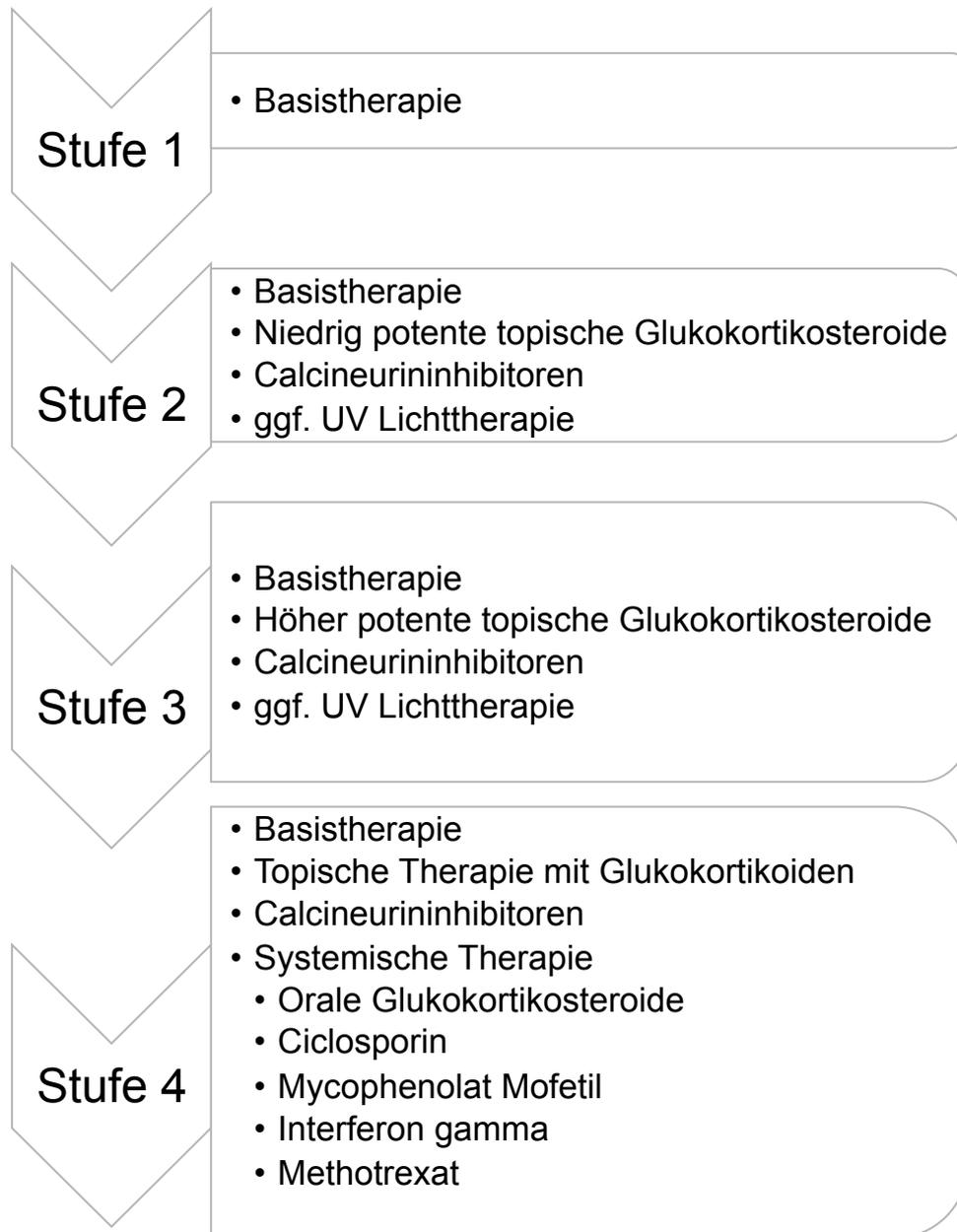


Abbildung 4: Bisherige Stufentherapie des atopischen Ekzems (84)

1.3.2 Topische Therapie

Die Basistherapie umfasst rückfettende Ölbäder, Duschöle, Körperlotionen, Körperpflegecremes und Gesichtspflegecremes. (61; 67) Die Evidenz der Basistherapie wird in den Leitlinien als gering bewertet, weil Basistherapeutika rechtlich Kosmetikprodukte darstellen. (84)

Glukokortikosteroide werden seit über 50 Jahren zur Behandlung des atopischen Ekzems eingesetzt. Sie sind in randomisierten Placebo kontrollierten Studien geprüft und wirksamer als Placebo. (30; 84) Glukokortikosteroide wirken antiinflammatorisch durch Wirkung auf Immunzellen und Hemmung der Synthese von Zytokinen. (48)

Calcineurininhibitoren werden seit dem Jahr 2000 als antiinflammatorische Substanzen topisch eingesetzt. Calcineurininhibitoren hemmen die Calcineurin abhängige T-Zellen-Aktivierung, wodurch die Synthese proinflammatorischer Zytokine vermindert wird. (30) Zum Einsatz kommt die topische Anwendung von Tacrolimus Salbe und Pimecrolimus Creme. (44)

1.3.3 Phototherapie

Die Phototherapie besitzt einen festen Stellenwert bei der Behandlung des atopischen Ekzems und ist Teil der Leitlinien bei den nicht-medikamentösen Behandlungsformen. (84). Sie zählt zu den immunmodulierenden Maßnahmen. Unterschiedliche Strahlenqualitäten und Modalitäten der Phototherapie werden differenziert. (Tabelle 2)

Tabelle 2: Unterschiedliche Strahlenqualitäten zur Phototherapie nach Ring (61)

Helio-Therapie (natürliches Sonnenlicht)
UVB- Breitband (280- 320 nm)
UVB- Schmalband (311- 313 nm)
UVA (320- 400 nm)
UVA-1 (340- 400 nm)
Photo-Chemotherapie (PUVA) durch Kombination von UVA mit photosensibilisierenden Substanzen (Psoralen)
Bestrahlung mit sichtbarem Licht (Blaulicht oder Kaltlicht)

Der langwelligste Anteil des UVA-Lichts (UVA-1) besitzt bei Patienten mit atopischem Ekzem eine deutlich antientzündliche und juckreizstillende Wirkung. (61) Eine Untersuchung mit UVA-1-Lichttherapie zeigte bei Patienten mit atopischem Ekzem sehr gute therapeutische Effekte. (62) Gemäß den Leitlinien kann die Phototherapie (UVA-1-Therapie, UVB-Schmalband-Therapie, UVB-Breitband, Balneo-Phototherapie) adjuvant in akuten Krankheitsphasen bei Neurodermitis bei Patienten ≥ 18 Jahren empfohlen werden. Bei Patienten > 12 Jahren kann eine Phototherapie erwogen werden. (84)

1.3.4 Systemische Therapie

Als immunsuppressive, systemische Behandlungsmaßnahmen können der Einsatz von oralen Glukokortikosteroiden, Ciclosporin, Mycophenolat-Mofetil, Interferon-gamma und Methotrexat erwogen werden. Die Kurzzeittherapie mit oralen Glukokortikosteroiden (von drei Tagen bis zu drei Wochen) kann in begründeten Fällen zur Unterbrechung eines akuten Schubs bei schwerer

Verlaufsform eingesetzt werden, wobei wegen des ungünstigen Nebenwirkungsprofils keine längerfristige Behandlung empfohlen wird. (84)

Ciclosporin ist bei Erwachsenen mit schwerem atopischem Ekzem zugelassen. Kontraindikationen und Nebenwirkungen schränken die Anwendbarkeit von Ciclosporin allerdings ein. (84) Der Einsatz dieses Medikaments ist durch ein erhöhtes Risiko für Nierenschäden, Leberschäden, Hypertonie und Infektneigung limitiert. Zudem wird auch auf das erhöhte Risiko einer Malignomentwicklung hingewiesen. (66)

Mycophenolat-Mofetil, Interferon-gamma und Methotrexat weisen ebenfalls ein höheres Nebenwirkungsprofil als Folge der ungezielten Immunsuppression auf. (66) Somit kommen diese systemisch eingesetzten immunsupprimierenden Substanzen nur bei Patienten mit schwerer Erkrankung trotz optimalem Einsatz von topischen Medikamenten und Phototherapie in Frage. Es wird jeweils die niedrigste, effektive Dosierung und die kürzeste Behandlungszeit eingesetzt. (66) Diese Pharmaka sind somit nicht bei jedem Patienten und auch nur zeitlich begrenzt anwendbar.

In Anbetracht der vielfachen Limitationen der bislang verfügbaren systemischen Behandlungsoptionen bei mittelschwerem bis schwerem atopischem Ekzem ergab sich der dringende Wunsch nach einem neuen, spezifisch in die Pathogenese der Erkrankung eingreifenden und gut verträglichen Medikament. (81; 83)

1.4 Eigenschaften von Dupilumab

1.4.1 Wirkmechanismus

Dupilumab ist ein vollständig humanisierter monoklonaler IgG₄-Antikörper, der spezifisch an den alpha-Ketten-Untereinheiten der Interleukin-4- und Interleukin-13-Rezeptoren bindet. (69) So wird die Signaltransduktion der Zytokine Interleukin-4 und Interleukin-13 und damit auch die Hautentzündung blockiert. (Abbildung 5)

Dupilumab greift spezifisch in zwei Signaltransduktionsvorgänge ein, die direkt am pathophysiologischen Mechanismus des atopischen Ekzems beteiligt sind. Dieser spezifische Wirkmechanismus unterscheidet Dupilumab von allen bislang eingesetzten Pharmaka zur Behandlung des atopischen Ekzems. Zudem ist die duale Inhibition ein Alleinstellungsmerkmal von Dupilumab. (60)

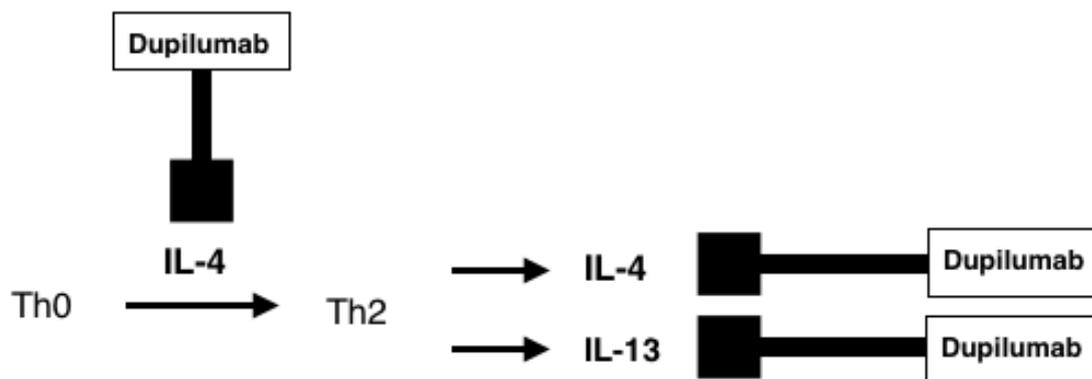


Abbildung 5: Schematische Darstellung des Wirkmechanismus von Dupilumab (60)

1.4.2 Pharmakologie

Die chemische Proteinformel von Dupilumab ist: $C_{6512}H_{10066}N_{1730}O_{2052}S_{46}$. Das Molekulargewicht wurde mit 1468969522 Dalton angegeben. (47) Eine graphische Visualisierung des Moleküls ist nicht publiziert.

Folgende pharmakologische Charakteristika von Dupilumab wurden beschrieben: Die maximale Serumkonzentration liegt nach Gabe von 400 mg im Mittel bei 41,8 µg/ml. Die Bioverfügbarkeit liegt bei subkutaner Injektion bei 61%. Die steady state Konzentration liegt bei einer Gabe von 300 mg Dupilumab jede zweite Woche im Mittel zwischen 60,3 und 79,9 µg/ml. Informationen über die Halbwertszeit beim Menschen gibt es nicht. Bei der Ratte wurde eine Halbwertszeit von 4,8 bis 7 Tagen beschrieben. Dupilumab wird als monoklonaler Antikörper weder hepatisch noch renal eliminiert. Vielmehr erfolgt ein unspezifischer proteolytischer Abbau in kleinere Peptide und schließlich Aminosäuren. (60)

Dupilumab trägt den Handelsnamen Dupixent®. In Deutschland wird Dupixent® von der Firma Sanofi vertrieben. 300 mg Dupilumab liegen in einer Einzelspritze mit 2 ml Injektionsvolumen

vor. Es ist eine klare bis leicht opaleszente, farblose bis leicht gelbliche Lösung. Die Lagerung erfolgt zwischen 2 und 8 Grad im Kühlschrank.

1.4.3 Zulassung von Dupilumab

Am 28.3.2017 wurde Dupilumab von der Food and Drug Administration (FDA) in den Vereinigten Staaten von Amerika für Patienten mit mittelschwerem bis schwerem atopischem Ekzem zugelassen. Am 27.9.2017 erfolgte die Zulassung für dieses Krankheitsbild von der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) für die Europäische-Union (EU). Am 1.12.2017 begann das Prüfungsverfahren der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV). (60)

1.4.4 Indikationen von Dupilumab

Dupilumab wurde primär für folgende Indikation zugelassen: Behandlung von Patienten über 18 Jahre mit mittelschwerem bis schwerem atopischem Ekzem, die für eine systemische Therapie in Frage kommen. Während der hier vorliegenden Verlaufsbeobachtung erfolgte eine Erweiterung der Indikation, so dass Dupilumab seit Dezember 2019 auch zugelassen ist zur Behandlung von Patienten älter als 12 Jahre mit mittelschwerem bis schwerem atopischem Ekzem, deren Beschwerden nicht durch eine topische Medikation ausreichend behandelbar sind. Zudem erfolgten Zulassungen für folgende Indikationen: Patienten älter als 12 Jahre mit mittelschwerem bis schwerem Asthma bronchiale und Erwachsene mit nicht ausreichend behandelbarer chronischer Rhinosinusitis mit nasalen Polypen. (60)

Gemäß den von Werfel et al. federführend erarbeiteten Empfehlungen ist bei Patienten älter als 18 Jahre mit klinisch gesichertem atopischem Ekzem die Indikation für eine Systemtherapie gegeben, wenn jeweils mindestens 1 Kriterium aus A, B und C zutrifft:

A: Relevanter objektiver Schweregrad: Globaler Schweregrad mindestens 3 oder EASI ≥ 15 oder SCORAD ≥ 40 oder therapierefraktär befallene Oberfläche $\geq 10\%$ oder therapierefraktäre Ekzeme an sensitiven bzw. sichtbaren Arealen oder hohe Frequenz von Schüben (≥ 10 pro Jahr) unter derzeitiger Therapie.

B: Eine relevante subjektive Belastung: DLQI ≥ 10 oder Pruritus-VAS ≥ 6 oder relevante Störung des Nachtschlafs wegen Pruritus bzw. Ekzem.

C: Fehlendes Therapieansprechen: kein hinreichendes Ansprechen auf eine Lokal- oder Phototherapie oder keine Aussicht auf Erfolg mit allein lokalen Maßnahmen oder Patient hat schon eine indizierte Systemtherapie ohne Erfolg erhalten. (84)

1.4.5 Anwendungsweise, Dosierung, Häufigkeit der Anwendung

Die Patienten erhalten zu Beginn der Behandlung eine subkutane Injektion von zweimal 300 mg Dupilumab. Bei der weiteren Langzeittherapie wird Dupilumab 300 mg subkutan jede zweite Woche verabreicht. Den Patienten wird empfohlen, die Injektionen im abdominalen Bereich mit Aussparung des Nabels sowie im Bereich der Außenseite der Oberschenkel

vorzunehmen. Die subkutane Injektion erfolgt in einem Winkel von etwa 45 Grad zur Haut. (58)
Eine Laboruntersuchung vor Beginn der Behandlung oder während der Behandlung wird nicht als erforderlich beschrieben. (60)

1.4.6 Kontraindikationen

Als Kontraindikation für den Einsatz von Dupilumab gilt eine bekannte Überempfindlichkeit gegen die Substanz. Es besteht keine Kontraindikation zum Einsatz von Dupilumab während der Schwangerschaft. Allerdings wird eine strenge Risikoabwägung empfohlen. Die Firma Sanofi führt ein Schwangerschaftsregister, in dem auf freiwilliger Basis der klinische Verlauf von Patientinnen erfasst wird, die während der Schwangerschaft eine Behandlung mit Dupilumab erhielten. (60) Folgende Indikationen sind für Dupilumab im Dezember 2019 festgelegt:

„Atopische Dermatitis: Dupixent wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

Asthma: Dupixent ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder erhöhtes FeNO, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist.

Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP): Dupixent ist angezeigt als Add-on-Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann“. (60)

1.4.7 Nebenwirkungen

Vom Hersteller werden in der Gebrauchsinformation sowie der Fachinformation als potentielle Nebenwirkungen angegeben: Allergische Reaktion, Erkrankungen, die mit einer Eosinophilie einhergehen, Parasiteninfektionen als Folge einer geschwächten Widerstandsfähigkeit, Augenschmerzen und Veränderung des Sehvermögens. (60)

Hinsichtlich der Nebenwirkungen einer Therapie mit Dupilumab lag eine Analyse der zusammengefassten Daten aller randomisiert und Placebo kontrolliert durchgeführten Studien mit insgesamt 529 Patienten vor. (47) Folgende Nebenwirkungen (%Häufigkeit) wurden registriert: Reaktionen an der Injektionsstelle (10%), Konjunktivitis (10%), Blepharitis (<1%) Herpes im Mundbereich (4%), Juckreiz am Auge (1%) und Keratitis (<1%). (60)

Neuere Analysen bei Langzeitbeobachtung über 52 Wochen zeigten nur bei einer sehr geringen Zahl von Patienten einen kurzfristigen Anstieg der Zahl der eosinophilen Granulozyten, wobei dieser nur zu Beginn der Behandlung mit Dupilumab beschrieben wurde. (90; 91)

Eine Kasuistik beschrieb das Auftreten eines schweren Rezidivs von Morbus Crohn nach einer Behandlung mit Dupilumab. Bei dieser Patientin wurde nach einer erfolglosen systemischen Behandlung eines schweren atopischen Ekzems mit Ciclosporin eine Behandlung mit Dupilumab in einer von den Empfehlungen abweichenden Dosierung von 300 mg wöchentlich durchgeführt. (78)

Eine aktuelle Metaanalyse von 2706 Patienten mit mittelschwerem bis schwerem atopischem Ekzem zeigte, dass die Dupilumab Behandlung das Risiko für Hautinfektionen (- 46%) und Ekzema herpeticatum (- 66%) verminderte. Kein statistisch signifikanter Zusammenhang wurde zwischen der Dupilumab-Behandlung und Infektionen mit Herpesviren und anderen Infektionskrankheiten gefunden. (40)

1.5 Ziel der Anwendungsbeobachtung

Bei der vorliegenden Untersuchung wurde der Krankheitsverlauf beobachtet bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem atopischem Ekzem bei Behandlung mit Dupilumab, dem neu zugelassenen Präparat zur Behandlung von Patienten mit mittelschwerem bis schwerem atopischem Ekzem. Aufgrund des Krankheitsverlaufs und klinischer Kriterien war bei allen beobachteten Patienten eine Behandlung mit Dupilumab in der klinischen Routine indiziert.

Ziel war es, durch diese Beobachtungen erste eigene Erfahrungen in der klinischen Anwendung von Dupilumab zu gewinnen. Die Behandlung erfolgte im Rahmen der täglichen klinischen Arbeit der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein (Direktor Univ. Prof. Dr. med. Tilo Biedermann) der Technischen Universität München.

Im Einzelnen wurden folgende Ziele bei dieser Anwendungsbeobachtung festgelegt:

1. Die Überprüfung der Wirksamkeit einer Dupilumab-Behandlung innerhalb der ersten 8 Wochen bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem atopischem Ekzem anhand standardisierter Messverfahren.
2. Die Beschreibung des weiteren Verlaufs der so behandelten Patienten über einen Zeitraum von 24 Wochen, wobei die klinische Wirksamkeit, die Akzeptanz der Therapie sowie Gründe für die Beendigung der Behandlung mit Dupilumab protokolliert wurden.
3. Die Beurteilung der Wirksamkeit einer Dupilumab-Behandlung bei Patienten, die über den gesamten Beobachtungszeitraum von 24 Wochen mit Dupilumab behandelt wurden und die zu allen vorgesehenen Kontrollen, also zu den Zeitpunkten 8, 16 und 24 Wochen nach Behandlungsbeginn untersucht werden konnten.
4. Die Protokollierung unerwünschter Nebenwirkungen.

2. Patienten, Material und Methoden

2.1 Patientencharakteristika

In die Beobachtung eingeschlossen wurden 25 Patienten der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein (Direktor Univ. Prof. Dr. med. Tilo Biedermann) mit mittelschwerem bis schwerem atopischem Ekzem. Bei diesen Patienten war durch die vorangegangenen Therapiemaßnahmen kein zufriedenstellender Behandlungserfolg erzielt worden, so dass bei allen Patienten die klinische Indikation zur Therapie mit Dupilumab bestand. Alle Patienten gaben ihr Einverständnis zu dieser Therapie und zu den vorgeschlagenen Kontrolluntersuchungen. Am 6.12.2017 wurde der erste Patient in die Verlaufsbeobachtung aufgenommen.

Es nahmen 15 männliche und 10 weibliche Patienten teil. Das Alter der Patienten lag zwischen 19 und 89 Jahren. (Tabelle 3, Abbildung 6)

Tabelle 3: Statistische Angaben zum Alter der beobachteten Patienten

Merkmal	Wert
Anzahl (n)	25
Mittelwert (Jahre)	54
Standardabweichung (Jahre)	15,68
Standardfehler des Mittels (Jahre)	3,13
Minimum (Jahre)	19
Maximum (Jahre)	89
Spannweite (Jahre)	70
Median (Jahre)	53

Die vorausgegangenen Behandlungsmaßnahmen umfassten bei jedem Patienten topische Therapien und bei 88% zusätzlich auch systemische Behandlungen (Tabelle 4)

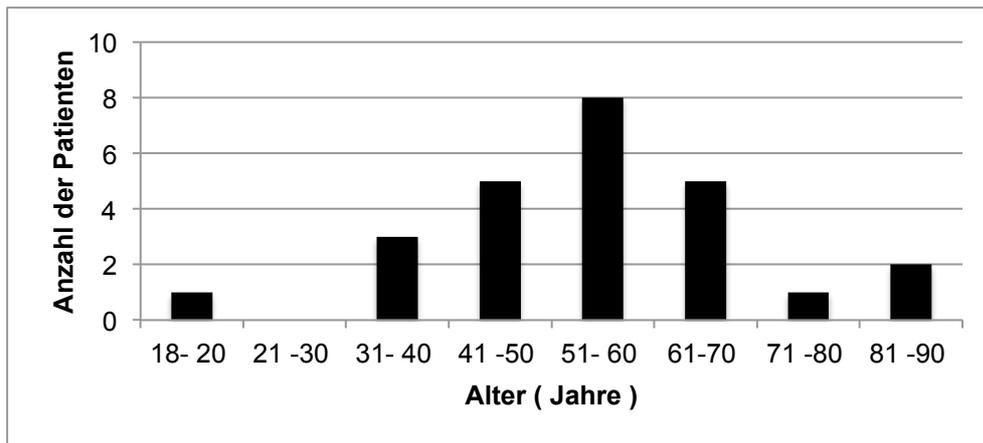


Abbildung 6: Altersverteilung der Patienten

Tabelle 4: Vorbehandlung der beobachteten Patienten (n= 25) (Anzahl; prozentualer Anteil)

Therapieverfahren	Anzahl (n)	Prozent %
Topische Glukokortikoide	25	100%
Calcineurininhibitoren	25	100%
Klimatherapie	7	28%
UV Lichttherapie	15	60%
Systemische Glukokortikoide	22	88%
Ciclosporin	12	48%
Methotrexat	7	28%
Mycophenolat-Mofetil	1	4%
Omalizumab	1	4%
IgE-Apherese	1	4%

2.2 Zeitlicher Ablauf der Rekrutierung

Die Rekrutierung der Patienten war für einen Zeitraum von 12 Monaten festgelegt worden, also vom 1.12.2017 bis zum 30.11.2018. Im Dezember 2017 wurden die ersten 4 Patienten, im November 2018 der letzte Patient in die Verlaufsbeobachtung aufgenommen. (Abbildung 7)

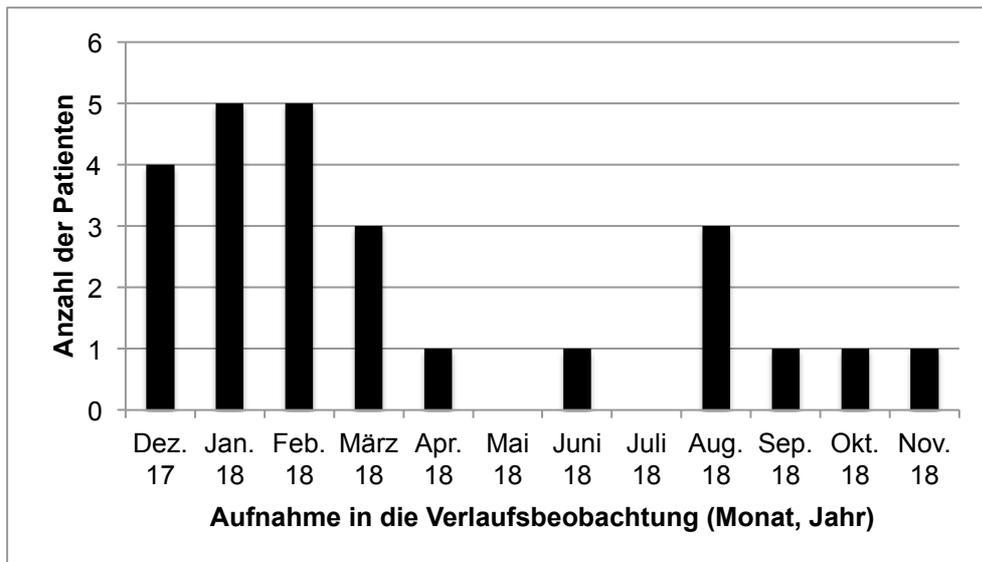


Abbildung 7: Anzahl und Zeitpunkt der Aufnahme der Patienten in die Verlaufsbeobachtung

2.3 Ethische Grundlagen und Datenschutz

Die Anwendungsbeobachtung wurde entsprechend der Deklaration des Weltärztebundes „WMA Deklaration von Helsinki - Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen“ aus dem Jahr 1964 einschließlich der Ergänzungen durchgeführt. (70)

Die Patienten erhielten eine ausdrückliche Aufklärung darüber, dass sie wie bei jeder anderen klinisch indizierten Behandlung das vorgeschlagene Behandlungsangebot jederzeit annehmen oder ablehnen können.

Die Erfassung und Archivierung der personenbezogenen Daten erfolgte gemäß den klinisch üblichen Vorgaben der Datenschutzgrundverordnung in der aktuellen Version vom 4.5.2016. (23)

2.4 Ablauf der Behandlung

Nach klinischer Indikationsstellung für die Behandlung mit Dupilumab wurde die Behandlung mit den Patienten besprochen. (Abbildung 8) Von besonderer Bedeutung dabei waren die Erklärung des Wirkungsprinzips, die Einübung der subkutanen Applikationsweise und der Zeitplan der empfohlenen Untersuchungen. (Abbildung 8)

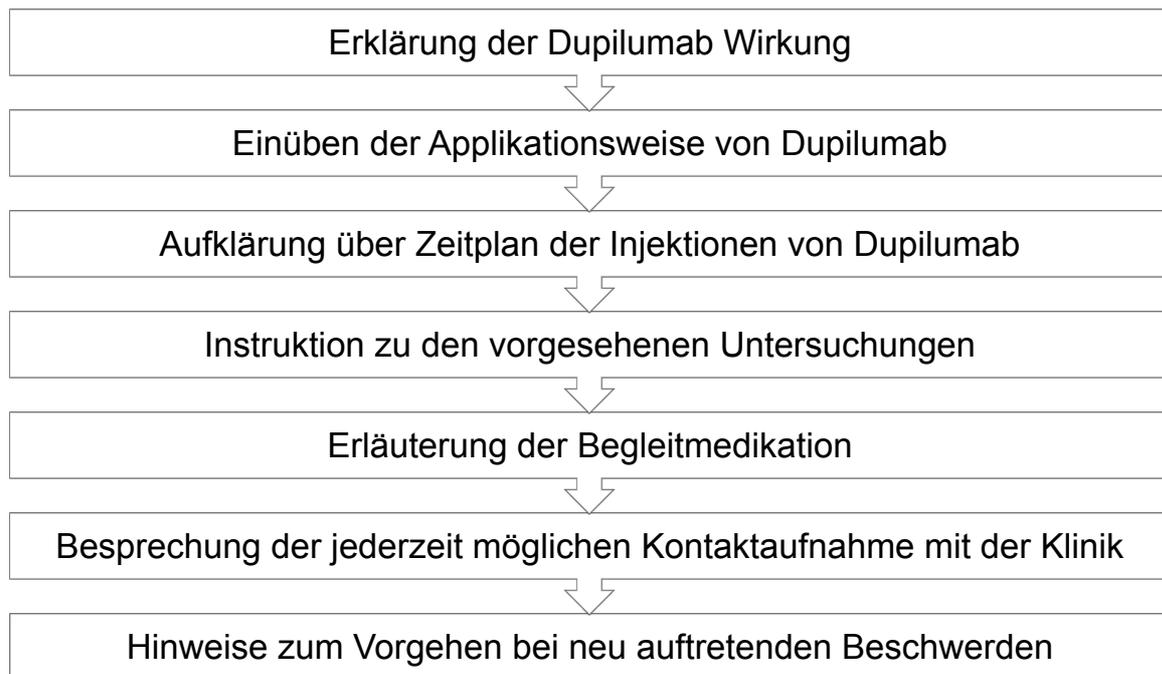


Abbildung 8: Protokoll zur Aufklärung der teilnehmenden Patienten bei gegebener Indikation für die Behandlung mit Dupilumab

Während der Anwendung von Dupilumab konnte die bereits bestehende Behandlung mit topischen Glukokortikosteroiden und Calcineurininhibitoren weitergeführt werden. Die Patienten erhielten zu Beginn der Behandlung eine subkutane Injektion von zweimal 300 mg Dupilumab sowie ein Rezept für die Präparate bis zur nächsten Kontrolle. Die Zeitpunkte der weiteren Dupilumab Injektionen sowie das Vorgehen bei neu auftretenden Beschwerden wurden eingehend besprochen. (Abbildung 9)

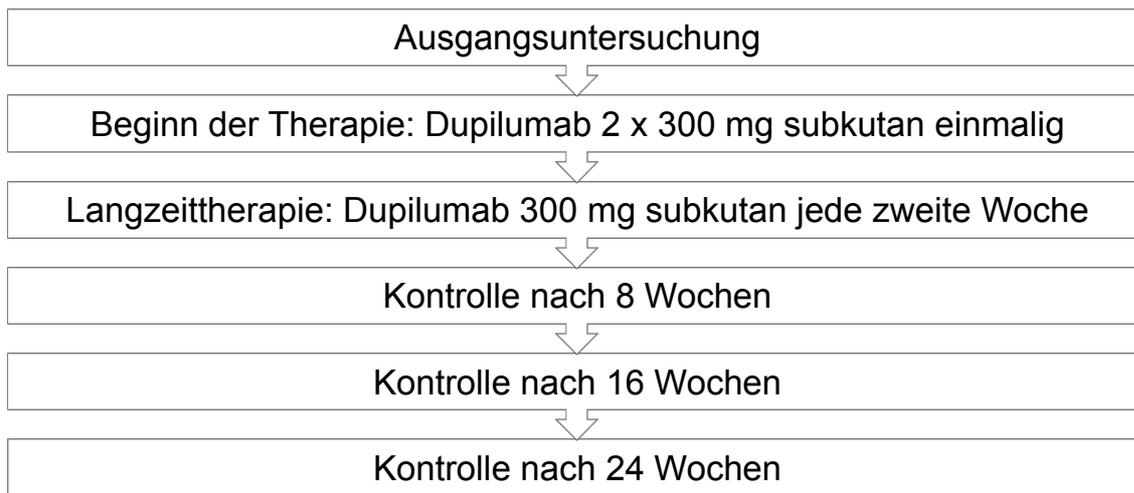


Abbildung 9: Zeitlicher Ablauf der Injektionen von Dupilumab und der empfohlenen Untersuchungen

Kontrolluntersuchungen erfolgten 8 Wochen, 16 Wochen und 24 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Dupilumab.

Wegen der Häufigkeit der Dupilumab-assoziierten Konjunktivitis wurden parallel zur Studie Empfehlungen zu Vorsorge und Behandlung entwickelt und in die klinische Arbeit implementiert. (Abbildung 10) Alle Patienten erhielten mündlich entsprechende Informationen und Schulungen sowie ein Informationsblatt für Patient und externen Arzt.

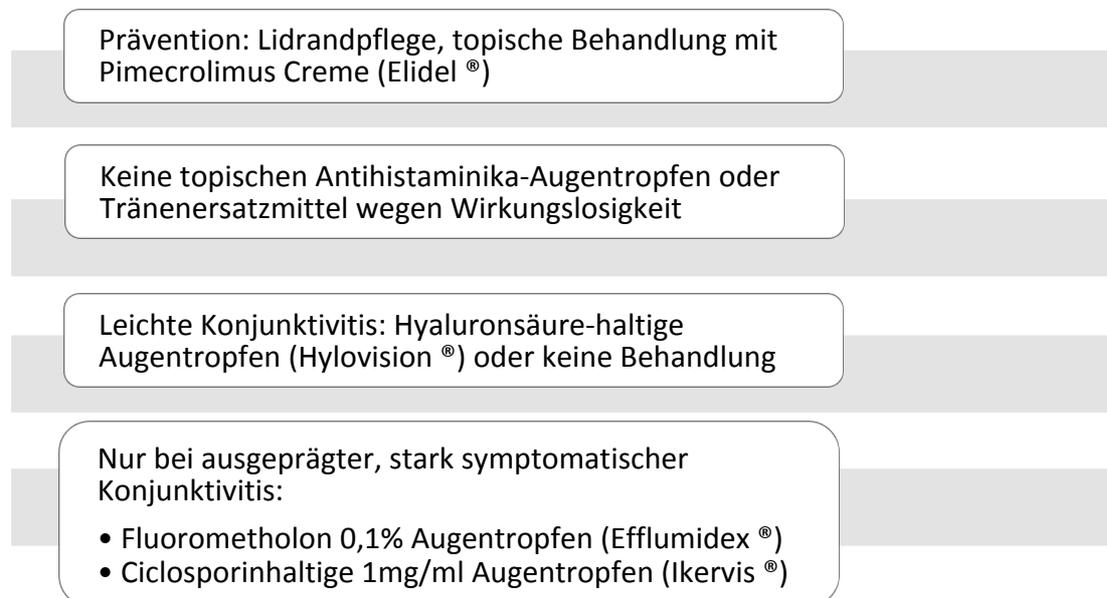


Abbildung 10: Prävention und Behandlung der Dupilumab-assoziierten Konjunktivitis (88)

2.5 Mess- und Beurteilungsverfahren

Bei den Untersuchungen erfolgte eine ausführliche Anamnese. Jeder Patient wurde auch nach seinem Anwendungsverhalten und der Anwendungszuverlässigkeit von Dupilumab befragt und eingehend dermatologisch untersucht. (Abbildung 11)

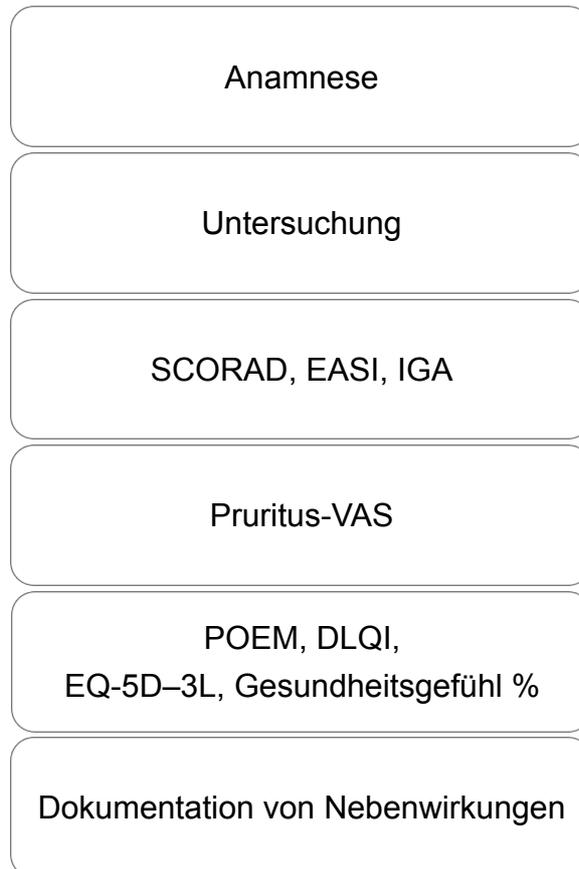


Abbildung 11: Angewandte Anamnese, Untersuchungs- und Messverfahren

2.5.1 Scores zur Beurteilung des Schweregrads der Hautveränderungen

Folgende Scores wurden zur Objektivierung der Erkrankung ermittelt und dokumentiert:

Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD) (32)

Der SCORAD wurde 1993 in einem „Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis“ beschrieben und gilt als etabliertes Verfahren zur Schweregradbeurteilung. Drei Komponenten gehen in die Berechnung ein:

A: Summe in Prozent der Körperoberfläche der betroffenen Hautareale

B: Summe der Intensität folgender Hautveränderungen:

Erythem, Ödem/ Papelbildung, Nässen/ Krustenbildung, Exkoration, Lichenifikation und Trockenheit

Die Intensität wird mit 0 (keine), 1 (leicht), 2 (mäßig), 3 (stark) bewertet.

C: Werte einer visuellen Analogskala von 0 (keine Beschwerden) bis 10 (sehr starke Beschwerden) für Juckreiz und Schlaflosigkeit während der zurückliegenden drei Tage bzw. Nächte, die subjektiv vom Patienten graduiert werden.

Der SCORAD errechnet sich nach der Formel: $A/5 + 7B/2 + C$. Der Maximalwert liegt bei 103. Die Vorlage zur Ermittlung und Berechnung des SCORAD findet sich im Anhang.

Eczema Area and Severity Index (EASI) (46)

In die Berechnung des EASI gehen folgende Komponenten ein:

A: Flächenhaftes Ausmaß der Hautveränderungen in vier Körperregionen:

Hals und Nacken; Stamm; obere Extremität; untere Extremität.

Das flächenhafte Ausmaß wird nach einem Score graduiert: 0 (0%), 1 (1-9%), 2 (10-29%), 3 (30-49%), 4 (50-69%), 5 (70-89%), 6 (90-100%)

B: Intensität (0 bis 3) der Hautveränderungen:

Erythem, Ödem/ Papelbildung, Exkoration, Lichenifikation entsprechend einem Score 0 (kein), 1 (leichte), 2 (mittelgradige), 3 (schwere) Veränderungen.

Die Summe der Scores jeder Körperregion wird addiert und dann mit einem Faktor multipliziert. Dieser Faktor beträgt 0,1 für Hals und Nacken, 0,3 für Stamm, 0,2 für die obere Extremität und 0,4 für die untere Extremität.

Der EASI ist die Summe der Scores der vier Körperregionen. Der Maximalwert beträgt 72. Die Vorlage zur Ermittlung und Berechnung des EASI findet sich im Anhang.

Investigator`s Global Assessment (IGA) (42)

IGA beschreibt das Erscheinungsbild der Hautveränderungen:

0 normal	keine Entzündungszeichen
1 fast normal	kaum erkennbares Erythem, keine Exkoration, keine Krustenbildung
2 mild	hellrotes Erythem und leicht wahrnehmbare Induration, allenfalls leichte Exkoration
3 mäßiggradig	dunkelrotes Erythem, eindeutig erkennbare Induration oder Papelbildung

IGA nimmt somit Werte zwischen 0 und 4 an, wobei höhere Werte eine schwerere Erkrankung anzeigen. Die Vorlage zur Ermittlung und Berechnung des IGA findet sich im Anhang.

2.5.2 Scores zur Beurteilung des subjektiven Empfindens der Erkrankung

Pruritus Visual Analog Scale (Pruritus VAS) (59)

Dabei wird der Juckreiz graduiert an einer 10 cm langen, waagrechten Skala von 0 bis 10, wobei das linksseitige Ende der Linie „kein Juckreiz“ (1) und das rechte Ende „äusserst starker Juckreiz“ (10) bedeuten.

Folgende numerische Auswertung wird vorgenommen:

0,1 bis 2,9	leichter Juckreiz
3,0 bis 6,9	mäßiggradiger Juckreiz
7,0 bis 8,9	starker Juckreiz
9,0 bis 10	sehr starker Juckreiz

Die Vorlage zur Ermittlung und Berechnung des Pruritus VAS findet sich im Anhang.

Patient Oriented Eczema Measure (POEM) (20; 22)

Der POEM objektiviert die subjektiv empfundenen Beschwerden der Hautveränderungen anhand von sieben Fragen an den Patienten:

1. An wie vielen Tagen der letzten Woche hat Ihre Haut wegen des Ekzems gejuckt?

Keinen Tag 1-2 Tage 3-4 Tage 5-6 Tage jeden Tag

2. In wie vielen Nächten der letzten Woche war Ihr Schlaf durch das Ekzem gestört?

Keine Nacht 1-2 Nächte 3-4 Nächte 5-6 Nächte jede Nacht

3. An wie vielen Tagen der letzten Woche hat Ihre Haut wegen des Ekzems geblutet?

Keinen Tag 1-2 Tage 3-4 Tage 5-6 Tage jeden Tag

4. An wie vielen Tagen der letzten Woche hat Ihre Haut wegen des Ekzems genäßt?

Keinen Tag 1-2 Tage 3-4 Tage 5-6 Tage jeden Tag

5. An wie vielen Tagen der letzten Woche war Ihre Haut wegen des Ekzems rissig?

Keinen Tag 1-2 Tage 3-4 Tage 5-6 Tage jeden Tag

6. An wie vielen Tagen der letzten Woche hat Ihre Haut wegen des Ekzems geschuppt?

Keinen Tag 1-2 Tage 3-4 Tage 5-6 Tage jeden Tag

7. An wie vielen Tagen der letzten Woche hat sich Ihre Haut wegen des Ekzems trocken oder rau angefühlt?

Keinen Tag 1-2 Tage 3-4 Tage 5-6 Tage jeden Tag

Die Antworten werden einem Score zugeordnet und summiert:

Niemals	0
1-2 Tage	1
3-4 Tage	2
5-6 Tage	3
täglich	4

Die Werte des POEM liegen zwischen 0 und 28, wobei höhere Werte stärkere Beschwerden anzeigen. Die Vorlage zur Ermittlung des POEM findet sich im Anhang.

Dermatology Life Quality Index (DLQI) (23;39)

Der DLQI erlaubt eine Bewertung, inwieweit die Erkrankung das tägliche Leben des Patienten beeinflusst. Gefragt wird nach Beschwerden der zurückliegenden Woche.

1 Wie juckend, schmerzhaft, wund oder brennend war Ihre Haut in der letzten Woche?

2 Wie sehr haben Sie sich in der letzten Woche wegen Ihrer Haut geschämt oder verunsichert gefühlt?

3 Wie sehr hat Ihr Hautzustand Sie in der letzten Woche beim Einkaufen oder bei der Haus- und Gartenarbeit gestört?

4 Wie stark hat Ihre Haut in der letzten Woche die Auswahl Ihrer Kleidung beeinflusst?

5 Wie stark hat Ihre Haut in der letzten Woche Ihre sozialen Kontakte oder Freizeitaktivitäten beeinflusst?

6 Wie sehr hat Ihre Haut Ihnen in der letzten Woche die Ausübung von Sport erschwert?

7 Hat Ihre Haut Sie in der letzten Woche davon abgehalten zu arbeiten oder zu studieren?

8 Wie sehr hatten Sie in der letzten Woche Probleme mit Ihrem Partner, Freunden, Verwandten?

9 Wie sehr hat Ihre Haut Ihnen in der letzten Woche Probleme im Liebesleben bereitet?

10 Inwieweit war die Behandlung Ihrer Haut in der letzten Woche ein Problem, z.B. durch Verunreinigung von Wäsche und Gegenständen oder durch den Zeitaufwand?

Die Antworten werden einem Score zugeordnet und summiert:

- 0 gar nicht
- 1 etwas
- 2 viel
- 3 sehr viel

Der DLQI liegt zwischen 0 und 30, wobei ein höherer Wert eine stärkere Beeinträchtigung der Lebensqualität anzeigt. Die Vorlage zur Ermittlung und Berechnung des DLQI findet sich im Anhang.

Euro Qol - 5 Dimensions - 3 Levels® (EQ-5D – 3L®) (33)

Der Patient wählt aus folgenden Aussagen die für ihn zutreffende aus:

Ich habe keine Probleme beim Gehen.

Ich habe einige Probleme beim Gehen.

Ich bin bettlägerig.

Ich habe keine Probleme für mich selbst zu sorgen.

Ich habe einige Probleme mich zu waschen oder anzuziehen.

Ich bin nicht in der Lage mich selbst zu waschen und anzuziehen.

Ich habe keine Probleme bei meinen alltäglichen Tätigkeiten.

Ich habe einige Probleme bei meinen alltäglichen Tätigkeiten.

Ich bin nicht in der Lage meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen.

Ich habe keine Schmerzen oder Beschwerden.

Ich habe mässige Schmerzen oder Beschwerden.

Ich habe extreme Schmerzen oder Beschwerden.

Ich bin nicht ängstlich oder deprimiert.

Ich bin mässig ängstlich oder deprimiert.

Ich bin extrem ängstlich oder deprimiert.

Die Antworten werden einem Score zugeordnet und summiert:

- 1 keine Beschwerden
- 2 mäßige Beschwerden
- 3 starke Beschwerden

Ein EQ-5D-3L® Wert von 5 bedeutet keine Beschwerden, der Maximalwert beträgt 15. Die Vorlage zur Ermittlung und Berechnung des EQ-5D-3L® findet sich im Anhang.

Gesundheitsgefühl in Prozent (%) (33)

Der Patient gibt an einer vertikalen Linie mit einer Maßeinteilung von 0 bis 100 sein persönliches Gefühl über seinen Gesundheitszustand an, wobei 0 der schlechteste denkbare Gesundheitszustand und 100 der beste denkbare Gesundheitszustand ist.

Die Vorlage zur Ermittlung und Berechnung des Gesundheitsgefühls in Prozent (%) findet sich im Anhang.

2.5.3 Befragung zu unerwünschten Ereignissen

Alle Patienten wurden bei den Kontrollterminen eingehend nach unerwünschten Ereignissen befragt. Diese wurden protokolliert.

2.6 Statistische Methoden

Für die kontinuierlichen Daten wurde eine deskriptive Statistik erstellt. Berechnet wurden jeweils Mittelwert, Standardabweichung (SD) und Standardfehler (standard error of the mean; SEM) und Perzentile der einzelnen Scores.

Als kategorielle Größen wurde die Anzahl der Patienten in % der Gruppe ermittelt, die eine Abnahme des EASI um mehr als 75% (EASI 75) bzw. 50 % (EASI 50) nach 8 Wochen Behandlung mit Dupilumab aufwiesen.

Die protokollierten Nebenwirkungen wurden deskriptiv dargestellt.

Für die statistische Analyse erfolgten entsprechend der vorgegebenen Studienziele folgende Analysen:

1. Der Vergleich der Messwerte vor Therapie und 8 Wochen nach Behandlung mit Dupilumab. Bei diesem Vergleich wurden die Patienten herangezogen, die mindestens 8 Wochen mit Dupilumab behandelt wurden und zur vorgesehenen Kontrolle nach 8 Wochen untersucht werden konnten. Für jeden Datensatz erfolgte eine Überprüfung auf Gleichverteilung der Messwerte anhand einer Analyse entsprechend dem Kolmogorov-Smirnov Test. Anschließend wurde der statistische Vergleich mit einem zweiseitigen t-Test für verbundene Stichproben durchgeführt. Da an einem Datensatz mehrere unabhängige Hypothesen getestet wurden, erfolgte eine Anpassung des Signifikanzniveaus entsprechend der Bonferroni-Korrektur. Ein signifikanter Unterschied wurde bei einem p-Wert kleiner 0,05 angenommen.

2. Der Vergleich der Messwerte vor Therapie versus 8 Wochen, 8 versus 16 Wochen sowie 8 versus 24 Wochen Behandlung mit Dupilumab. Bei diesem Vergleich wurden die Patienten herangezogen, die über die gesamte Beobachtungszeit von 24 Wochen mit Dupilumab behandelt wurden und zu allen vorgesehenen Kontrollen, also nach 8, 16 und 24 Wochen untersucht werden konnten. Für jeden Datensatz erfolgte eine Überprüfung auf Gleichverteilung der Messwerte entsprechend dem Kolmogorov-Smirnov Test. Anschließend wurde der statistische Vergleich mit einem zweiseitigen t-Test für verbundene Stichproben durchgeführt. Da an einem Datensatz mehrere unabhängige Hypothesen getestet wurden, erfolgte eine Anpassung des Signifikanzniveaus entsprechend der Bonferroni Korrektur. Ein signifikanter Unterschied wurde bei einem p-Wert kleiner 0,05 angenommen.

Die statistischen Analysen wurden in Einklang mit den Leitlinien für statistische Analysen von Beobachtungsstudien durchgeführt. (47)

Die statistischen Berechnungen erfolgten auf einem Apple MacBook Air® (Apple Inc.) mit dem Betriebsprogramm mac OS High Sierra® und Verwendung von Microsoft Excel® (Microsoft Corporation) und AnalystSoft StatPlus pro® (AnalystSoft Inc.). Die graphische Darstellung der Ergebnisse sowie die Texterstellung wurde unter Anwendung von Microsoft Excel® und Microsoft Word® (Microsoft Corporation) und Apple Numbers® (Apple Inc.) vorgenommen.

3. Ergebnisse

3.1 Verlaufsprotokoll und Gründe für einen Therapieabbruch

In die Studie wurden 25 Patienten mit mittelschwerem bis schwerem atopischem Ekzem aufgenommen. (Abbildung 12)

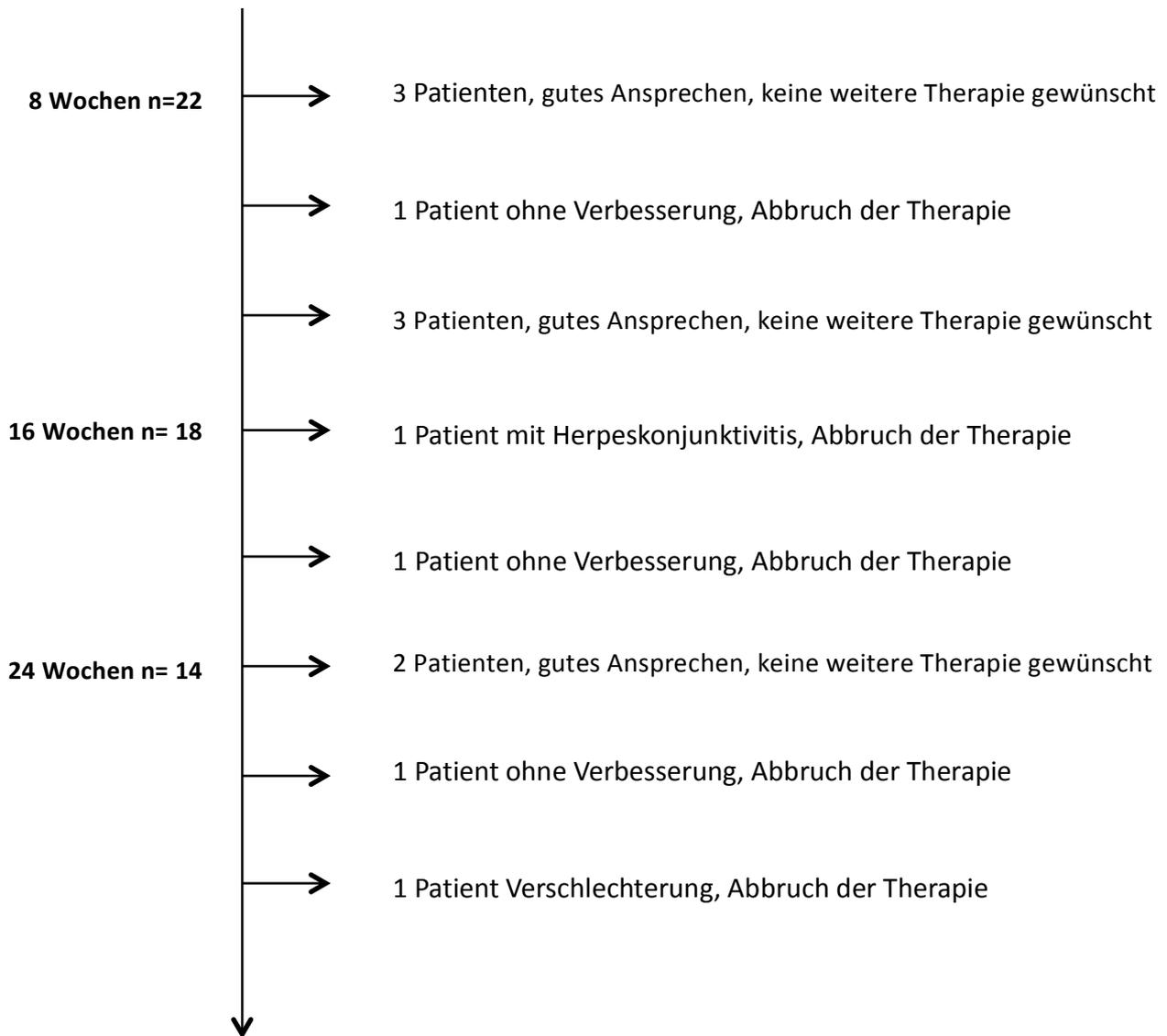
22 Patienten kamen zur Kontrolluntersuchung nach 8 Wochen. 3 Patienten wollten aus persönlichen Gründen nicht zur Kontrolluntersuchung kommen, weil sie den weiten Anfahrtsweg nicht auf sich nehmen wollten. Im Telefoninterview beschrieben diese Patienten eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit von Dupilumab. Zur statistischen Analyse wurden diese Patienten nicht herangezogen. Die Daten der Kontrolluntersuchung nach 8 Wochen umfassten 22 Patienten.

18 Patienten kamen zur Kontrolluntersuchung nach 16 Wochen. Ein Patient musste zwischenzeitlich die Behandlung mit Dupilumab wegen einer Herpeskonjunktivitis abbrechen. Ein Patient wollte keine weitere Behandlung mit Dupilumab wegen fehlenden Behandlungserfolges. Zwei Patienten hatten eine sehr gute Besserung des Beschwerdebildes und beschlossen deshalb, die Behandlung mit Dupilumab zu beenden.

14 Patienten kamen zur Kontrolluntersuchung nach 24 Wochen. Ein Patient wollte zwischenzeitlich wegen eines fehlenden Behandlungserfolges und ein Patient wegen einer Verschlechterung der Beschwerden nach initialem Ansprechen die Behandlung mit Dupilumab beenden. 2 Patienten beendeten zwischenzeitlich eigenständig die Behandlung mit Dupilumab wegen eines guten Behandlungserfolges.

12 Patienten wünschten bei sehr gutem, dauerhaftem Ansprechen die Behandlung mit Dupilumab weiterzuführen. Das Verlaufsprotokoll der Patienten und die Gründe und die Zeitpunkte für das Ausscheiden aus der Beobachtung sind in Abbildung 12 und Abbildung 13 dargestellt.

Beginn der Behandlung mit Dupilumab bei 25 Patienten mit mittelschwerem bis schwerem atopischem Ekzem



12 Patienten, sehr gutes Ansprechen, Wunsch nach Fortsetzung der Behandlung mit Dupilumab.

Abbildung 12: Verlaufsprotokoll und Gründe für das Ausscheiden aus der Beobachtung

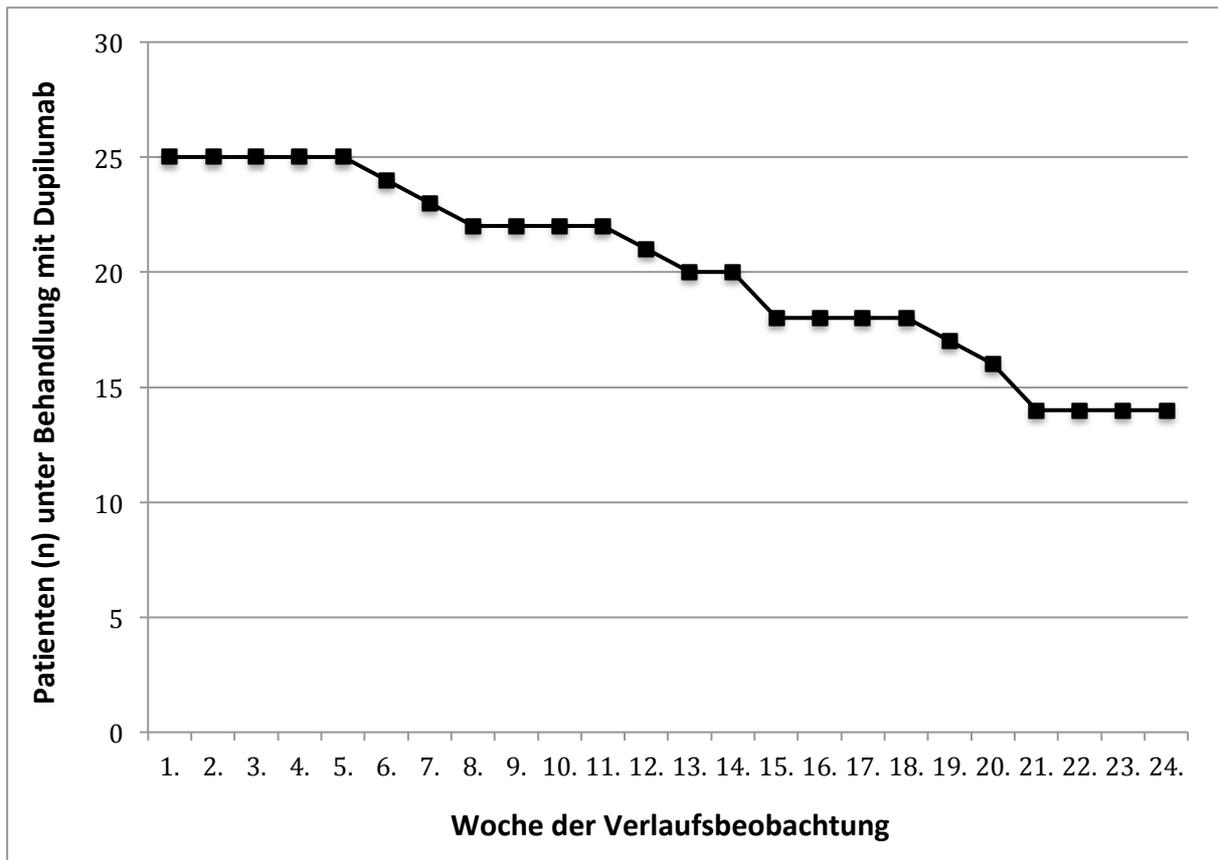


Abbildung 13: Anzahl der Patienten unter Behandlung mit Dupilumab im zeitlichen Verlauf

3.2 Wirksamkeit der Behandlung mit Dupilumab innerhalb der ersten 8 Wochen

Zur Beurteilung der Wirksamkeit einer Behandlung mit Dupilumab innerhalb der ersten 8 Wochen wurden die 22 Patienten herangezogen, die mindestens 8 Wochen mit Dupilumab behandelt worden waren und zur vorgesehenen Kontrolle nach 8 Wochen untersucht werden konnten. 3 Patienten berichteten nur telefonisch von einem guten Behandlungserfolg, wollten jedoch aus persönlichen Gründen nicht zu einer Kontrolluntersuchung kommen. Deshalb wurden diese Patienten nicht in die weitere statistische Analyse eingeschlossen.

3.2.1 Klinischer Schweregrad der Erkrankung

Der klinische Schweregrad, gemessen an SCORAD, EASI und IGA zeigte eine Verbesserung nach 8 Wochen Behandlung mit Dupilumab. Der SCORAD nahm im Mittel von 52,4 auf 25,7, der EASI von 31,0 auf 11,3 und der IGA von 2,8 auf 1,6 ab. (Abbildung 14, 16, 17) Diese Verbesserungen sind für alle Messungen statistisch signifikant. (Tabelle 5)

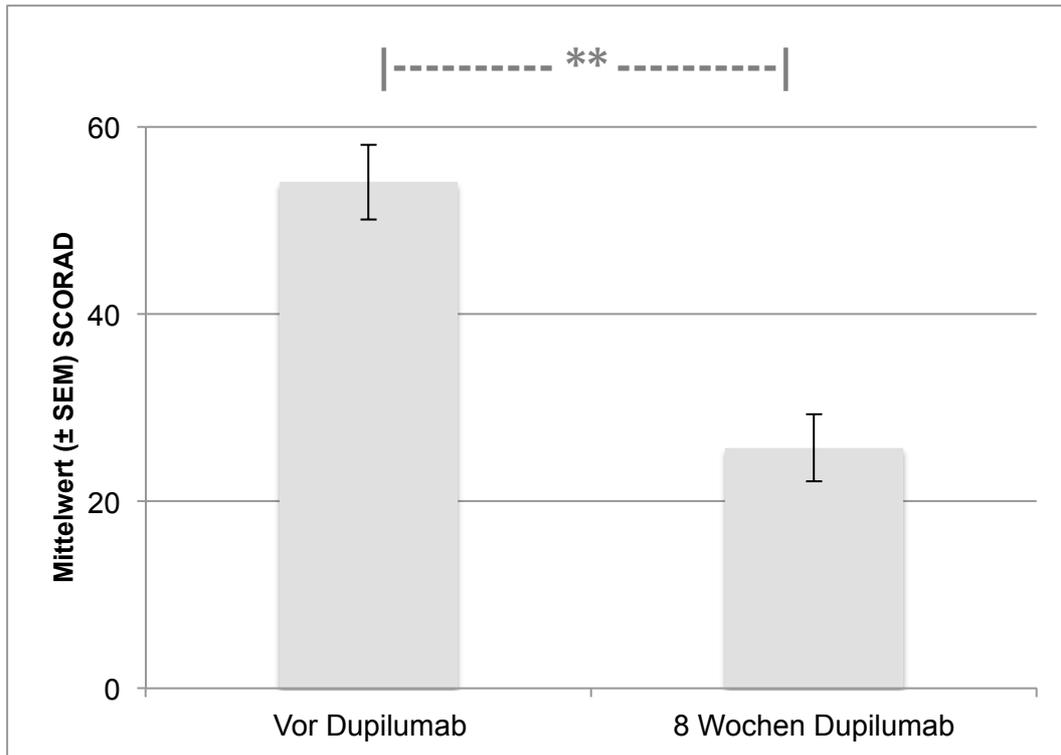


Abbildung 14: SCORAD vor Dupilumab sowie nach 8 Wochen Behandlung mit Dupilumab. (n= 22, Mittelwert ± SEM, ** $p < 0,01$)

Ein konkretes Patientenbeispiel verdeutlicht die erhebliche Besserung. Abgebildet sind die Hautveränderungen vor und nach 8 Wochen Behandlung mit Dupilumab. (Abbildung 15)



Abbildung 15: Deutliche Besserung der Hautveränderungen bei einem 38 Jahre alten Patienten: Linkes Bild vor, die beiden rechten Bilder nach 8 Wochen Behandlung mit Dupilumab

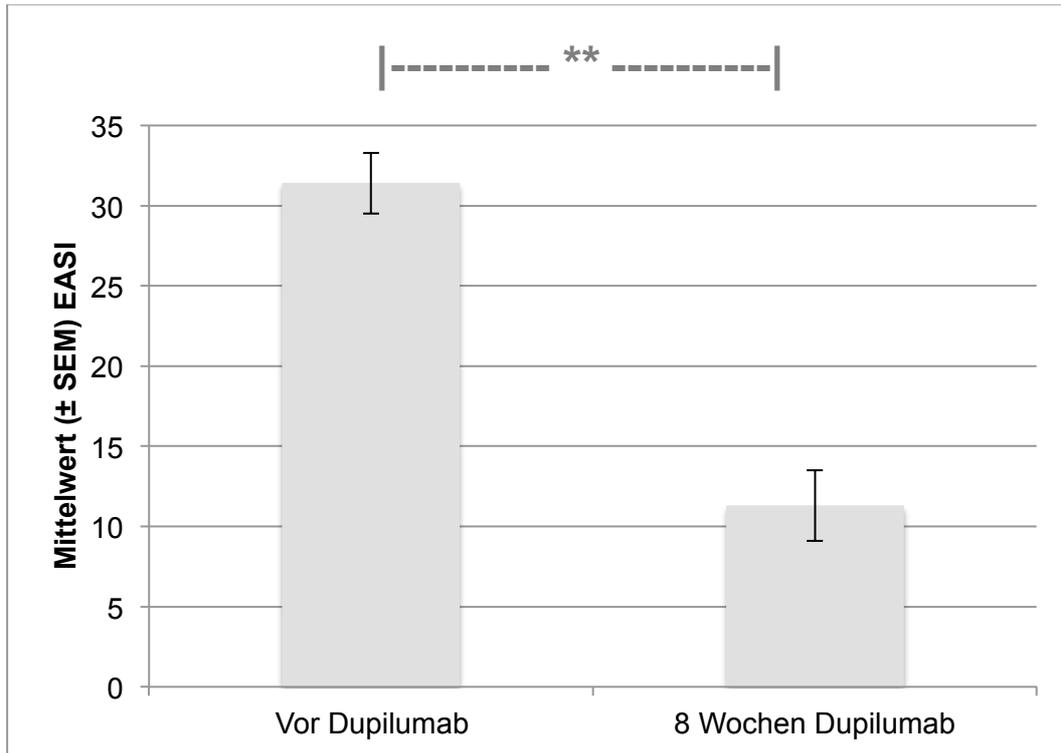


Abbildung 16: EASI vor Dupilumab sowie nach 8 Wochen Behandlung mit Dupilumab. (n= 22, Mittelwert ± SEM, ** p< 0,01)

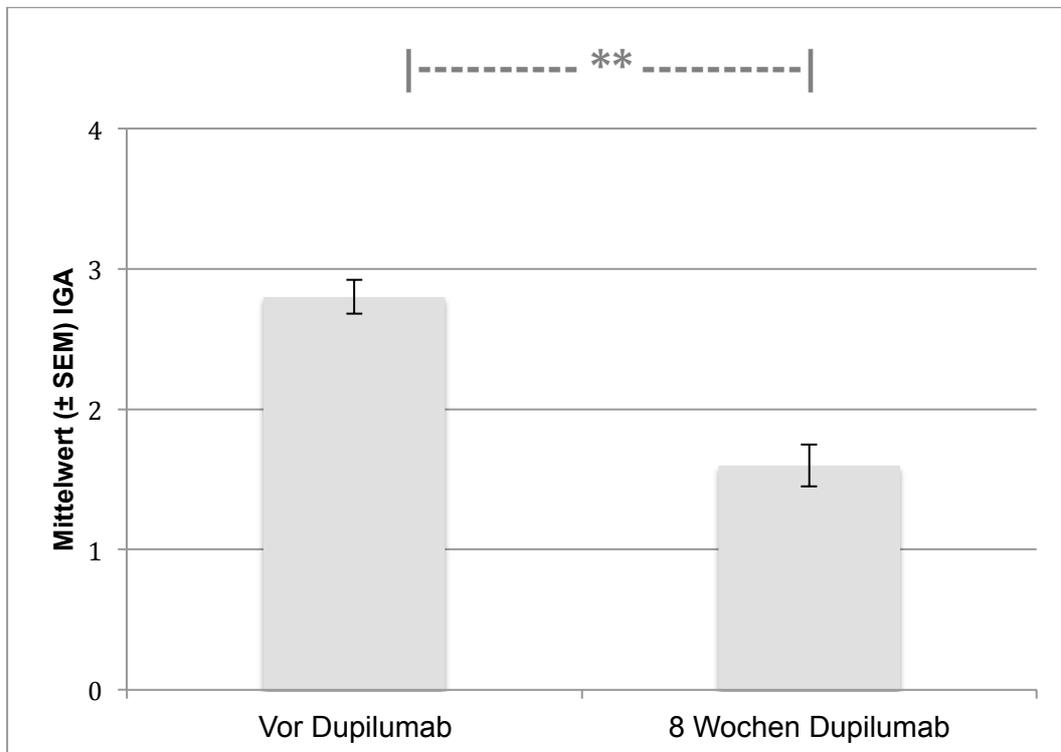


Abbildung 17: IGA vor Dupilumab sowie nach 8 Wochen Behandlung mit Dupilumab. (n= 22, Mittelwert ± SEM, ** p< 0,01)

Einen EASI >50 erreichten 84% der Patienten. (Abbildung 18)

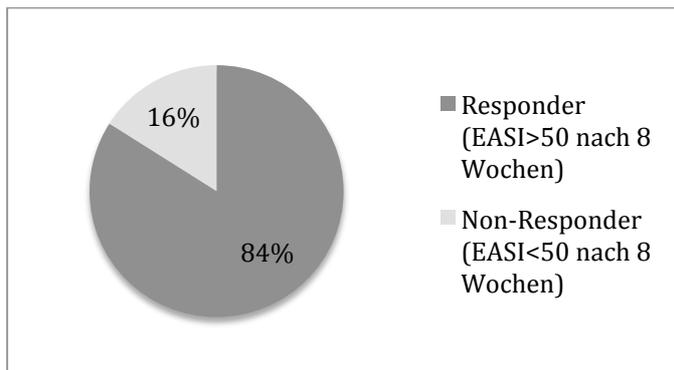


Abbildung 18: Anteil der Patienten (%) mit einem EASI > 50 nach 8 Wochen Behandlung mit Dupilumab

3.2.2 Intensität des Pruritus

Der Juckreiz zeigte eine Abnahme der Pruritus-VAS von 6,7 auf 3,1. (Abbildung 19) Diese Verbesserung ist statistisch signifikant. (Tabelle 5)

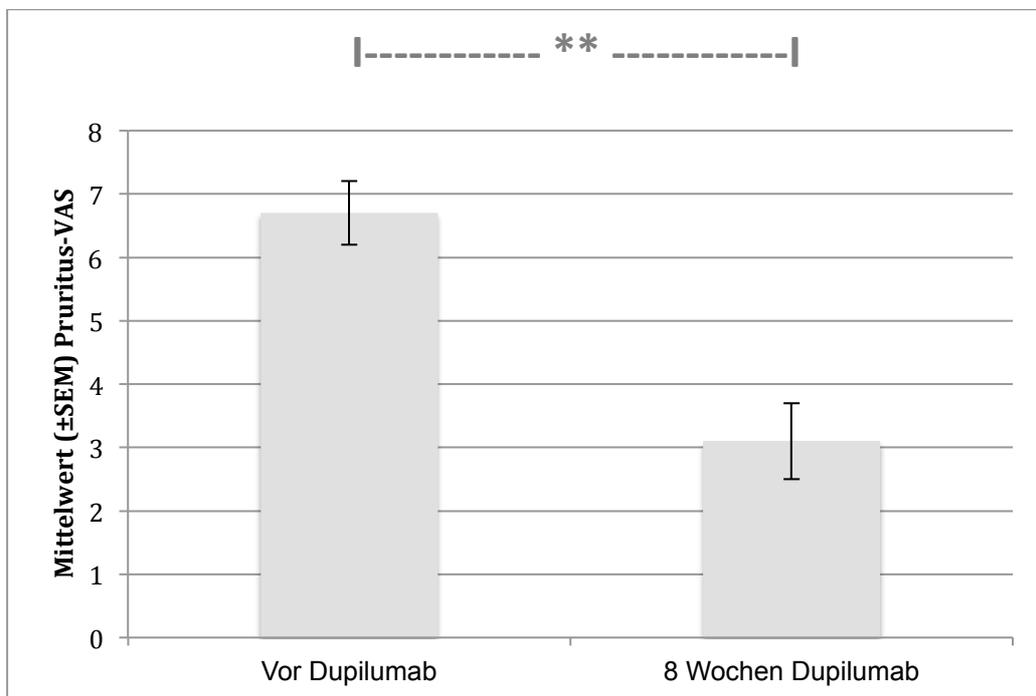


Abbildung 19: Pruritus-VAS vor Dupilumab sowie nach 8 Wochen Behandlung mit Dupilumab. (n= 22, ** p< 0,01)

3.2.3 Symptomatik und Lebensqualität der Patienten

Alle Parameter zur Bewertung der Symptomatik und der Lebensqualität - nämlich POEM, DLQI, EQ-5D-3L, und % Gesundheitsgefühl - zeigten nach 8 Wochen Behandlung mit Dupilumab eine signifikante Verbesserung. (Tabelle 5)

POEM nahm im Mittel von 21,7 auf 10,6 ab. Ebenso zeigte sich eine deutliche Abnahme des DLQI von 16,7 auf 5,0. Der EQ-5D-3L verbessert sich von 7,9 auf 5,8, wobei der beste zu erreichende Wert bei diesem Parameter bei 5,0 liegt. Das Gesundheitsgefühl verbesserte sich deutlich von 44,2% auf 73,0%. Diese Verbesserungen sind für alle Messungen statistisch signifikant. (Abbildung 20, 21, 22, 23, Tabelle 5)

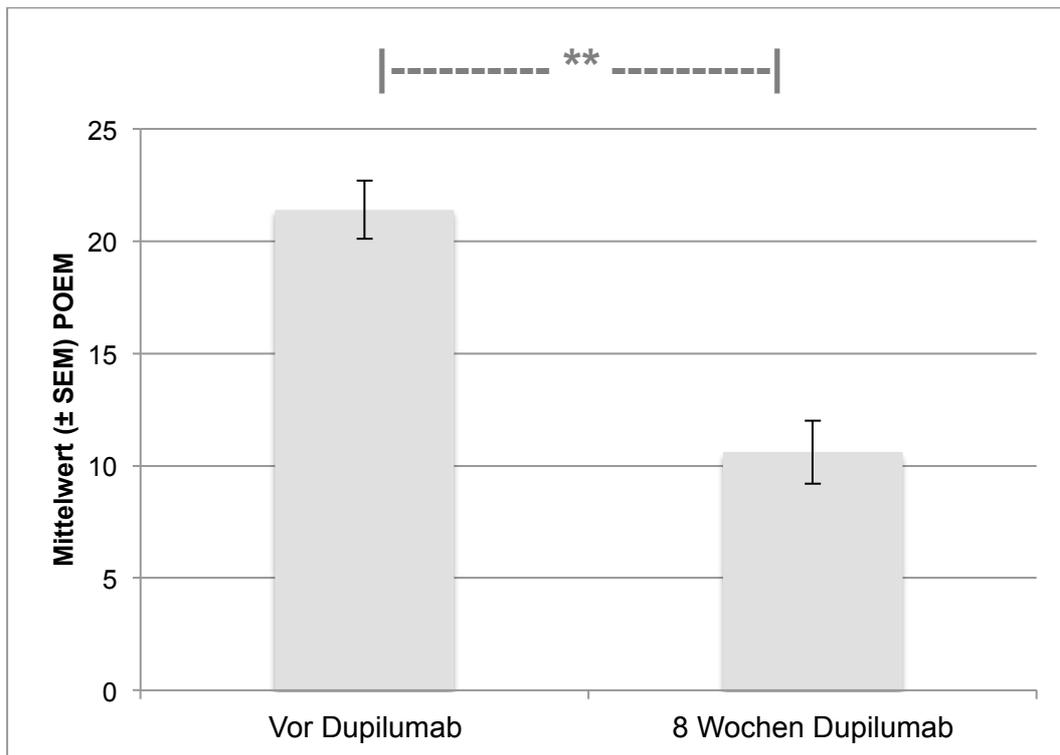


Abbildung 20: POEM vor Dupilumab sowie nach 8 Wochen Behandlung mit Dupilumab. (n= 22, Mittelwert ± SEM, ** $p < 0,01$)

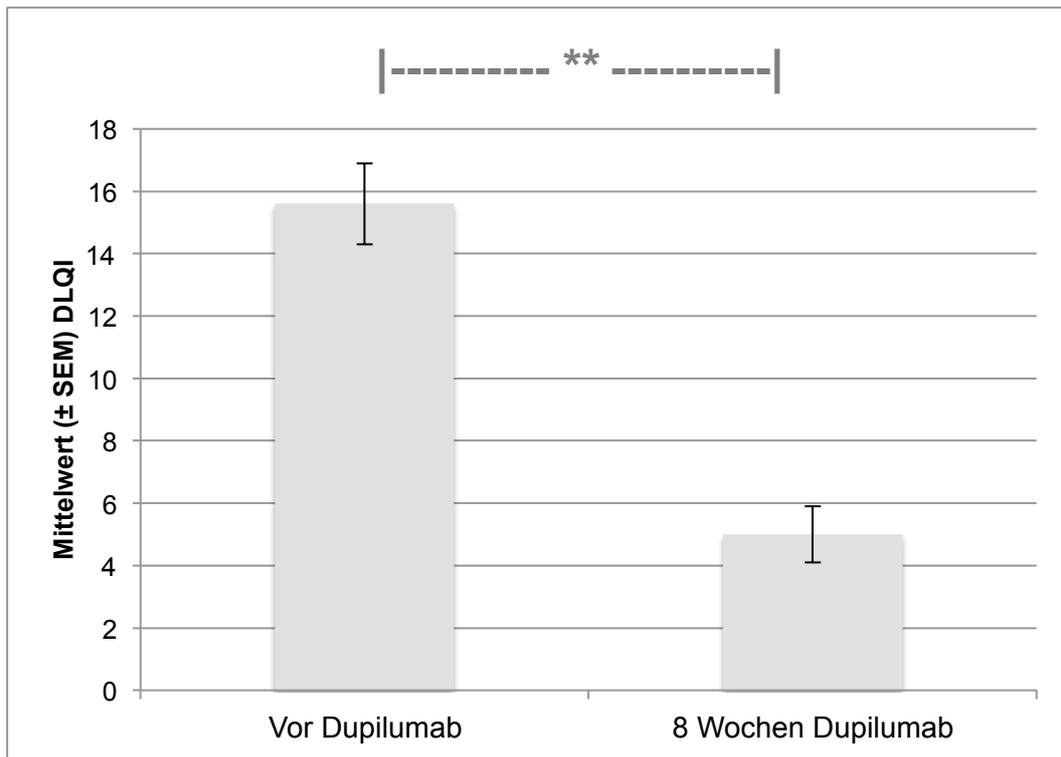


Abbildung 21: DLQI vor Dupilumab sowie nach 8 Wochen Behandlung mit Dupilumab. (n= 22, Mittelwert ± SEM, ** $p < 0,01$)

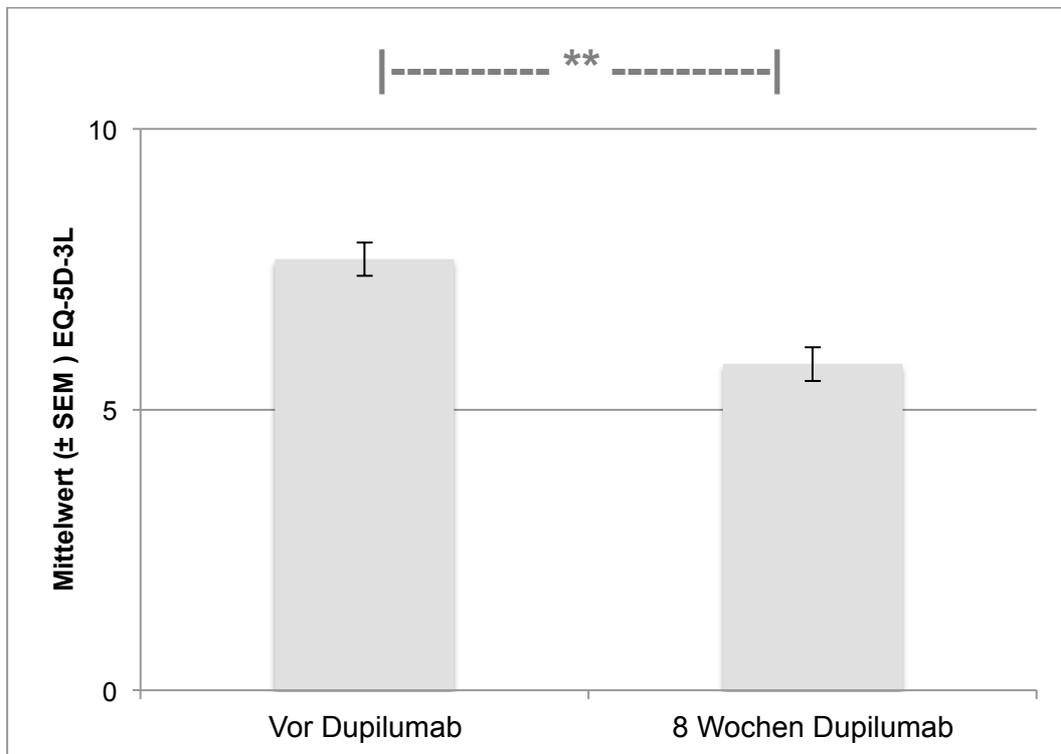


Abbildung 22: EQ-5D-3L vor Dupilumab sowie nach 8 Wochen Behandlung mit Dupilumab. (n= 22, Mittelwert ± SEM, ** $p < 0,01$)

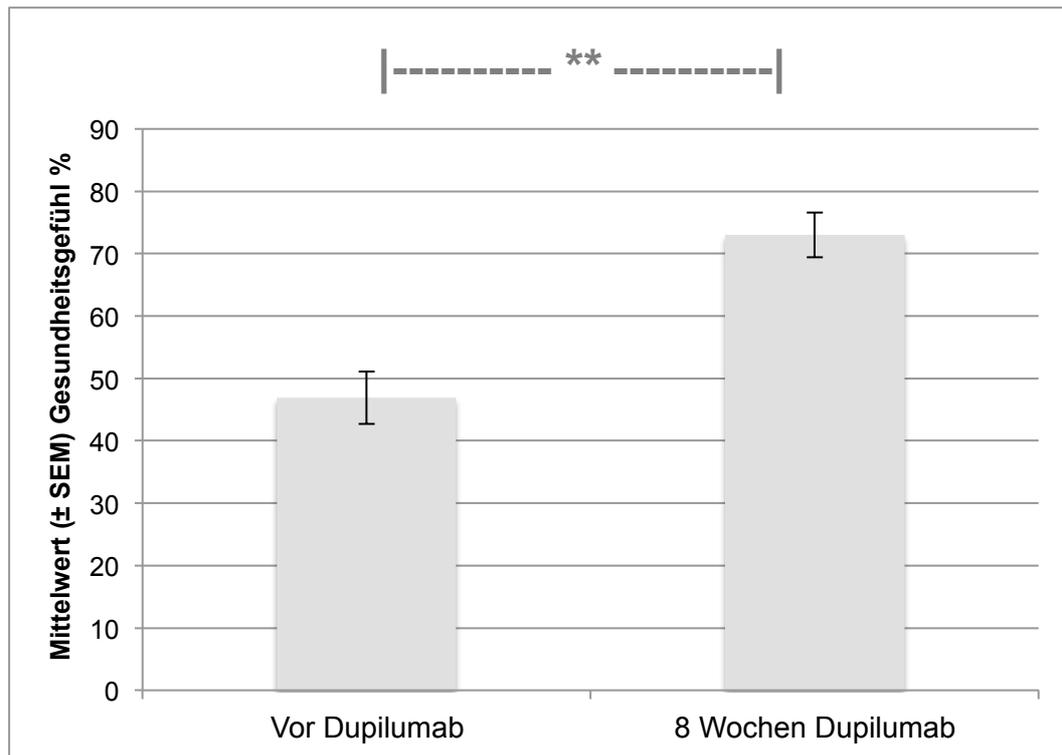


Abbildung 23: Gesundheitsgefühl % vor Dupilumab sowie nach 8 Wochen Behandlung mit Dupilumab. (n= 22, Mittelwert ± SEM, ** p< 0,01)

Tabelle 5: Messwerte und Ergebnisse des statistischen Vergleichs der Messwerte vor Therapie sowie nach 8 Wochen Behandlung mit Dupilumab (n=22)

Parameter	Vor Dupilumab			8 Wochen Dupilumab			Vor versus 8 Wochen Dupilumab
	Mittelwert	SD	SEM	Mittelwert	SD	SEM	p
SCORAD	52,4	19,2	4,0	25,7	17,2	3,6	p< 0,01
EASI	31,0	10,3	2,2	11,3	10,5	2,2	p< 0,01
IGA	2,8	0,6	0,1	1,6	0,7	0,1	p< 0,01
POEM	21,7	5,7	1,1	10,6	6,9	1,4	p< 0,01
DLQI	16,7	6,5	1,3	5,00	4,5	0,9	p< 0,01
PRURITUS-VAS	6,7	2,8	0,5	3,1	2,9	0,6	p< 0,01
EQ-5D-3L	7,9	1,5	0,3	5,8	1,5	0,3	p< 0,01
GESUNDHEITS GEFÜHL %	44,2	18,9	4,0	73,0	17,0	3,6	p< 0,01

3.3 Wirksamkeit der Behandlung mit Dupilumab über 24 Wochen

3.3.1 Klinischer Schweregrad der Erkrankung

Der klinische Schweregrad, gemessen an SCORAD, EASI und IGA, zeigte eine Verbesserung über den gesamten Beobachtungszeitraum von 24 Wochen. Der SCORAD nahm im Mittel nach 8 Wochen von 52,4 auf 25,7 ab, lag nach 16 Wochen bei 21,8 und nach 24 Wochen bei 19,0. (Abbildung 24; Tabelle 6; Tabelle 7)

Ein vergleichbarer Verlauf wurde auch für den EASI beobachtet. Der EASI verbesserte sich von 31,0 auf 11,3 (8 Wochen), 9,4 (16 Wochen) und 9,6 (24 Wochen). (Abbildung 25)

Der IGA zeigte eine Abnahme von 2,8 auf 1,6 (8 Wochen), 1,4 (16 Wochen) und 1,2 (24 Wochen). (Abbildung 26)

Die statistische Analyse ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Werten nach 8 Wochen und denen nach 16 Wochen und 24 Wochen, sowie zwischen den Werten nach 16 Wochen und 24 Wochen. (Tabelle 7)

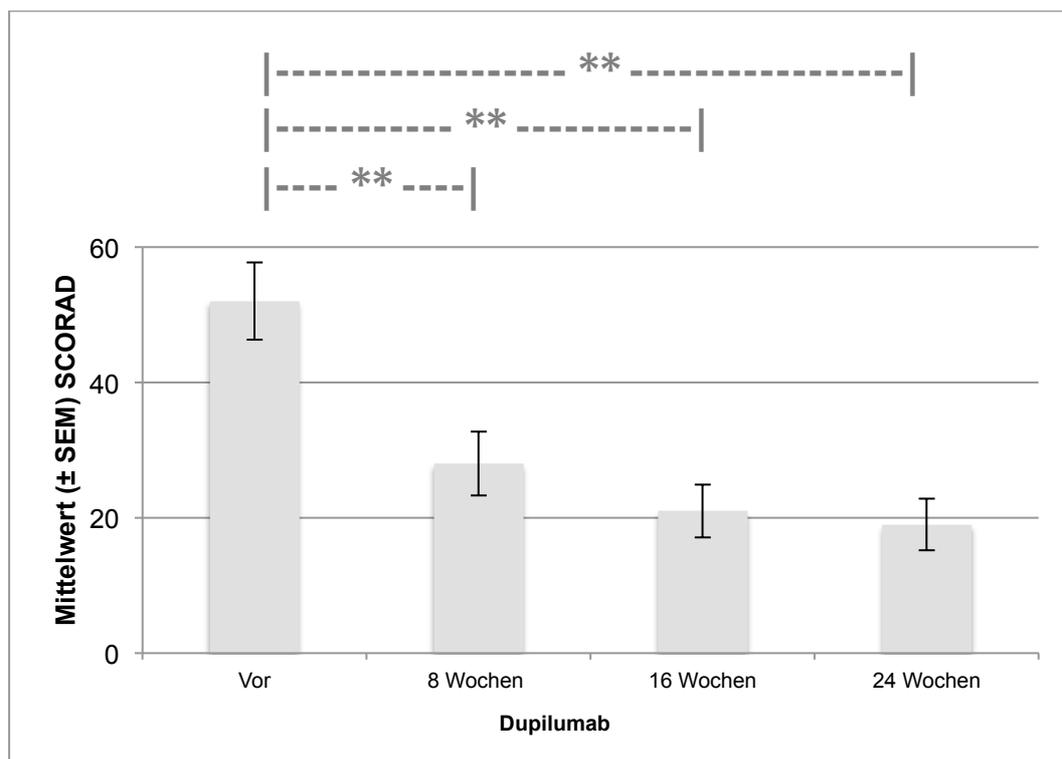


Abbildung 24: SCORAD vor sowie nach 8 Wochen, 16 Wochen und 24 Wochen Behandlung mit Dupilumab. (n= 14, Mittelwert ± SEM, ** p< 0,01)

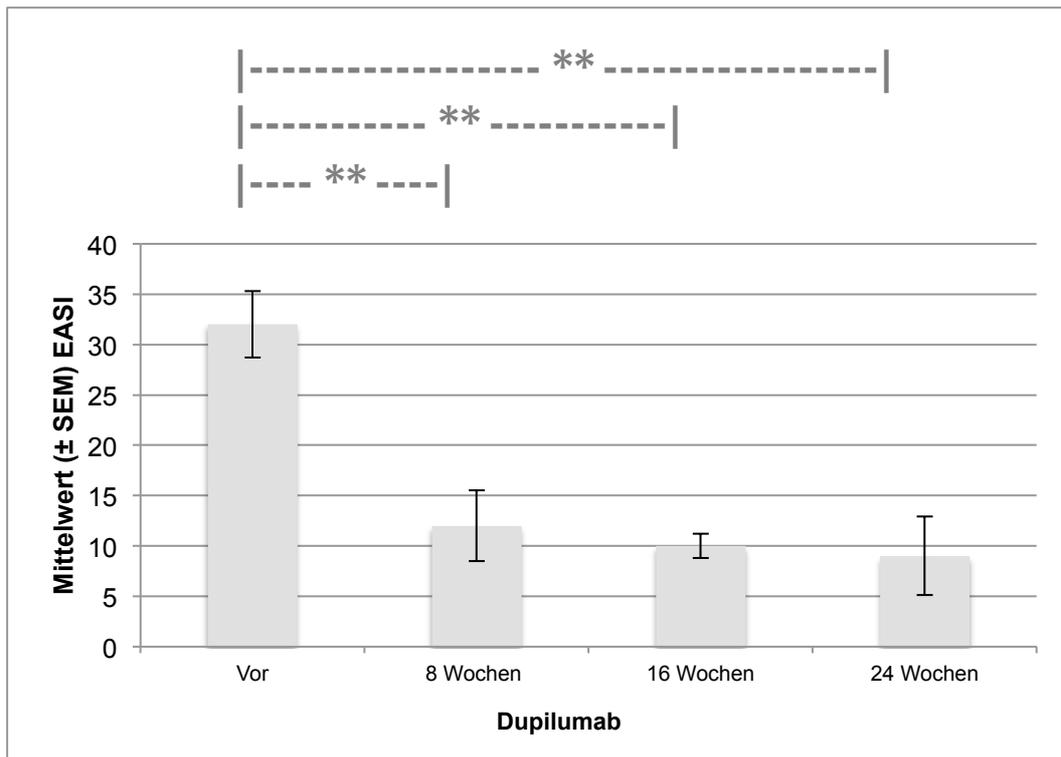


Abbildung 25: EASI vor sowie nach 8 Wochen, 16 Wochen und 24 Wochen Behandlung mit Dupilumab. (n= 14, Mittelwert ± SEM, ** p< 0,01)

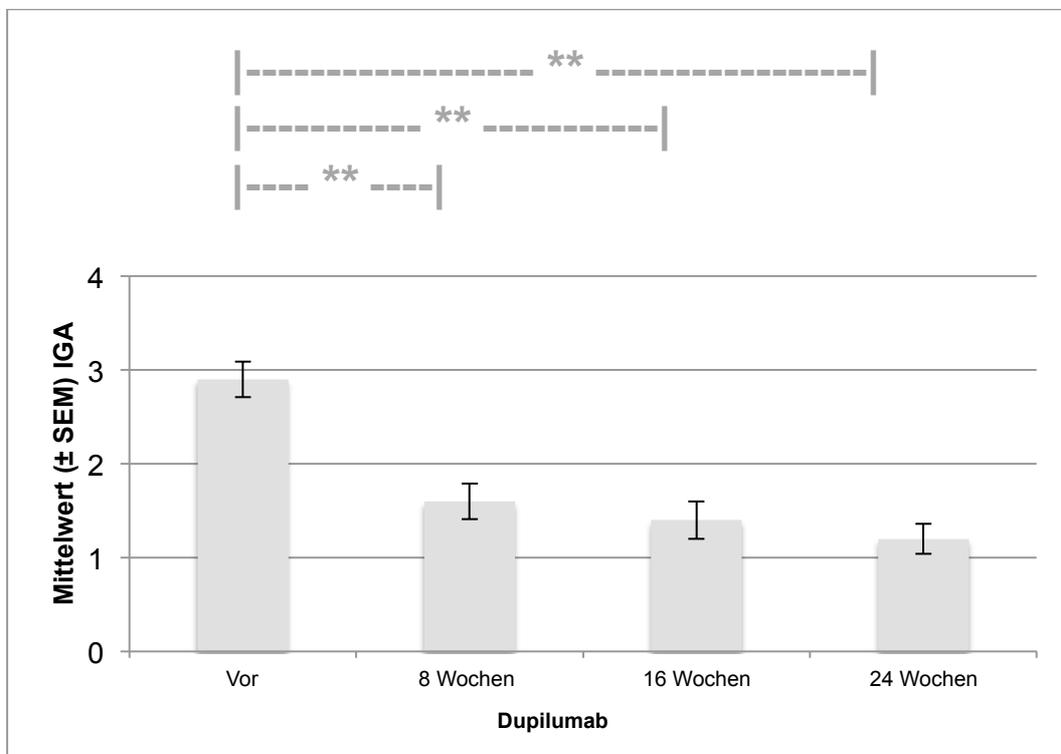


Abbildung 26: IGA vor sowie nach 8 Wochen, 16 Wochen und 24 Wochen Behandlung mit Dupilumab. (n= 14, Mittelwert ± SEM, ** p< 0,01)

3.3.2 Intensität des Pruritus

Es fand sich eine signifikante Abnahme der Pruritus-VAS von 6,7 auf 3,1 nach 8 Wochen. Die Verbesserung blieb über den gesamten Beobachtungszeitraum erhalten. Die Pruritus-VAS lag nach 16 Wochen bei 3,9 und nach 24 Wochen bei 2,2. (Abbildung 27, Tabelle 6) Die statistische Analyse ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Werten nach 8 Wochen und denen nach 16 Wochen und 24 Wochen sowie zwischen den Werten nach 16 Wochen und 24 Wochen. (Tabelle 7)

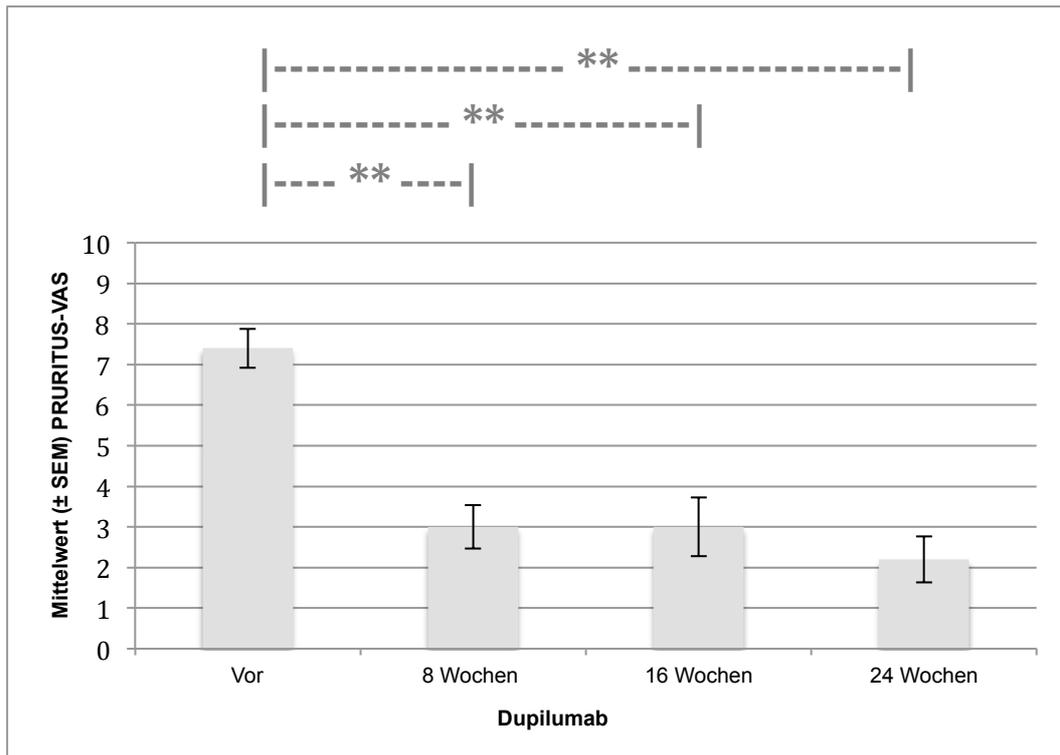


Abbildung 27: Pruritus-VAS vor sowie nach 8 Wochen, 16 Wochen und 24 Wochen Behandlung mit Dupilumab. (n= 14, Mittelwert ± SEM, ** $p < 0,01$)

3.3.3 Symptomatik und Lebensqualität der Patienten

Alle Parameter zur Bewertung der Symptomatik und der Lebensqualität zeigten bei Behandlung mit Dupilumab eine gleichbleibend signifikante Verbesserung über den gesamten Beobachtungszeitraum.

Der POEM nahm im Mittel von 21,7 vor Therapie auf 10,6 nach 8 Wochen Therapie ab. Nach 16 Wochen lag dieser Wert bei 10,7, nach 24 Wochen bei 8,8. (Abbildung 28) Ebenso fand sich eine deutliche Abnahme des DLQI von 16,7 vor Therapie auf 5,0 nach 8 Wochen bzw. 5,3 nach 16 Wochen und 4,7 nach 24 Wochen. (Abbildung 29)

Der EQ-5D-3L verbesserte sich von 7,9 vor Therapie auf 5,8 nach 8 Wochen, 5,8 nach 16 Wochen und 5,5 nach 24 Wochen. (Abbildung 30). Das Gesundheitsgefühl verbesserte sich von 44,2% auf 73,0% (8 Wochen), 73,6% (16 Wochen) und 79,9% (24 Wochen). (Abbildung 31)

Die statistische Analyse ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Werten nach 8 Wochen und denen nach 16 bzw. 24 Wochen sowie zwischen den Werten nach 16 und 24 Wochen. (Tabelle 7)

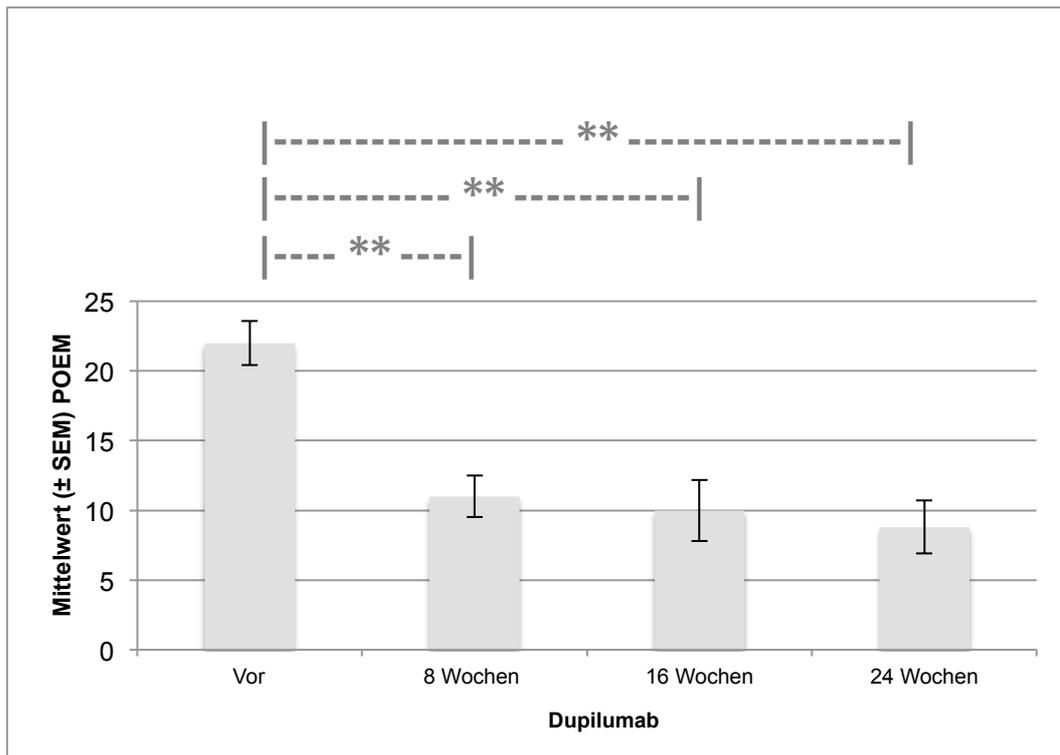


Abbildung 28: POEM vor sowie nach 8 Wochen, 16 Wochen und 24 Wochen Behandlung mit Dupilumab. (n= 14, Mittelwert ± SEM, ** p<0,01)

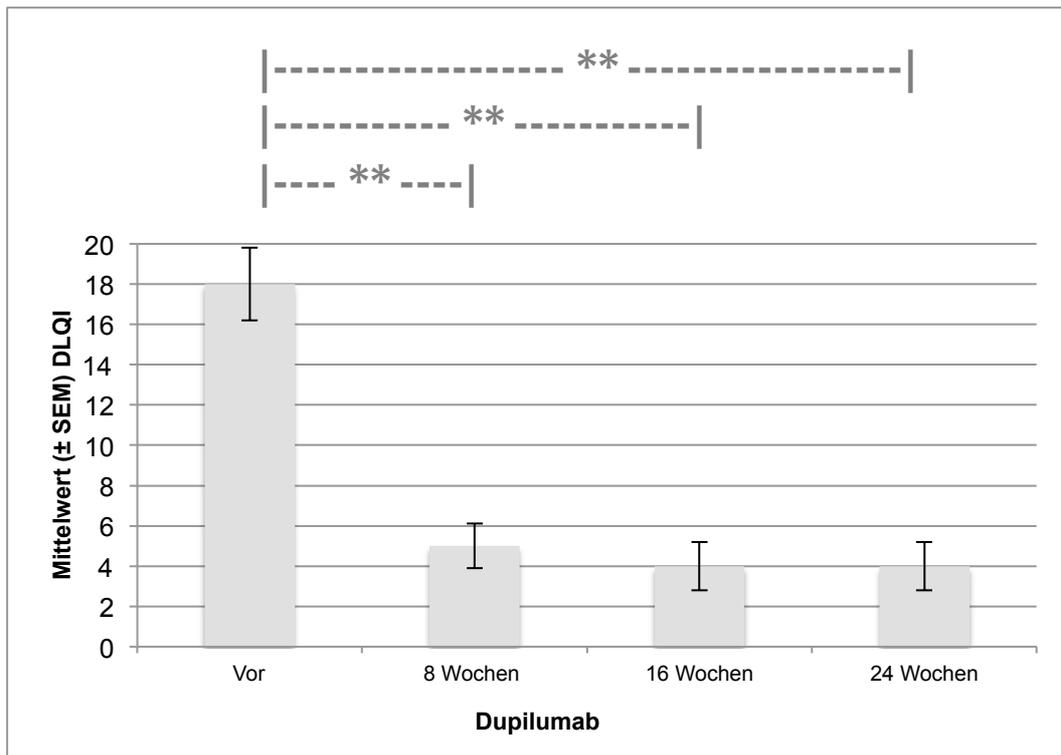


Abbildung 29: DLQI vor sowie nach 8 Wochen, 16 Wochen und 24 Wochen Behandlung mit Dupilumab. (n= 14, Mittelwert ± SEM, ** p< 0,01)

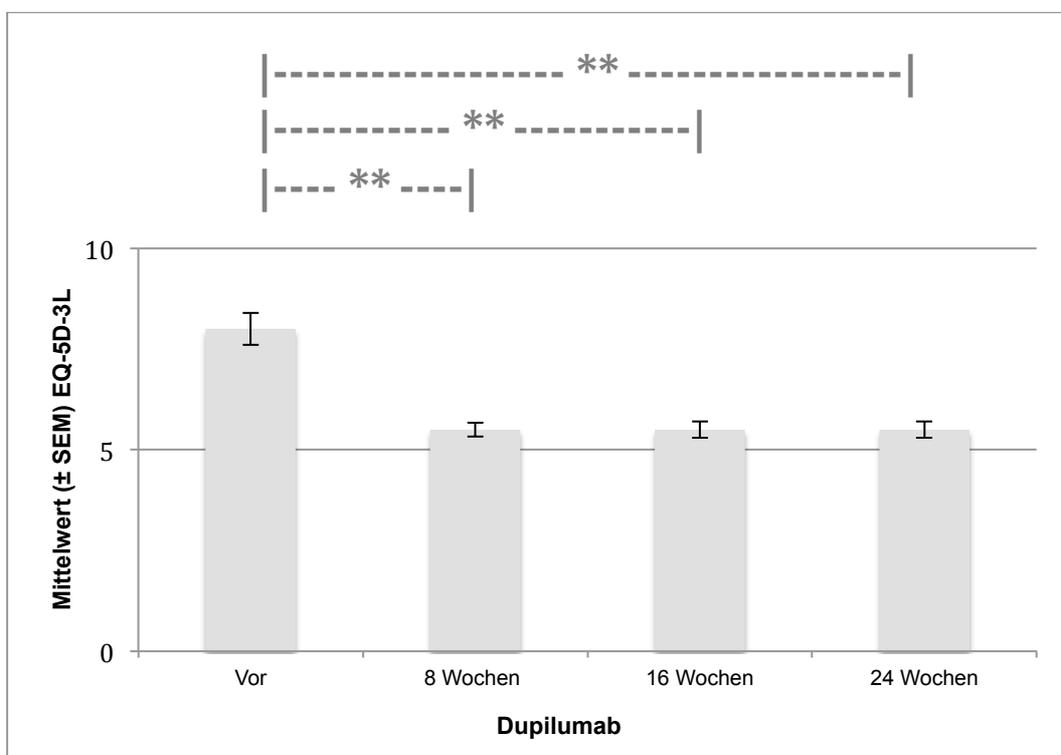


Abbildung 30: EQ-5-D-3L vor sowie nach 8 Wochen, 16 Wochen und 24 Wochen Behandlung mit Dupilumab. (n= 14, Mittelwert ± SEM, ** p<0,01)

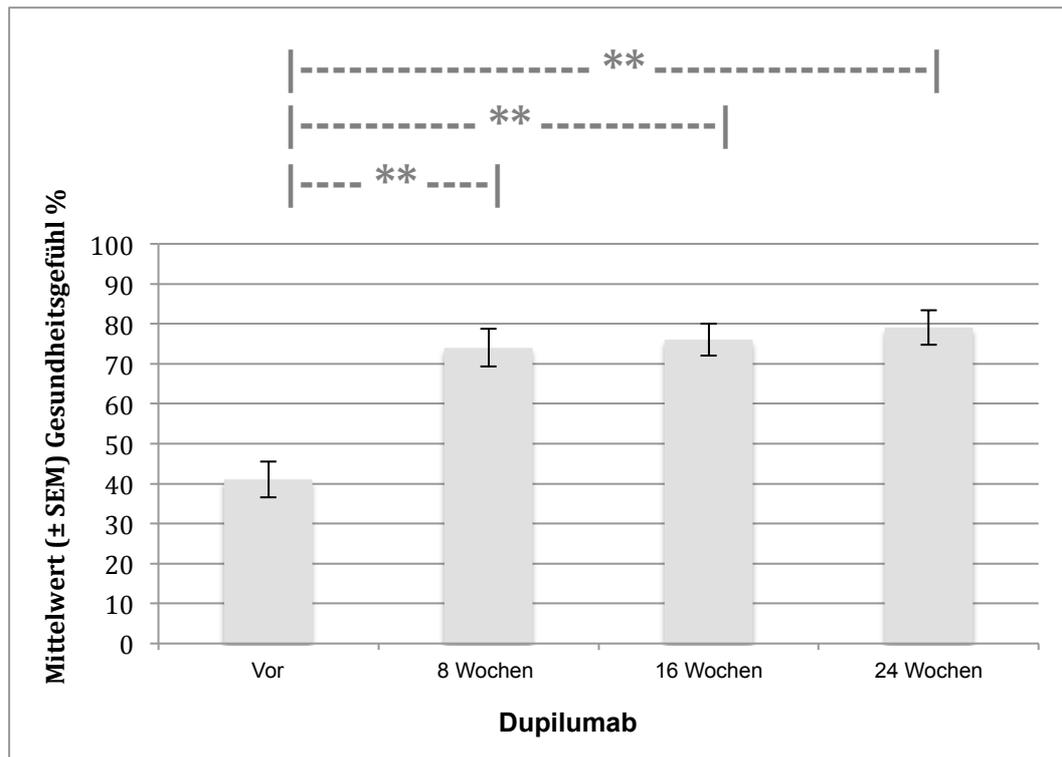


Abbildung 31: Gesundheitsgefühl % vor sowie nach 8 Wochen, 16 Wochen und 24 Wochen Behandlung mit Dupilumab. (n= 14, Mittelwert ± SEM, ** p< 0,01)

Tabelle 6: Messwerte vor Therapie und nach 8 Wochen, 16 Wochen und 24 Wochen Behandlung mit Dupilumab (n=14)

	Vor Dupilumab			8 Wochen Dupilumab			16 Wochen Dupilumab			24 Wochen Dupilumab		
	Mittelwert	SD	SEM	Mittelwert	SD	SEM	Mittelwert	SD	SEM	Mittelwert	SD	SEM
SCORAD	52,4	19,2	4,0	25,7	17,2	3,6	21,8	14,3	3,3	19,0	14,5	3,8
EASI	31,0	10,3	3,2	11,3	10,5	2,2	9,4	11,5	2,7	9,6	13,2	3,5
IGA	2,8	0,6	0,1	1,6	0,7	0,1	1,4	0,7	0,1	1,2	0,6	0,1
POEM	21,7	5,5	1,1	10,6	6,9	1,4	10,7	8,1	1,9	8,8	7,3	1,9
DLQI	16,7	6,5	1,3	5,0	4,5	0,9	5,3	5,3	1,2	4,7	4,2	1,1
PRURITUS-VAS	6,7	2,8	0,5	3,1	2,9	0,6	3,9	3,0	0,7	2,2	2,1	0,5
EQ-5D-3L	7,9	1,5	0,3	5,8	1,5	0,3	5,8	1,5	0,3	5,5	0,8	0,2
GESUNDHEITS-GEFÜHL %	44,2	18,9	4,0	73,0	17,0	3,6	73,6	16,3	3,8	79,9	16,1	4,3

Tabelle 7: Ergebnisse des statistischen Vergleichs der Messwerte vor Behandlung versus 8 Wochen, vor Behandlung versus 16 Wochen vor Behandlung versus 24 Wochen sowie 8 Wochen versus 16 Wochen, 8 Wochen versus 24 Wochen und 16 Wochen versus 24 Wochen Behandlung mit Dupilumab

	Vor versus 8 Wochen Dupilumab n=22	Vor versus 16 Wochen Dupilumab n=18	Vor versus 24 Wochen Dupilumab n=14	8 versus 16 Wochen Dupilumab n=18	8 versus 24 Wochen Dupilumab n=14	16 versus 24 Wochen Dupilumab n=14
SCORAD	p < 0,01	p < 0,01	p < 0,01	ns	ns	ns
EASI	p < 0,01	p < 0,01	p < 0,01	ns	ns	ns
IGA	p < 0,01	p < 0,01	p < 0,01	ns	ns	ns
PRURITUS-VAS	p < 0,01	p < 0,01	p < 0,01	ns	ns	ns
POEM	p < 0,01	p < 0,01	p < 0,01	ns	ns	ns
DLQI	p < 0,01	p < 0,01	p < 0,01	ns	ns	ns
EQ-5D-3L	p < 0,01	p < 0,01	p < 0,01	ns	ns	ns
GESUNDHEIT- GEFÜHL %	p < 0,01	p < 0,01	p < 0,01	ns	ns	ns

3.4 Unerwünschte Nebenwirkungen

Die Patienten bewerteten die Behandlung mit Dupilumab generell als gut verträglich. Auch die wiederholten subkutanen Injektionen wurden nicht als Problem aufgefasst. Unerwünschte Reaktionen an der Injektionsstelle traten bei keinem Patienten auf. Am häufigsten war eine Konjunktivitis auch unter entzündlicher Beteiligung des Lidrandes zu beobachten. (Abbildung 32, Tabelle 8)

Während der Studie wurde ein Konzept zur wirksamen Vorsorge und Behandlung dieser Nebenwirkung implementiert. (Abbildung 10) Bei allen Betroffenen konnte die Konjunktivitis damit gut beherrscht werden. In keinem Fall wurde wegen dieser Nebenwirkung die Behandlung mit Dupilumab beendet.

Das Gefühl trockener Schleimhäute und der von einem Patienten beschriebene Kopfschmerz waren nur gering ausgeprägt und wenig störend.

Tabelle 8. Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Anzahl (n)	Prozent (%)	Zeitpunkt des Auftretens (Wochen nach Beginn der Behandlung; Mittelwert \pm SEM)
Konjunktivitis	5	20	12,5 \pm 1,2
Trockene Schleimhäute	2	8	5,0 \pm 3,0
Kopfschmerz	1	4	3
Herpes-simplex-Infektion okulär	1	4	16

Nur bei einem Patienten trat eine Herpes-simplex-Infektion am Auge auf, die Anlass für die Beendigung der Behandlung mit Dupilumab war. Darüberhinaus ergaben sich keine lokalen oder systemischen Infektionen.



Abbildung 32: Konjunktivitis unter Behandlung mit Dupilumab (Erstmanifestation 10 Wochen nach Beginn der Behandlung)

4. Diskussion

4.1 Dupilumab als neues Therapieprinzip bei atopischem Ekzem

Bis zum Jahr 2017 war bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem atopischem Ekzem der leitlinienkonforme Einsatz von Immunsuppressiva wie oralen Glukokortikosteroiden, Ciclosporin, Mycophenolat-Mofetil, Interferon-gamma und Methotrexat wegen hoher Nebenwirkungsraten und zeitlich begrenzter Einsatzmöglichkeiten limitiert.

Die wissenschaftliche Entwicklung führte 2017 zur Zulassung von Dupilumab, einem neuen, spezifisch in die Pathogenese der Erkrankung eingreifenden und gut verträglichen Medikament. (82)

Es handelt sich hierbei um einen vollständig humanisierten monoklonalen Antikörper, der spezifisch an den alpha-Ketten-Untereinheiten der Interleukin-4 und Interleukin-13 Rezeptoren bindet. (69) So wird die Signaltransduktion der Zytokine Interleukin-4 und Interleukin-13 und damit auch die Hautentzündung blockiert. Dupilumab greift spezifisch in zwei Signaltransduktionsvorgänge ein, die direkt am pathophysiologischen Mechanismus des atopischen Ekzems beteiligt sind (siehe Kapitel 1.4). Dieser spezifische Wirkmechanismus unterscheidet Dupilumab von allen bislang eingesetzten Pharmaka zur Behandlung des atopischen Ekzems. (60) Dupilumab wurde zunächst zugelassen zur Behandlung von Patienten über 18 Jahre mit mittelschwerem bis schwerem atopischem Ekzem, die für eine systemische Therapie in Frage kamen. Während der hier vorliegenden Verlaufsbeobachtung erfolgte eine Erweiterung der Zulassung, so dass Dupilumab seit Dezember 2019 auch zugelassen ist zur Behandlung von Patienten älter als 12 Jahre mit mittelschwerem bis schwerem atopischem Ekzem, deren Beschwerden nicht durch eine topische Medikation ausreichend behandelbar sind. Zudem erfolgten Zulassungen auch für Patienten älter als 12 Jahre mit mittelschwerem bis schwerem Asthma bronchiale und für Erwachsene mit nicht ausreichend behandelbarer chronischer Rhinosinusitis mit nasalen Polypen. (60) Die folgenden Abschnitte berücksichtigen die für die vorliegende Verlaufsbeobachtung relevante Literatur bis Ende 2019.

4.2 Bisherige Studienlage von Dupilumab bei Patienten mit atopischem Ekzem

Dupilumab wurde bereits im Rahmen mehrerer Placebo-kontrollierter und doppelblind-konzipierter Multicenter-Studien überprüft. (5, 12, 17, 69, 70, 75, 76) Der Vergleich umfasste unterschiedliche Dosierungen (75 bis 300 mg), eine unterschiedliche Häufigkeit der Verabreichung (wöchentlich versus jede zweite Woche) und unterschiedliche Begleitmedikation (mit und ohne topische Glukokortikosteroide). Die dabei gewonnenen und hier zitierten Ergebnisse waren die Grundlage für die Zulassung von Dupilumab bei Patienten mit atopischem Ekzem und die Empfehlung, bei Langzeittherapie 300 mg Dupilumab jede zweite Woche zusätzlich zur topischen Therapie zu verabreichen. Während der Anwendung von Dupilumab konnte die bereits bestehende Behandlung mit topischen Glukokortikosteroiden und Calcineurininhibitoren weitergeführt werden. Die nachfolgende Darstellung soll sich deshalb ausschließlich mit den Ergebnissen zu diesem Therapieschema beschäftigen.

Beck et al. untersuchten randomisiert, Placebo-kontrolliert und doppelblind eine Behandlung mit 300 mg Dupilumab jede zweite Woche über 4 Wochen bei 21 Patienten. Der EASI nahm dabei um 75%, der Pruritus Score um 70% ab. 62% der Patienten erreichten einen EASI \geq 75. Diese Verbesserungen waren gegenüber Placebo statistisch signifikant. (5)

Ebenfalls randomisiert, Placebo-kontrolliert und doppelblind untersuchten de Bruin-Weller und Mitarbeiter Dupilumab 300 mg jede zweite Woche zusammen mit topischen Glukokortikosteroiden bei Patienten, die keinen ausreichenden Erfolg auf eine Behandlung mit Ciclosporin zeigten. 325 Patienten wurden von 10 Zentren rekrutiert. 318 Patienten konnten über 16 Wochen verfolgt werden. Der primäre Endpunkt war ein EASI \geq 75. Dieser konnte bei 62% der Patienten erreicht werden. Auch Pruritus, Schlafstörung und Schmerzen wurden als deutlich vermindert beschrieben. (17)

Eine weitere randomisiert, Placebo-kontrolliert und doppelblind durchgeführte Studie von Thaci et al. fand bei einer Behandlung mit Dupilumab 300 mg jede zweite Woche und topischen Glukokortikosteroiden nach einer Behandlungszeit von 16 Wochen eine Abnahme des SCORAD um 51%, des EASI von 68% und des DLQI um 39% sowie eine deutliche Verbesserung des Pruritus mit einer Reduktion von 40%. Diese Ergebnisse waren statistisch signifikant unterschiedlich gegenüber Placebo. Die Studie gibt als einzige für alle Behandlungsgruppen die Ausfallquote über den Studienverlauf an. Von initial 61 bis 65 Patienten konnten in den einzelnen Gruppen 34 bis 55 Patienten nachverfolgt werden (54% bis 84%). (75)

Eine Langzeitbeobachtung von 161 Prüfzentren in 14 Ländern, die auch randomisiert, Placebo-kontrolliert und doppelblind konzipiert war, beschrieb nach 16 Wochen eine signifikante Verbesserung mit einem EASI \geq 75 bei 69% der Patienten, wobei ein ähnlicher Effekt über ein Beobachtungsjahr angegeben wurde. Die Autoren Blauvelt et al. teilten allerdings keine Daten über die Ausfallquote der Patienten mit. (12)

Die SOLO 1 und SOLO 2 Studien waren randomisiert, Placebo-kontrolliert und doppelblind angelegt und überprüften den Effekt einer Gabe von 300 mg Dupilumab jede zweite Woche. Insgesamt wurden 224 Patienten in diese Studiengruppe aufgenommen. Nach 16 Wochen wurde eine Abnahme des SCORAD um 57% beschrieben. Einen EASI \geq 75 erreichten 51% der Patienten. Sämtliche Änderungen waren statistisch signifikant im Vergleich zu Placebo. (69)

Im Rahmen dieser Studien wurden auch die subjektiven Beschwerden der Patienten anhand von POEM, DLQI und EQ-5D-3L untersucht. (66) Auch diese Parameter zeigten eine signifikante Verbesserung nach 16 Wochen Behandlung. POEM nahm um 76%, DLQI um 65% und EQ-5D-3L-Index um 61% signifikant ab. (70)

Nach Abschluß der hier vorliegenden Behandlungsbeobachtung wurde eine Erweiterung der SOLO 1 und SOLO 2 Studie veröffentlicht. Dabei wurden im Rahmen der SOLO-CONTINUE-Studie nur die 422 Patienten, die bereits ein sehr gutes Ansprechen auf Dupilumab zeigten, erneut randomisiert und Placebo-kontrolliert über 36 Wochen mit Dupilumab bzw. Placebo behandelt. Es zeigte sich, dass bei dieser ausgewählten Patientengruppe ein anhaltend guter Effekt von Dupilumab über 36 Wochen erzielt werden konnte. (91)

Im Gegensatz zu diesen Placebo-kontrollierten Multicenter-Studien war die hier vorgelegte Untersuchung eine Anwendungsbeobachtung im realen Umfeld der täglichen

Patientenversorgung einer dermatologischen Universitätsklinik. Dies bedeutete, dass die Patienten ausschließlich aufgrund einer ärztlichen Indikation für die Behandlung mit Dupilumab in die Beobachtung aufgenommen wurden und Ausschlusskriterien zur Teilnahme an wissenschaftlichen Studien nicht zur Anwendung kamen. Es gab für die Patienten auch keinen Zwang ein Studienprotokoll zu erfüllen, sondern ein Angebot für ein zugelassenes Behandlungsverfahren. Im Gegensatz zu den Placebo-kontrollierten Studien musste sich kein Patient mit der Problematik der Verabreichung eines noch nicht zugelassenen Medikaments oder eines Placebos auseinandersetzen. Überdies gab es keinerlei finanzielle Beziehungen zur Herstellerfirma von Dupilumab.

4.3 Diskussion der eigenen Ergebnisse

Die vorliegende Beobachtungsstudie zeigte, dass eine Behandlung mit Dupilumab bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem atopischem Ekzem zu einer signifikanten Verbesserung des Schweregrads der Erkrankung und zu einer erheblichen Verbesserung der Lebensqualität führte, wobei während der Anwendung von Dupilumab die bereits bestehende Behandlung mit topischen Glukokortikosteroiden und Calcineurininhibitoren weitergeführt werden konnte.

4.3.1 Therapeutischer Effekt von Dupilumab auf den Schweregrad der Hautveränderungen

In der hier vorgelegten Beobachtung wurde der Schweregrad der Hautveränderungen mit drei Scores objektiviert: Der SCORAD umfasst die betroffene Hautfläche sowie die Intensität der Hautveränderung, wobei zusätzlich das Ausmaß von Pruritus und Schlaflosigkeit in den Score eingehen. (32) EASI gibt die Art der Hautveränderungen und das Ausmaß der betroffenen Hautfläche wider. (46) IGA ist ein 5 Punkte Score zum Schweregrad der Erkrankung. (42) (siehe Kapitel 2.5.1)

Alle Scores dokumentierten eine eindeutige und statistisch signifikante Verbesserung. Nach 8 Wochen war der SCORAD von 52,4 auf 25,7 (- 50,9%) und der EASI von 31,8 auf 11,3 (-64%) vermindert. (Abbildung 24, 25 Tabelle 6)

Vergleichbare Befunde wurden in der Studie von Beck et al. mit einer Verminderung des EASI um 68% und einer Verminderung des SCORAD um 51% beschrieben. 55% unserer Patienten und 62% der Patienten dieser Studie erreichten einen EASI 75. (5)

IGA zeigte in unserer Studie eine Abnahme von 2,8 auf 1,6 (-43,8%). Ähnlich günstige Befunde wurden im Rahmen Placebo-kontrollierter Studien gefunden die bei 52% bzw. 30% der Patienten einen IGA von 0 oder 1 beschrieben. (5;75)

Auch bei Patienten im jugendlichen Alter wurden vergleichbare Behandlungserfolge beschrieben. So beschrieben Simpson et al. eine Behandlung mit Dupilumab bei 251

jugendlichen Patienten mit atopischem Ekzem, bei denen eine Verbesserung des EASI um mehr als 75% bei 41,5% der Patienten erzielt wurde. (71)

Ariens et al. verglichen bei Patienten mit atopischem Ekzem die Wirksamkeit einer Behandlung mit Dupilumab (n=106) bzw. Ciclosporin (n=57). Ein EASI von mehr als 75% konnte nach einer Behandlungszeit von 12 bis 16 Wochen bei 78% der Dupilumab-Behandelten, jedoch nur bei 56% der Ciclosporin-Behandelten festgestellt werden. (2)

Generell gilt für die vorliegende Untersuchung, dass die zu Beginn der Behandlung beobachtete Verbesserung in vergleichbarem Umfang auch nach 16 Wochen und nach 24 Wochen Therapie dokumentiert werden konnte. Dieser Befund ist bedeutsam, weil die meisten bisherigen Studien einen kürzeren Beobachtungszeitraum von 4 bis 16 Wochen umfassten. (5, 17, 69, 75) Eine vergleichbar gute Wirksamkeit ergab eine Untersuchung über 24 Wochen an 70 Patienten, die an 13 Zentren im Sinne einer „real clinical practice“ mit Dupilumab behandelt wurden und eine Abnahme des EASI um 79,3% zeigten. (3) Eine einzige Studie mit 161 Prüfzentren beschrieb vergleichbar gute Befunde auch über ein Jahr. (8)

4.3.2 Therapeutischer Effekt von Dupilumab auf den Schweregrad des Pruritus

Da Juckreiz das zentrale Symptom des atopischen Ekzems ist, wurde von uns eine genaue Befragung der Patienten anhand des Pruritus-VAS vorgenommen. (59) Diesem Score liegt die Beurteilung der Intensität des Juckreizes durch den Patienten anhand einer graphischen Skala von 0 bis 10 zugrunde. (siehe Kapitel 2.5.2)

Nahezu bei allen Patienten fand sich eine Abnahme von Pruritus bei einer Behandlung mit Dupilumab. Innerhalb der ersten 8 Wochen nahm der Pruritus-VAS Score von 6,7 auf 3,1 ab (-53%). Dieser Behandlungserfolg bedeutete eine wesentliche Erleichterung für Patienten, die häufig am Tag und in der Nacht von Juckreiz gequält wurden. Vergleichbare Befunde mit einer Abnahme um 70% bzw. 40% wurden auch von Beck et al. sowie von Thaci et al. beschrieben. (5; 75) In unserer Untersuchung konnte auch hinsichtlich des Pruritus eine gleichbleibende Verbesserung nach 16 und 24 Wochen ermittelt werden. (Abbildung 27, Tabelle 6)

4.3.3 Therapeutischer Effekt von Dupilumab auf den Schweregrad der subjektiven Beschwerden

Von wesentlicher Bedeutung war für uns die Frage, inwieweit Dupilumab die subjektiven Beschwerden sowie die täglichen, krankheitsbedingten Einschränkungen und das Gesundheitsgefühl günstig beeinflusst. Das Leiden der Patienten ist ein bedeutendes Charakteristikum des atopischen Ekzems. (68) In unseren Beobachtungsuntersuchungen wurden 4 standardisierte Scores zur Objektivierung der Beschwerden ermittelt.

Der POEM erlaubte eine Beurteilung des Ekzems anhand von Fragen zu Beschwerden als Folge der erkrankten Haut. (21, siehe Kapitel 2.5.2) Der Ausgangswert lag im Mittel bei 21,7 Punkten und verbesserte sich signifikant auf 10,6 Punkte. (Abbildung 20) Diese erheblich geringeren Beschwerden empfanden viele Patienten als überwältigenden Behandlungserfolg. Der Befund steht im Einklang mit der von Simpson und Mitarbeiter beschriebenen Abnahme um 11 Punkte. (69)

Der DLQI umfasste Fragen nach den Auswirkungen des Ekzems auf das tägliche Leben. (23, siehe Kapitel 2.5.2) Der Ausgangswert lag im Mittel bei 16,7 Punkten und verbesserte sich innerhalb von 8 Wochen signifikant auf 5,0 Punkte. (Abbildung 21) Eine vergleichbare Abnahme um 9,0 Punkte wurde bei einer Placebo-kontrollierten Studie ermittelt. (68) Dies brachte zum Ausdruck dass die Patienten bei Behandlung mit Dupilumab eine wesentlich geringere Beeinträchtigung bei Arbeit, Freizeit und sozialen Kontakten erlebten. Auch für diesen Parameter galt, dass die Verbesserung über den gesamten Zeitraum von 24 Wochen unverändert dokumentiert werden konnte. (Abbildung 29, Tabelle 6)

EQ-5D-3L® erfasste die krankheitsbedingten Folgen hinsichtlich Selbstversorgung und psychischer Beeinträchtigung. (siehe Kapitel 2.5.2) Nach 8 Wochen fanden wir eine Abnahme des Scores von 7,9 auf 5,8 Punkte. (Abbildung 23) Bei der Interpretation dieser Werte ist zu berücksichtigen, dass dieser Score bei Beschwerdefreiheit den Wert 5 annimmt. Vergleichbare Untersuchungsergebnisse wurden auch von Simpson et al. mitgeteilt, wobei diese Autoren die Ergebnisse in errechneten Indizes darstellen, so dass eine direkte Vergleichbarkeit eingeschränkt ist. (70)

Zusätzlich erfolgte eine Beurteilung des Gesundheitsgefühls durch den Patienten anhand einer Skala von 0% (äußerst schlechte Gesundheit) bis 100% (beste Gesundheit). Innerhalb von 8 Wochen verbesserte sich der gefühlte Gesundheitszustand von 44,2% auf 73,0%. (Abbildung 23) Der niedrige Ausgangswert verdeutlichte den starken Leidensdruck der Patienten. Im weiteren Verlauf zeigte sich zudem eine Tendenz, jedoch ohne statistische Signifikanz, zu einer weiteren Verbesserung auf 73,6% bzw. 79,9% nach 16 bzw. 24 Wochen. (Abbildung 31) Für diesen Parameter fanden sich keine Vergleichswerte in der Literatur.

Da subjektive Beschwerden und Einschränkungen im Alltag sowie enorme psychische Belastungen regelhaft mit dem atopischen Ekzem einhergehen, darf als besonderes Merkmal der vorliegenden Untersuchung bezeichnet werden, dass diese Krankheitsfolgen eingehend und anhand von vier Scores objektiviert wurden. (68)

Generell galt für alle Beurteilungskriterien, dass die initialen guten Effekte in vergleichbarem Umfang auch nach 16 Wochen und nach 24 Wochen dokumentiert werden konnten. So bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Befunden nach 8 Wochen und jenen nach 16 Wochen bzw. 24 Wochen. (Abbildung 28, 29, 30, 31, Tabelle 6) Eine weitere Verbesserung der untersuchten Parameter unter der Therapie mit Dupilumab wurde somit nicht nachgewiesen.

Die hier vorgelegte Beobachtung im Rahmen der ärztlichen Patientenversorgung an einer dermatologischen Klinik belegte somit, dass durch eine Behandlung mit 300 mg Dupilumab alle 2 Wochen sowohl der Schweregrad der Hautveränderungen, als auch der Juckreiz sowie das Lebensgefühl und Lebensglück der Betroffenen im vergleichbaren Ausmaß wie in randomisierten Placebo-kontrollierten Studien signifikant verbessert wurden.

4.3.4 Verlaufsbeobachtung und Akzeptanz der Behandlung mit Dupilumab

Ein besonderer Schwerpunkt unserer klinischen Beobachtung waren die Verlaufsbeobachtung und Akzeptanz der Behandlung mit Dupilumab. (siehe Kapitel 3.1) Insgesamt wurden 25 Patienten aufgenommen. Dies waren jene Patienten, die im prädefinierten Zeitraum von Dezember 2017 bis Dezember 2018 mit mittelschwerem bis schwerem atopischem Ekzem zur Behandlung in die Klinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein (Direktor Univ. Prof. Dr. med. Tilo Biedermann) der Technischen Universität München kamen und bei denen die Indikation zur Behandlung mit Dupilumab bestand. Auch bei Multicenter-Studien wurden im Durchschnitt von den einzelnen Prüfzentren 24 bis 28 Patienten rekrutiert. (5)

Die hier vorgelegten Beobachtungen umfassten einen Zeitraum von 24 Wochen. Da die Untersuchung als Anwendungsbeobachtung einer zugelassenen Therapie konzipiert war und die Patienten im gesamten Verlauf selbstverständlich die Freiheit hatten, das Behandlungsangebot anzunehmen oder abzulehnen, gab das Verlaufsprotokoll der Patienten unter Behandlung mit Dupilumab und der Therapieabbrüche bedeutsame Einsichten zu Wirksamkeit und Akzeptanz einer Langzeitbehandlung mit Dupilumab in der klinischen Anwendung. Im Vergleich zu unserer Verlaufsbeobachtung war eine Studie von Faiz et al. eine retrospektive Real-Life-Daten-Analyse von 241 Patienten mit atopischem Ekzem über einen Zeitraum von $3,8 \pm 3,7$ Monaten. Es wurde eine Verbesserung des EASI um mehr als 75% bei 48,8% der Patienten beschrieben. Konjunktivitis trat bei 38,2% auf, bei 11,2% der Patienten führten Nebenwirkungen zu einem Abbruch der Behandlung, wobei die Nebenwirkungen nicht im einzelnen beschrieben wurden. (38) Daneben wurden in einer weiteren Real-Life-Daten-Analyse gute Therapieerfolge mitgeteilt, wobei diese Arbeit allerdings nur 6 Patienten umfasste. (15)

Innerhalb der ersten 8 Wochen schieden 3 Patienten (12%) aus, weil eine gute Wirksamkeit vorlag. Aus persönlichen Gründen wollten sie nicht zu der vorgesehenen Kontrolluntersuchung kommen.

Nach 8 Wochen schieden 3 (12%) und nach 16 Wochen 2 Patienten (8%) wegen einer sehr guten Wirkung von Dupilumab aus. Diesen über viele Jahre an atopischem Ekzem leidenden Patienten genügte offensichtlich der kurzfristig erzielte Erfolg. Unklar und derzeit nicht durch Behandlungsleitlinien gestützt ist die Frage, wie lange eine Behandlung mit Dupilumab bei gutem initialen Erfolg angestrebt werden soll. Auch die Frage einer intermittierenden Behandlung ist nicht abschließend zu beantworten. Bei einer Studie über ein Jahr mit 161

Prüfzentren in 14 Ländern wurden zwar die Zahl der beobachteten Patienten zu Beginn und am Ende der Studie, jedoch nicht das zeitliche Protokoll der Therapieabbrüche publiziert. (12)

Bei unserer Beobachtung schieden 3 Patienten (12%) wegen eines Nichtansprechens auf Dupilumab aus. Zudem zeigte sich bei einem weiteren Patienten (4%) bei initial gutem Ansprechen eine erhebliche Verschlechterung des Krankheitsbildes nach 24 Wochen Behandlung.

Auch Hendricks et al. wiesen darauf hin, dass Patienten nicht ausreichend auf eine Behandlung mit Dupilumab ansprachen oder im Verlauf der Behandlung einen teilweisen Verlust der Wirksamkeit aufwiesen. Allerdings stützt sich diese Arbeit nicht auf die Analyse von Studien, sondern gibt die Meinung der Autoren zu potentiellen Fragestellungen wider. (48)

In nur einer Studie wurde – ähnlich wie in der hier vorliegenden Arbeit - der Versuch eines Verlaufsprotokolls unternommen. Diese Untersuchung umfasste 11 Prüfzentren und eine Beobachtungszeit von 16 Wochen. (75) Von zunächst 61 bis 65 Patienten in den einzelnen Prüfgruppen konnten nur jeweils 34 bis 55 Patienten nachverfolgt werden (54% bis 84%). Als Gründe für den Abbruch der Behandlung wurden publiziert: „Nebenwirkungen“, „fehlende Wirkung“, „Abbruch des Kontakts zum Patienten“ und als Angabe bei der Mehrzahl der Patienten „nicht näher definierte Gründe“. In unserer Untersuchung hingegen gab es keinen Patienten, zu dem der Kontakt verloren ging. Darüberhinaus war es uns möglich, für jeden Patienten (100%) ein genaues Protokoll im Hinblick auf objektive und subjektive Parameter des atopischen Ekzems zu erstellen.

4.3.5 Verträglichkeit und Nebenwirkungen einer Behandlung mit Dupilumab

Dupilumab wurde generell als gut verträglich beschrieben, allerdings zeigten sich spezifische und weniger spezifische Nebenwirkungen, die im Folgenden besprochen werden.

4.3.5.1 Konjunktivitis und andere Nebenwirkungen am Auge

5 Patienten (20%) aus dem vorliegenden Kollektiv entwickelten eine Konjunktivitis. Während der Beobachtung wurde ein Konzept zur wirksamen Vorsorge und Behandlung dieser Nebenwirkung implementiert. Wesentliche Bestandteile waren die Lidrandpflege mit Pimecrolimus Creme (Elidel), die Vermeidung topischer Antihistaminika und der Einsatz leichter Hyaluronsäure-haltiger Augentropfen bei leichter Konjunktivitis und von Fluorometholon 0,1% Augentropfen bzw. Ciclosporin-haltigen (1mg/ml) Augentropfen bei schwerer, symptomatischer Konjunktivitis. (88) Bei allen Betroffenen konnte die Konjunktivitis damit gut beherrscht werden. In keinem Fall wurde wegen dieser Nebenwirkung die Behandlung mit Dupilumab beendet.

Das Auftreten einer Konjunktivitis unter Dupilumab scheint stark von der zu behandelnden Grunderkrankung abhängig zu sein. So zeigten Placebo-kontrollierte Studien bei Patienten mit Asthma bei Behandlung mit Dupilumab, dass eine Konjunktivitis in der Dupilumab-Gruppe nicht häufiger als in der Placebo-Gruppe auftrat. (19)

Akinlade et al. analysierten das Auftreten von Konjunktivitis bei Behandlung mit Dupilumab im Rahmen Placebo-kontrollierter Studien bei Patienten mit atopischem Ekzem (n=2629), Asthma (n=2876) und chronischer Rhinosinusitis mit nasalen Polypen (n=60). Es zeigte sich, dass eine Konjunktivitis ausschließlich bei Patienten mit atopischem Ekzem, nicht jedoch bei den anderen Krankheitsbildern häufiger als unter Placebo auftrat. In dieser Analyse fand sich, vergleichbar mit unseren Beobachtungen, dass Konjunktivitis unter Behandlung mit Dupilumab bei Patienten mit atopischem Ekzem durch einen geringen Schweregrad sowie ein Abheilen während der weiteren Behandlung charakterisiert war. (1) Zudem gibt es erste Hinweise, dass eine Konjunktivitis unter Behandlung mit Dupilumab möglicherweise häufiger bei Patienten mit erhöhtem IgE auftrat. (77,41)

Ivert et al. beschrieben 10 Patienten unter Behandlung mit Dupilumab, bei denen unerwünschte Wirkungen am Auge auftraten, wobei Einzelfälle mit leichter Konjunktivitis, aber auch ein Patient mit einer Herpes-simplex-Uveitis beschrieben wurden. (51)

Bei einem Patienten aus unserem Kollektiv trat eine okuläre Herpes-simplex-Infektion auf, die in der Literatur Anlass für die Beendigung der Behandlung mit Dupilumab war. Allerdings wurde kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Behandlung mit Dupilumab und dem Auftreten von Infektionen mit Herpes-Viren und anderen Infektionskrankheiten gefunden. (40).

4.3.5.2 Andere Nebenwirkungen

2 Patienten (8%) beschrieben trockene Schleimhäute, 1 Patient (4%) gab Kopfschmerzen an. Die Beschwerden waren bei allen 3 Patienten nur gering und passager und führten nicht zur Beendigung der Behandlung mit Dupilumab.

Darüberhinaus ergaben sich keine lokalen oder systemischen Infektionen. Diese Beobachtungen stehen im Einklang mit den Daten einer Metaanalyse von 2706 Patienten mit mittelschwerem bis schwerem atopischem Ekzem. Dabei zeigte sich, dass die Behandlung mit Dupilumab das Risiko für Hautinfektionen (-46%) und Eczema herpeticatum (-66%) verminderte. Entsprechende Untersuchungen zum Effekt von Dupilumab auf das Microbiom der Haut bei 54 Patienten mit atopischem Ekzem im Rahmen einer Placebo-kontrollierten Studie zeigten eine Zunahme der mikrobiellen Diversität und eine Abnahme der Staphylococcus-aureus-Besiedelung. (18)

Insgesamt war die von uns beobachtete Häufigkeit von Nebenwirkungen vergleichbar mit den Ergebnissen einer Analyse randomisiert und Placebo-kontrolliert durchgeführter Studien. Bei insgesamt 529 Patienten zeigten sich folgende Häufigkeiten (%): Irritation an der Injektionsstelle: 10% (vorliegendes Kollektiv 0%), Konjunktivitis: 10% (vorliegendes Kollektiv 20%), Blepharitis: <1%, Herpesinfektion im Mundbereich: 4%, Juckreiz am Auge: 1% und Keratitis: <1%. (60)

Eine umfangreiche retrospektive Analyse von Nebenwirkungen unter Systemtherapie bei atopischem Ekzem umfasste die Daten von 232611 Patienten. Die 6-Monate-Inzidenz des Auftretens ernsthafter bakterieller und opportunistischer Infektionen lag bei Behandlung mit Nicht-Biologika wie systemischen Glukokortikosteroiden, Ciclosporin oder Methotrexat bei 7,53, bei Behandlung mit Dupilumab jedoch nur bei 2,6 pro 1000 Behandelten. (63)

Neuere Blutanalysen bei Langzeitbeobachtung über 52 Wochen zeigten nur bei einer sehr geringen Zahl von Patienten einen initialen kurzfristigen Anstieg der Zahl der eosinophilen Granulozyten, der sich im weiteren Verlauf der Behandlung mit Dupilumab wieder zurückbildete. (90,91)

Seltene Nebenwirkungen unter einer Behandlung mit Dupilumab wurden mitgeteilt, jedoch von uns nicht beobachtet. So beschrieben Ludriksone et al. 2 Patienten mit atopischem Ekzem bei denen eine Alopecia areata bei Behandlung mit Dupilumab vollständig abheilte. (54) Das Auftreten einer Alopecia areata unter Behandlung mit Dupilumab wurde ebenfalls beobachtet. (92) Eine weitere seltene Nebenwirkung wird als „facial redness“ beschrieben, wobei eine Malassezia-Überempfindlichkeit als mögliche Ursache beschrieben, jedoch auch auf die mögliche Differentialdiagnose einer Rosazea bzw. einer Kontaktdermatitis hingewiesen wurde. (6) Stout et al. berichteten von einem Patienten, der bei atopischem Ekzem unter Behandlung mit Dupilumab eine Psoriasis-ähnliche Hautveränderung entwickelte. (74) Kasuistisch wurde eine Aggravation eines Morbus Crohn unter Therapie mit Dupilumab beschrieben. (78)

4.3.6 Schlussfolgerung

Die hier vorgelegte Beobachtung war bedeutsam, weil der Nachweis erbracht wurde, dass Dupilumab auch in der täglichen klinischen Anwendung gut und erfolgreich bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem atopischem Ekzem eingesetzt werden konnte.

Die Untersuchung zeigte, dass die Ergebnisse von Grundlagenforschung und Multicenter-Studien auf die tägliche ärztliche Arbeit übertragen werden können. Sowohl der Schweregrad der Erkrankung als auch das Ausmaß des Pruritus sowie die subjektiven Beschwerden und Einschränkungen durch die Krankheit wurden bei der Mehrzahl der Patienten durch eine Behandlung mit Dupilumab wesentlich verbessert.

Von besonderer Bedeutung und damit über die Perspektive der meisten bislang vorliegenden Studien hinausgehend war der lange Beobachtungszeitraum von 24 Wochen bei 25 Patienten. Ein weiteres besonderes Merkmal waren die umfangreichen Analysen zur Wirkung von Dupilumab auf die subjektiven Beschwerden und die alltäglichen Beeinträchtigungen durch die Erkrankung. Im Einklang mit unseren Ergebnissen stehen Daten von Cork et al., die nach Abschluss unserer Beobachtung publiziert wurden. Die zusammengefassten Ergebnisse von drei Placebo-kontrollierten Studien zeigten nach einer Behandlung über 16 Wochen mit Dupilumab eine signifikante Verbesserung von DLQI, POEM und EQ-5D – 3L®, wobei die Autoren auf mögliche Limitationen dieser Multicenter-Studien infolge interkultureller Unterschiede in der Empfindung subjektiver Beschwerden hinweisen. (26)

Somit wurden in unserer Beobachtung umfassend die klinischen Beurteilungskriterien für den Verlauf und den Schweregrad des atopischen Ekzems berücksichtigt. Darüberhinaus ermöglichte die eingehende Analyse des Verlaufs wichtige Informationen über die Akzeptanz des Medikaments und Non-Responder-Reaktionen. Insgesamt ergaben sich aus den hier vorliegenden Ergebnissen klinisch relevante Erkenntnisse und neue Impulse zur Durchführung und Weiterentwicklung von Therapiekonzepten bei Patienten mit atopischem Ekzem.

4.4 Einschränkungen

Die vorliegende Beobachtung umfasst 25 Patienten. Dies waren jene Patienten, die im prädefinierten Zeitraum mit mittelschwerem bis schwerem atopischem Ekzem zur Behandlung in die Klinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein der Technischen Universität München kamen. Im Vergleich zur Gesamtzahl der Patienten in Multicenter-Studien waren dies zwar wenig Patienten, jedoch sind in diesen Studien ähnlich viele Patienten von den einzelnen Prüfzentren rekrutiert worden. Zudem umfassten einzelne Studien sehr kleine Untergruppen von teilweise nur 10 Patienten. (5)

Im Gegensatz zu den Multicenter-Studien wurden in unserer Verlaufsbeobachtung keine Vorgaben von der Herstellerfirma gemacht. Dies stärkt die Wertigkeit der Ergebnisse. Zudem war bei unserem Patientenkollektiv durch die vorangegangenen Therapiemaßnahmen kein zufriedenstellender Behandlungserfolg erzielt worden, so dass bei allen Patienten die klinische Indikation zur Behandlung mit Dupilumab bestand.

Die vorliegende Arbeit war als Beobachtung einer Behandlungsmaßnahme konzipiert. Sie war damit nicht Placebo-kontrolliert und nicht randomisiert, entsprach damit jedoch den alltäglichen Bedingungen der klinischen Arbeit. Als Folge dieses Beobachtungskonzepts wurden zudem keine Patienten ausgeschlossen, die einer Studie mit einem noch nicht zugelassenen Medikament oder einer Placebo-Verabreichung nicht zustimmen würden. Das zugrundeliegende Patientenkollektiv ist damit im Vergleich zu Placebo-kontrollierten Studien bei unserer Beobachtung wesentlich weiter gefasst.

Es war auch keine Vergleichsgruppe mit einer anderen Therapieform geplant und die Patienten hatten selbstverständlich während der Studie die Möglichkeit das Behandlungsangebot anzunehmen oder abzulehnen.

Somit stellte das gewählte Beobachtungskonzept eine Erweiterung der Placebo-kontrollierten Studien dar, weil unter realistischen Bedingungen Erfahrungen über die Wirksamkeit und Akzeptanz der Behandlung im klinischen Alltag gewonnen werden konnten.

4.5 Ausblick

Zu Beginn unserer Beobachtung war Dupilumab zugelassen bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem atopischem Ekzem, die für eine systemische Therapie in Frage kommen. Während der hier vorliegenden Verlaufsbeobachtung erfolgte eine Erweiterung der Zulassung, so dass Dupilumab aktuell (Stand Dezember 2019) zugelassen ist zur Behandlung von Patienten älter als 12 Jahre mit mittelschwerem bis schwerem atopischem Ekzem, deren Beschwerden nicht durch eine topische Medikation ausreichend behandelbar sind. Zudem sind Untersuchungen in Arbeit, die wahrscheinlich zu einer Erweiterung der möglichen Indikationen führen werden:

Bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren mit schwerem atopischem Ekzem wurden erste Zwischenergebnisse einer „off-label-use“ Studie mit Dupilumab mitgeteilt: bei 67% der Kinder, die gewichtsabhängig 100 bzw. 200 mg Dupilumab jede zweite Woche erhielten, wurde eine mehr als 75% Verbesserung des EASI erzielt. 30% der Kinder erreichten einen IGA von 0-1. (60)

Eine Zwischenauswertung einer Untersuchung bei 448 Erwachsenen mit nicht ausreichend behandelbarer chronischer Rhinosinusitis mit nasalen Polypen zeigte bei einer Placebo-kontrollierten Studie über 52 Wochen mit Dupilumab in der Dosierung 300 mg jede 2. Woche eine 54% Abnahme des „nasal congestion/obstruction score“ (NC) und eine 37% Verbesserung des „bilateral endoscopic nasal polyp score“ (NPS). Beide Verbesserungen waren signifikant im Vergleich zu Placebo. (60)

Eine Placebo-kontrollierte Studie bei 1902 Patienten mit Asthma fand unter Behandlung mit Dupilumab eine signifikante Verminderung der Häufigkeit von Asthma-Exazerbationen um 47,7% und eine signifikante Zunahme der Ein-Sekunden-Kapazität (FEV₁) um 0,32 Liter. (19)

Obwohl die hier vorliegenden Ergebnisse und Studienresultate einen deutlichen Fortschritt in der Therapie des atopischen Ekzems belegen, ergeben sich aus unseren Beobachtungen weitere Fragen:

Warum sprechen einzelne Patienten nicht auf Dupilumab an?

Warum kann es sogar nach initialem Behandlungserfolg zu einer Verschlechterung der Erkrankung kommen?

Bei welchen Patienten können die Intervalle der Dupilumab-Injektionen verlängert werden?

Wie lange soll die Behandlung über den ersten Behandlungserfolg hinaus durchgeführt werden?

Wie kann die Dupilumab-assoziierte Konjunktivitis vermieden werden?

Zudem muss man sich vor Augen führen, dass Dupilumab das atopische Ekzem nicht heilt, sondern die letzten Schritte einer multifaktoriell bedingten pathophysiologischen Entzündungskaskade blockiert. Daher stellt sich die Frage, ob es Möglichkeiten gibt, bereits den Beginn der Entzündungskaskade zu verhindern.

5. Zusammenfassung

Das atopische Ekzem ist eine entzündliche, nicht ansteckende Hauterkrankung, die synonym als atopische Dermatitis oder Neurodermitis bezeichnet wird. Die Pathogenese ist multifaktoriell, jedoch kommt der Aktivierung von T-Helferzellen vom Typ 2 mit konsekutiver Hochregulation von Interleukin -4, -5, -13 und -31 eine zentrale Bedeutung zu. Bisher umfasste die Leitlinie zur Behandlung eine Stufentherapie, die eine Basistherapie, lokale Glukokortikosteroide und Calcineurininhibitoren, eine UV-Lichttherapie und bei schwerem Krankheitsbild eine systemische Behandlung mit Glukokortikosteroiden, Ciclosporin, Methotrexat, Mycophenolat-Mofetil und Interferon-gamma umfasste.

Das neu entwickelte Präparat Dupilumab unterscheidet sich von allen bisher eingesetzten Medikamenten: Es ist ein vollständig humanisierter monoklonaler Antikörper, der spezifisch an den alpha-Ketten-Untereinheiten der Interleukin-4 und Interleukin-13 Rezeptoren bindet und damit die Signaltransduktion dieser Zytokine und die dadurch vermittelte Hautentzündung blockiert. Am 28.3.2017 wurde Dupilumab in den USA und am 27.9.2017 in der EU zugelassen.

Wir untersuchten an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein im Rahmen einer Anwendungsbeobachtung eine Behandlung mit Dupilumab, wobei zu Beginn der Behandlung einmalig 600 mg und danach 300 mg jede zweite Woche subkutan verabreicht wurden.

Überprüft wurde die Wirksamkeit über einen Beobachtungszeitraum von 24 Wochen bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem atopischem Ekzem anhand standardisierter Messverfahren. Die Akzeptanz der Therapie, Gründe für die Beendigung sowie Nebenwirkungen der Behandlung wurden protokolliert.

25 Patienten mit mittelschwerem bis schwerem atopischem Ekzem nahmen teil. Aufgrund des Krankheitsverlaufs und klinischer Kriterien war bei allen beobachteten Patienten eine Behandlung mit Dupilumab indiziert. Ermittelt wurden Schweregrad der Hautveränderungen, Intensität des Pruritus, sowie subjektive Beschwerden und alltägliche Beeinträchtigungen vor, sowie nach 8, 16 und 24 Wochen Behandlung mit Dupilumab. Während der Anwendung von Dupilumab konnte die bereits bestehende Behandlung mit topischen Glukokortikosteroiden und Calcineurininhibitoren weitergeführt werden.

Folgende Scores wurden zur Beurteilung der Behandlung ermittelt: Der Severity Scoring of Atopic Dermatitis (SCORAD), der Eczema Area and Severity Index (EASI), das Investigator Global Assessment (IGA), die Pruritus Visual Analog Scale (Pruritus VAS), der Dermatology Life Quality Index (DLQI), der Patient Oriented Eczema Measure (POEM), das EQ-5D-3L[®] und das Gesundheitsgefühl in Prozent.

Die Analyse des individuellen Verlaufs der Patienten zeigte, dass 8 von 25 Patienten (32%) die Behandlung beenden wollten, weil sie einen guten Therapieerfolg erzielten. 3 Patienten (12%) hatten im Verlauf keine Verbesserung und beendeten deshalb die Behandlung. Diese Patienten mussten als Non-Responder gewertet werden. 1 Patient (4%) schied aus der Behandlung mit

Dupilumab aus, weil nach einem zunächst guten Ansprechen eine deutliche Verschlechterung auftrat. Nach 24 Wochen wollten 12 (48%) Patienten die Behandlung wegen eines guten Erfolgs weiterführen.

Der SCORAD, EASI und IGA zeigten nach 8 Wochen Behandlung mit Dupilumab eine statistisch signifikante Verbesserung: Nach 8 Wochen war der SCORAD von 52,4 auf 25,7 Punkte, der EASI von 31,0 auf 11,3 und das IGA von 2,8 auf 1,6 Punkte vermindert. Eine Verbesserung des EASI um mehr als 75% erreichten 55% der Patienten. Die Pruritus-VAS verminderte sich signifikant von 6,7 auf 3,1.

Die Parameter zur Bewertung der subjektiven Beschwerden (POEM, DLQI, EQ-5D-3L, Gesundheitsgefühl) verbesserten sich unter Dupilumab signifikant. Der POEM nahm im Mittel von 21,7 auf 10,6, der DLQI von 16,7 auf 5,0 ab. Der EQ-5D-3L nahm von 7,9 auf 5,8 ab. Das Gesundheitsgefühl steigert sich deutlich von 44,2% auf 73,0%.

Generell galt für alle Messwerte, dass die initial guten Effekte in vergleichbarem Umfang auch nach 16 Wochen und nach 24 Wochen dokumentiert werden konnten. Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Befunden nach 8 Wochen und jenen nach 16 und 24 Wochen. Dies bedeutet, dass keine weitere Verbesserung über die achtwöchige Behandlung hinaus beobachtet wurde.

Dupilumab wurde von der Mehrzahl der Patienten als gut verträglich empfunden. Jedoch entwickelten 5 Patienten (20%) eine Konjunktivitis. Während der Behandlung wurde ein Konzept zur wirksamen Vorsorge und Behandlung dieser Nebenwirkung implementiert, womit bei allen Betroffenen die Konjunktivitis gut behandelt werden konnte. In keinem Fall wurde wegen dieser Nebenwirkung die Behandlung mit Dupilumab beendet. Das Gefühl trockener Schleimhäute bei 2 Patienten (8%) und der von einem Patienten (4%) beschriebene Kopfschmerz waren nur gering ausgeprägt und passager. Bei einem Patienten trat eine okuläre Herpes-simplex-Infektion auf, die Anlaß für die Beendigung der Behandlung mit Dupilumab war. Darüberhinaus ergaben sich keine lokalen oder systemischen Infektionen.

Die hier vorliegenden Beobachtungen belegen einen Fortschritt bei der Therapie des atopischen Ekzems. Es konnte gezeigt werden, dass eine Behandlung mit Dupilumab zu einer signifikanten Verbesserung des Schweregrads der Erkrankung und der Lebensqualität der Patienten führt. Auch im Licht der bis Ende 2019 publizierten Studien kann ein guter Effekt von Dupilumab bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem atopischem Ekzem bestätigt werden. Dies betrifft auch den Einsatz von Dupilumab über einen Behandlungszeitraum von einem Jahr. Zudem ergab sich die Aussicht auf die Erweiterung der Indikation von Dupilumab für Kinder mit mittelschwerem bis schwerem atopischem Ekzem. Die Rate an Nebenwirkungen ist im Vergleich zu den bisherigen systemischen Behandlungsverfahren deutlich geringer. Vital bedrohliche Nebenwirkungen auf Leber- und Nierenfunktion oder bedeutsame Blutbildveränderungen wurden bislang nicht beschrieben. Auch die zeitliche Begrenzung der Anwendung als Folge von Nebenwirkungen scheint bei Dupilumab aus derzeitiger Sicht kein bedeutsames Problem zu sein. Allerdings sind die Akzeptanz des Medikaments bei längerer Behandlung sowie eine mögliche Non-Responder-Reaktionen im Einzelfall zu bedenken.

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kriterien für die Diagnose eines atopischen Ekzems nach Ring (59)

Abbildung 2: Kriterien internationaler Leitlinien für die Diagnose des atopischen Ekzems (27)

Abbildung 3: IL 4 führt zur Transformation von Th-0 zu Th-2 Helferzellen und damit zu einer Hochregulation der Zytokine Interleukin -4, -5, -13 und -31. IL-4 verstärkt in einem positiven Feedback die weitere Aktivierung von Th-0 Helferzellen (41; 81)

Abbildung 4: Bisherige Stufentherapie des atopischen Ekzems (81)

Abbildung 5: Schematische Darstellung des Wirkmechanismus von Dupilumab

Abbildung 6: Altersverteilung der Patienten

Abbildung 7: Anzahl und Zeitpunkt der Aufnahme der Patienten in die Verlaufsbeobachtung

Abbildung 8: Protokoll zur Aufklärung der teilnehmenden Patienten bei gegebener Indikation für die Behandlung mit Dupilumab

Abbildung 9: Zeitlicher Ablauf der Dupilumab Injektionen und der empfohlenen Untersuchungen

Abbildung 10: Prävention und Behandlung der Dupilumab assoziierten Konjunktivitis (85)

Abbildung 11: Angewandte Anamnese- Untersuchungs- und Messverfahren

Abbildung 12: Verlaufsprotokoll und Gründe für das Ausscheiden aus der Beobachtung

Abbildung 13: Anzahl der Patienten unter Behandlung mit Dupilumab im zeitlichen Verlauf

Abbildung 14: SCORAD vor Dupilumab sowie nach 8 Wochen Behandlung mit Dupilumab. (n= 22, Mittelwert \pm SEM, ** $p < 0,01$)

Abbildung 15: Deutliche Besserung der Hautveränderungen: Linkes Bild vor, die beiden rechten Bilder nach 8 Wochen Behandlung mit Dupilumab

Abbildung 16: EASI vor Dupilumab sowie nach 8 Wochen Behandlung mit Dupilumab. (n= 22, Mittelwert \pm SEM, ** $p < 0,01$)

Abbildung 17: IGA vor Dupilumab sowie nach 8 Wochen Behandlung mit Dupilumab. (n= 22, Mittelwert ± SEM, ** p<0,01)

Abbildung 18: Anteil der Patienten (%) mit einem EASI > 50 nach 8 Wochen Behandlung mit Dupilumab

Abbildung 19: Pruritus VAS vor Dupilumab sowie nach 8 Wochen Behandlung mit Dupilumab. (n= 22, ** p<0,01)

Abbildung 20: POEM vor Dupilumab sowie nach 8 Wochen Behandlung mit Dupilumab. (n= 22, Mittelwert ± SEM, ** p<0,01)

Abbildung 21: DLQI vor Dupilumab sowie nach 8 Wochen Behandlung mit Dupilumab. (n= 22, Mittelwert ± SEM, ** p<0,01)

Abbildung 22: EQ-5D-3L vor Dupilumab sowie nach 8 Wochen Behandlung mit Dupilumab. (n= 22, Mittelwert ± SEM, ** p<0,01)

Abbildung 23: Gesundheitsgefühl % vor Dupilumab sowie nach 8 Wochen Behandlung mit Dupilumab. (n= 22, Mittelwert ± SEM, ** p<0,01)

Abbildung 24: SCORAD vor sowie nach 8 Wochen, 16 Wochen und 24 Wochen Behandlung mit Dupilumab. (n= 14, Mittelwert ± SEM, ** p<0,01)

Abbildung 25: EASI vor sowie nach 8 Wochen, 16 Wochen und 24 Wochen Behandlung mit Dupilumab. (n= 14, Mittelwert ± SEM, ** p<0,01)

Abbildung 26: IGA vor sowie nach 8 Wochen, 16 Wochen und 24 Wochen Behandlung mit Dupilumab. (n= 14, Mittelwert ± SEM, ** p<0,01)

Abbildung 27: Pruritus VAS vor sowie nach 8 Wochen, 16 Wochen und 24 Wochen Behandlung mit Dupilumab. (n= 14, Mittelwert ± SEM, ** p<0,01)

Abbildung 28: POEM vor sowie nach 8 Wochen, 16 Wochen und 24 Wochen Behandlung mit Dupilumab. (n= 14, Mittelwert ± SEM, ** p<0,01)

Abbildung 29: DLQI vor sowie nach 8 Wochen, 16 Wochen und 24 Wochen Behandlung mit Dupilumab. (n= 14, Mittelwert ± SEM, ** p<0,01)

Abbildung 30: EQ-5-D-3L vor sowie nach 8 Wochen, 16 Wochen und 24 Wochen Behandlung mit Dupilumab. (n= 14, Mittelwert ± SEM, ** p<0,01)

Abbildung 31: Gesundheitsgefühl % vor sowie nach 8 Wochen, 16 Wochen und 24 Wochen Behandlung mit Dupilumab. (n= 14, Mittelwert ± SEM, ** p<0,01)

Abbildung 32: Konjunktivitis unter Behandlung mit Dupilumab (Erstmanifestation 10 Wochen nach Beginn der Behandlung)

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Atopie Stigmata nach Ring (59)

Tabelle 2. Unterschiedliche Strahlenqualitäten zur Phototherapie nach Ring (59)

Tabelle 3. Statistische Angaben zum Alter der beobachteten Patienten

Tabelle 4 Vorbehandlung der beobachteten Patienten (n= 25) (Anzahl; prozentualer Anteil)

Tabelle 5. Messwerte und Ergebnisse des statistischen Vergleichs der Messwerte vor Therapie sowie nach 8 Wochen Behandlung mit Dupilumab (n=22)

Tabelle 6. Messwerte vor Therapie und nach 8 Wochen, 16 Wochen und 24 Wochen Behandlung mit Dupilumab

Tabelle 7. Ergebnisse des statistischen Vergleichs der Messwerte vor Behandlung versus 8 Wochen, vor Behandlung versus 16 Wochen vor Behandlung versus 24 Wochen sowie 8 Wochen versus 16 Wochen, 8 Wochen versus 24 Wochen und 16 Wochen versus 24 Wochen Behandlung mit Dupilumab

Tabelle 8. Nebenwirkungen

8. Literatur

- 1 A. Akinlade, E. Guttman-Yassky, M. de Bruin-Weller et al, „Conjunctivitis in Dupilumab clinical trials“, *Br J Dermatol*, vol. 181, pp. 459-473, 2019.
- 2 L.F.M. Ariens, A. Gadkari, H. van Os-Medendorp et al, „Dupilumab versus Cyclosporine for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis in adults: Indirect comparison using the eczema area and severity index“, *Acta Derm Venereol*, vol. 10, pp. 851-857, 2019.
- 3 J.C. Armario-Hita, J. Pereyra-Rodriguez, J.F. Silvestre et al, „Treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis with Dupilumab in real clinical practice: A multicentre, retrospective case series“, *Br J Dermatol*, vol. 181, pp. 1072-1074, 2019.
- 4 Bayerische Staatsbibliothek Historisches Lexikon Bayern, retrieved from <https://www.historisches-lexikon-bayerns.de/Lexikon/Leprosenhäuser>, 2019.
- 5 L. A. Beck, D. Thaci, J.D. Hamilton et al, „ Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis“, *N Engl J Med*, vol. 371, pp. 130-139, 2014.
- 6 F.S.A. de Beer, D.S. Bakker, I. Haeck et al, „Dupilumab facial redness: Positive effect of itraconazole“, *J Am Acad Dermatol, Case Reports*, vol.5, pp. 888-91, 2019.
- 7 A. Berger, „Th1 and Th2 responses: what are they?“, *BMJ*, vol. 321, p. 424, 2000.
- 8 T. Bieber, „Interleukin-13: Targeting an underestimated cytokine in atopic dermatitis“, *Allergy*, vol. 75, pp. 54-62, 2020.
- 9 T. Bieber, „Atopic dermatitis“, *N Engl J Med*, vol. 358, pp. 1483-1494, 2008.
- 10 T. Biedermann, „ Dissecting the role of infections in atopic dermatitis“, *Acta Derm Venereol*, vol. 86, pp. 99-109, 2006.
- 11 T. Biedermann, Y. Skabytska, S. Kaesler et al, „Regulation of T cell immunity in atopic dermatitis by microbes: the ying and yang of cutaneous inflammation“, *Front Immunol*, vol. 6, p. 353, 2015.
- 12 A. Blauvelt, M. de Bruin-Weller, M. Gooderham 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*, vol. 389, pp. 2287-2303, 2017.

- 13 C.C. Booth, R. Willan, „Dermatologist of the millennium“, J R Soc Med, vol. 92, pp. 313-318, 1999.
- 14 E.B. Brandt, U. Sivaprasad, „Th2 Cytokines and atopic dermatitis“, J Clin Cell Immunol , vol. 10, p. 110, 2011.
- 15 M. Briceno-Casado, E. Rios-Sanchez et al, „ Real long-term data of dupilumab in atopic dermatitis“, retrieved from <http://www.reistadelaofil.org/real-long-term-data-of-dupilumab-in-atopic-dermatitis/2019>.
- 16 S.J. Brown, W.H.I. McLean, „ One remarkable molecule: Filaggrin“, J Invest Dermatol , vol.132, pp. 751-762, 2012.
- 17 M. de Bruin-Weller, D. Thaci, C.H. Smith et al, „Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ)“, Br J Dermatol, vol. 178, pp. 1083-1101, 2018.
- 18 C. Callewaert, T. Nakatsuji, R. Knight et al, „IL-4R α blockade by Dupilumab decreases staphylococcus aureus colonization and increases microbial diversity in atopic dermatitis“, J Invest Dermatol, vol. 140, pp. 191-202, 2020.
- 19 M. Castro, J. Corren, I.D. Pavord et al, „Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma“, N Engl J Med, vol. 378, pp. 2486-96, 2018.
- 20 Centre of Evidence Based Dermatology .The University of Nottingham, retrieved from <https://www.nottingham.ac.uk/research/groups/cebd/documents/methodological-resources/poem-for-self-completion.pdf>, 2019.
- 21 L.S. Chan, N. Robinson, L. Xu, „Expression of interleukin-4 in the epidermis of transgenic mice results in a pruritic inflammatory skin disease: an experimental animal model to study atopic dermatitis“, J Invest Dermatol, vol. 117, pp. 977-983, 2001.
- 22 C.R. Charman, A.J. Venn, H.C. Williams, „The patient-oriented eczema measure: development and initial validation of a new tool for measuring atopic eczema severity from the patients' perspective“, Arch Dermatol, vol.140, pp. 1513-1519, 2004.
- 23 P.V. Chernyshov, L. Tomas-Aragones, L. Manolache et al, „Quality of life measurement in atopic dermatitis. Position paper of the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) Task Force on quality of life“, JEADV, vol. 31, pp. 576-593, 2017.

- 24 R.A. Clark, B. Chong, N. Mirchandani et al, „The vast majority of CLA+ T cells are resident in normal skin“, J Immunol, vol. 176, pp. 4431-4439, 2006.
- 25 C. G. Compton, J.J. Di Giovanna, P. Fleckman et al, “Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis“, Nat Genet, vol. 38, pp. 441-446, 2006.
- 26 M.J. Cork, L. Eckert, E.L. Simpson et al, „Dupilumab improves patient-reported symptoms of atopic dermatitis, symptoms of anxiety and depression, and health-related quality of life in moderate-to-severe atopic dermatitis: analysis of pooled data from the randomized trials SOLO 1 and SOLO 2“, J Dermatolog Treat, vol. 10, pp. 1-9, 2019.
- 27 Die Bibel. 2016. (113-117). Stuttgart: Deutsche Bibelgesellschaft
- 28 B. Eberlein, J. Huss-Marp, F. Pfab et al, „Influence of alpine mountain climate of Bavaria on patients with atopic diseases: studies at the Environmental Research Station Schneefernerhaus (UFS-Zugspitze) – a pilot study“, Clin Transl Allergy, vol. 4, 2014.
- 29 L.F. Eichenfield, W.L. Tom, S.L. Chamlin et al, „Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. Part 1: Diagnosis and assessment of atopic dermatitis“, J Am Acad Dermatol, vol. 70, pp. 338-351, 2014.
- 30 L.F. Eichenfield, W.L. Tom, T.G. Berger et al, „Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. Part 2: Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies“, J Am Acad Dermatol, vol. 71, pp. 116–132, 2014.
- 31 EU-Datenschutz-Grundverordnung, retrieved from <https://dsgvo-gesetz.de>, 2018.
- 32 European Task Force on Atopic Dermatitis: „Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis Severity Scoring of Atopic Dermatitis: The SCORAD Index“, Dermatology, vol. 186, pp. 23-31, 1993.
- 33 EuroQol Group, „EuroQol-a new facility for the measurement of health-related quality of life. Health Policy“, vol. 16, pp. 199-208, 1990.
- 34 S. Eyerich, A. Onken, S. Weidinger et al, „Mutual antagonism of T cells causing psoriasis and atopic eczema“, N Engl J Med, vol. 365, pp. 231-238, 2011.
- 35 S. Eyerich, K. Eyerich, C. Traidl-Hoffmann, T. Biedermann, „Cutaneous barriers and skin immunity: differentiating a connected network“, Trends Immunol, vol. 39, pp. 315-327, 2018.

- 36 K. Eyerich, D. Pennino, C. Scarponi et al, „IL-17 in atopic eczema: linking allergen-specific adaptive and microbial-triggered innate immune response.“, J Allergy Clin Immunol, vol. 123, pp. 59-66, 2009.
- 37 K. Eyerich, S. Eyerich, T. Biedermann, „The multi-modal immune pathogenesis of atopic eczema“, Trends Immunol, vol. 36, pp. 788-801, 2015.
- 38 S. Faiz, J. Giovannelli, C. Podevin et al, „Effectiveness and safety of Dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in a real-life french multicenter adult cohort“, J Am Acad Dermatol, vol. 81, pp. 143-151, 2019.
- 39 A.Y. Finlay, G.K. Khan, „Dermatology life quality index (DLQI), a simple practical measure for routine clinical use“, Clinical and Experimental Dermatology, vol. 19, pp. 210-216, 1994.
- 40 P. Fleming, A.M. Drucker, „Risk of infection in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab: A meta-analysis of randomized controlled trials“, J Am Acad Dermatol, vol. 78, pp.62-69, 2018.
- 41 K. Fukuda, W. Ishida, T. Kishimoto et al, „Development of conjunctivitis with a conjunctival proliferative lesion in a patient treated with Dupilumab for atopic dermatitis“, Allergol Int, vol. 68, pp. 383-384, 2019.
- 42 M. Futamura, Y.A. Leshem, K.S. Thomas, „A Systematic review of Investigator Global Assessment (IGA) in atopic dermatitis (AD) trials: Many options, no standards“, J Am Acad Dermatol, vol. 74, pp. 288-294, 2015.
- 43 J.K. Gittler, A. Shemer, M. Suarez-Farinas, „Progressive activation of Th2/Th22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute und chronic atopic dermatitis“, J Allergy Clin Immunol, vol. 130, pp. 1344-1354, 2012.
- 44 H. Gollnick, R. Kaufmann, D. Stough „Pimecrolimus cream 1% in the long-term management of adult atopic dermatitis: prevention of flare progression. A randomized controlled trial“, Br J Dermatol, vol. 158, pp. 1083-1093, 2008.
- 45 A. Gueniche, B. Knaudt, E. Schuck, „Effects of nonpathogenic gram-negative bacterium *Vitreoscilla filiformis* lysate on atopic dermatitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study“, Br J Dermatol, vol. 159, pp. 1357-1363, 2008.
- 46 J.M. Hanifin, M. Thurston, M. Omoto, „Easi Evaluator Group. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis“, Exp Dermatol, vol. 10, pp. 11-18, 2001.

- 47 D. Harrington, R. D'Agostino, C. Gatsonis et al, „New guidelines for statistical reporting in the journal“, *N Engl J Med*, vol. 381, pp. 285-286, 2019.
- 48 A.J. Hendricks, P.A. Lio, V.Y. Shi, „Management recommendations for Dupilumab partial and non-durable responders in atopic dermatitis“, *Am J Clin Dermatol*, vol. 20, pp. 565-569, 2019.
- 49 B. Homey, F. Rueff, T. Ruzika, „Atopisches Ekzem“. In Plewig G, Landthaler M, Burgdorf WHC, Hertl M, Ruzicka T (Hrsg). *Braun Falco`s Dermatologie, Venerologie und Allergologie (508- 518)* Berlin Heidelberg Springer Verlag, 2015.
- 50 A.D. Irvine, I. McLean, D.Y.M. Leung, „Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases“, *N Engl J Med*, vol. 365, pp. 1315-1327, 2011.
- 51 L.U. Ivert, C.F. Wahlgren, L. Ivert et al, „Eye complications during Dupilumab treatment for severe atopic dermatitis“, *Acta Derm Venereol*, vol. 4, pp. 375-378, 2019.
- 52 J.P. Kim, L.X. Chao, E.L. Simpson, J.I. Silverberg, „Persistence of atopic dermatitis (AD): A systematic review and meta-analysis“, *J Am Acad Dermatol*, vol.75, pp. 681-687, 2016.
- 53 M. Köberle, T. Biedermann, „Microbiome, atopic eczema and blockade of type 2 immunity“, *Hautarzt*, vol. 69, pp. 197-203, 2018.
- 54 L. Ludriksone, P. Elsner, S. Schliemann, „Zwei Patienten mit Abheilung einer Alopecia areata unter Dupilumab“, retrieved from <https://onlinelibrary.wiley.com>, 2019.
- 55 N. Morar, S.A.G. Willis-Owen, M.F. Moffatt et al, “The genetics of atopic dermatitis“, *J Allerg Clin Immunol*, vol. 118, pp. 24-34, 2006.
- 56 München-Klinik, Geschichte der München Klinik Thalkirchner Straße, retrieved from <https://www.muenchen-klinik.de/krankenhaus/thalkirchner-strasse/profil/klinikgeschichte>, 2019.
- 57 A.S. Paller, K. Kabashima, T. Bieber, „Therapeutic pipeline for atopic dermatitis: End of the drought?“ *J Allergy Clin Immunol*, vol. 140, pp. 633-643, 2017.
- 58 C.N. Palmer, A.D. Irvine, A. Terron-Kwiatkowski et al, „Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis“, *Nat Genet*, vol. 38, pp. 441-446, 2006.
- 59 N.Q. Phan, C. Blome, F. Fritz, „Assessment of pruritus intensity: Prospective study on validity and reliability of the visual analogue scale, numerical rating scale and verbal

- rating scale in 471 patients with chronic pruritus“, Acta Derm Venereol, vol.92, pp. 502-507, 2012.
- 60 Regeneron, Dupixent, retrieved from <https://www.dupixenthcp.com>, 2019
- 61 J. Ring, E. Gräf, „Neurodermitis. Krankheitsbild und Therapie“, Eschborn: Govi- Verlag , 2014.
- 62 S. Rombold, K. Lobisch, K. Katzer et al, „Efficacy of UVA 1 phototherapy in 230 patients with various skin diseases“, Photodematol Photoimmunol Photomed , Vol. 24 pp. 19-23, 2008
- 63 M.C. Schneeweis, L. Perez-Chada, J.F. Merola, „Comparative safety of systemic immuno-molulatory medications in adults with atopic dermatitis“, J Am Acad Dermatol, vol. 10, p. 1016 2019.
- 64 F. Schultz Larsen, N.V. Holm, K.Henningsen, „Atopic dermatitis“, J Am Acad Dermatol, vol. 15, pp. 487-494, 1986.
- 65 I.R. Scott, C.R. Harding, „Filaggrin breakdown to water binding compounds during development of the rat stratum corneum is controlled by the water activity of the environment“, Dev Biol, vol. 115, pp. 84-92, 1986.
- 66 R. Sidbury, D.M. Davis, D.E. Cohen et al, „Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. Part 3: Management and treatment with phototherapy and systemic agents“, J Am Acad Dermatol, vol. 71, pp. 327–349, 2014.
- 67 R. Sidbury, W.L. Tom, J.N. Bergman et al, „Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. Part 4: Prevention of disease flares and use of adjunctive therapies and approaches“, J Am Acad Dermatol, vol. 71, pp. 1218-1233, 2014.
- 68 E.L. Simpson, T. Bieber, L. Eckert, „Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): Insights from a phase 2b clinical trial of dupilumab in adults“, J Am Acad Dermatol, vol. 74, pp. 491-498, 2016.
- 69 E.L. Simpson, T. Bieber, E. Guttman-Yassky et al, „Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis“, N Engl J Med, vol. 375, pp. 2335-2348, 2016.
- 70 E.L. Simpson, A. Gadkari, M. Worm et al, „Dupilumab therapy provides clinically meaningful improvement in patient-reported outcomes (PROs): A phase IIb, randomized, placebo-controlled, clinical trial in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis (AD)“, J Am Acad Dermatol, vol. 75, pp. 506-515, 2016.

- 71 E.L. Simpson, A.S. Paller, E.C. Siegfried et al, „Efficacy and safety of Dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate to severe atopic dermatitis: A phase 3 randomized clinical trial“, JAMA Dermatol, vol. 156, pp. 44-56, 2019.
- 72 Stadt München, „Ordnung für die Sondersiechen am Gasteig. 1570. Archivkatalog des Stadtarchivs“, retrieved from <https://stadtarchiv.muenchen.de/scopeQuery/detail.aspx?ID=466537>, 2019.
- 73 A. Stahr, „Kaiserbiographien“, Retrieved from <https://gutenberg.spiegel.de/buch/kaiserbiographien>, 2019.
- 74 M. Stout, J. Guitart, T. Tan et al, „Psoriasis-like dermatitis developing in a patient with atopic dermatitis treated with Dupilumab“, Dermatitis, vol. 30, pp. 376-378, 2019.
- 75 D. Thaci, E.L. Simpson, L.A. Beck et al, „Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial“, Lancet, vol. 387, pp. 40-52, 2016.
- 76 A. Tsianakas, T.A. Luger, A. Radin, „Dupilumab treatment improves quality of life in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from a randomized, placebo-controlled clinical trial“, Brit J Dermatol, vol. 178, pp. 406-414, 2018.
- 77 H. Uchida, M. Kamata, M. Nagata et al, „Conjunctivitis in patients with atopic dermatitis treated with Dupilumab is associated with higher baseline serum levels of immunoglobulin E and thymus and activation-regulated chemokine but not clinical severity in a real-world setting“, J Am Acad Dermatol, 2019.
- 78 Unerwünschte Arzneimittel Wirkung- Datenbank, Rezidiv eines Morbus Crohn nach Behandlung einer atopischen Dermatitis mit Dupilumab, retrieved from <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Bekanntgaben/Archiv>, 2019
- 79 T. Volz, Y. Skabytska, E. Guenova et al, „Nonpathogenic bacteria alleviating atopic dermatitis inflammation induce IL-10-producing dendritic cells and regulatory Tr1 cells“, J Invest Dermatol, vol. 134, pp. 96-104, 2014.
- 80 T. Volz, S. Kaesler, Y. Skabytska, T. Biedermann, „The role of the innate immune system in atopic dermatitis“, Hautarzt, vol. 66, pp. 90-95, 2015.
- 81 S. Weidinger, C. Apfelbacher, „A critical appraisal and implications of the new National Institute for Health and Care Excellence guideline on dupilumab for treating moderate-to-severe atopic eczema“, Br J Dermatol, vol. 180, pp. 435-437, 2019.

- 82 T. Werfel, T. Biedermann, „Current novel approaches in systemic therapy of atopic dermatitis: specific inhibition of cutaneous Th2 polarized inflammation and itch“, *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, vol. 15, pp. 446-452, 2016.
- 83 T. Werfel, J.P. Allam, T. Biedermann et al, „Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis“, *J Allergy Clin Immunol*, vol. 138, pp. 336-349, 2016.
- 84 T. Werfel, W. Aberer, F. Ahrens et al, „Association of Scientific Medical Societies of Germany. Leitlinie Neurodermitis (atopisches Ekzem, atopische Dermatitis)“, *J Dtsch Dermatol*, vol. 14, pp. 1-75, 2016.
- 85 H.C. Williams, „ Atopic dermatitis“, *N Engl J Med*, pp. 2314-2324, 2005.
- 86 M. Wills-Karp, F.D. Finkelman, „Untangling the complex web of IL-4- and IL-13-mediated signaling pathways“, *Sci Signal*, vol. 1, pp. 55-63, 2008.
- 87 World Medical Association. Declaration of Helsinki, retrieved from www.bundesaerztekammer.de, 2013.
- 88 A. Wollenberg, L. Ariens, S. Thureau, „Conjunctivitis occurring in atopic dermatitis patients treated with dupilumab-clinical characteristics and treatment“, *J Allergy Clin Immunol Pract*, vol. 6, pp. 1778-1780, 2018.
- 89 A. Wollenberg, S. Barbarot, T. Bieber et al, „Consensus-based European Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II“, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, vol. 32, pp. 850-878, 2018.
- 90 A. Wollenberg, L.A. Beck, A. Blauvelt 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)“, retrieved from <https://doi.org/10.1111/bjd.18434>, 2019
- 91 M. Worm, E.L. Simpson, D. Thaci et al, „Efficacy and Safety of multiple Dupilumab dose regimens after initial successful treatment in patients with atopic dermatitis: A randomized clinical trial“, retrieved from <https://doi.org/10.1001/jamadermatol>, 2019.
- 92 S. Yazdanyar, G. Jemec, „Alopecia areata after treatment with Dupilumab“, *Dermatitis*, vol. 30, pp. 175-176, 2019.

- 93 T. Zheng, M.H. Oh, S.Y. Oh, „Transgenic expression of interleukin-13 in the skin induces a pruritic dermatitis and skin remodeling“, J Invest Dermatol, vol. 129, pp. 742-751, 2009.

9. Danksagung

An erster Stelle gilt mein Dank Herrn Univ. Prof. Dr. med. Tilo Biedermann für die intensive klinische und wissenschaftliche Unterstützung und die hervorragenden Rahmenbedingungen an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein.

Besonders danken möchte ich Frau Prof. Dr. med. Bernadette Eberlein für die Anregung zu dieser Arbeit und die beständige klinische und methodische Unterstützung und die konstruktive Hilfe bei der Erarbeitung und Darstellung der Untersuchungsergebnisse.

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Univ. Prof. Dr. Kilian Eyerich, der mir in vielen Fragen als Ansprechpartner und Ratgeber geholfen hat und damit auch diese Arbeit möglich machte.

Herzlich danken möchte ich Herrn Prof. Dr. Ulf Darsow für seine Unterstützung, seine vielfache Hilfe und für das beständige Interesse an meiner Arbeit.

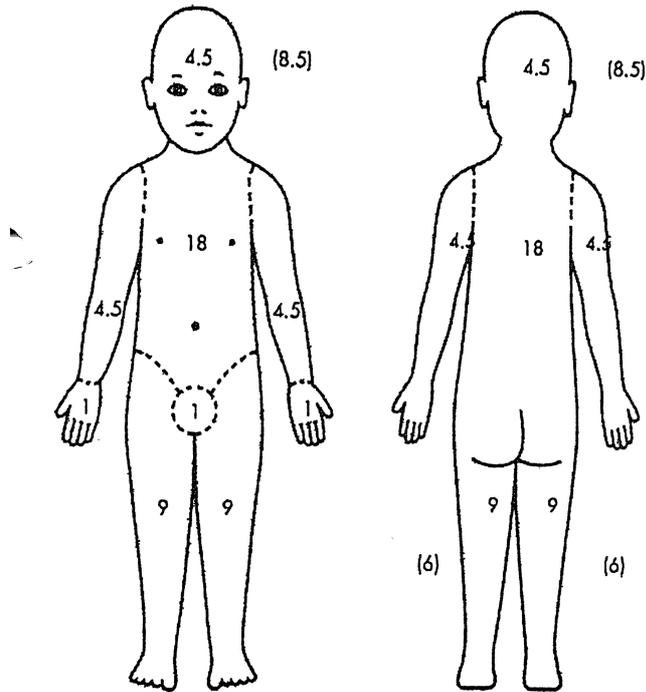
Ohne die gute Zusammenarbeit mit den ärztlichen Kolleginnen und Kollegen und dem hilfsbereiten Pflegepersonal wäre diese Untersuchung niemals möglich gewesen. Vielen Dank.

10. Anhang	
10.1 Vorlage zur Ermittlung und Berechnung des SCORAD.....	74
10.2 Vorlage zur Ermittlung und Berechnung des EASI	75
10.3 Vorlage zur Ermittlung und Berechnung des IGA	77
10.4 Vorlage zur Ermittlung und Berechnung des Pruritus VAS	77
10.5 Vorlage zur Ermittlung und Berechnung des DLQI	78
10.6 Vorlage zur Ermittlung und Berechnung des POEM	79
10.7 Vorlage zur Ermittlung und Berechnung des EQ-5D-3L	80
10.8 Vorlage zur Ermittlung und Berechnung des Gesundheitsgefühls	81
10.9 Checkliste: Indikationsstellung zur Systemtherapie der Neurodermitis.....	82
10.9 EASI und SCORAD der einzelnen Patienten	83
10.10 IGA und POEM der einzelnen Patienten	84
10.11 DLQI und Pruritus VAS der einzelnen Patienten	85
10.12 EQ-5D-3L und Gesundheitsgefühl% der einzelnen Patienten	86

Patient: Name Vorname _____

Geboren am _____ Untersuchungstag _____

Severity Scoring of Atopic Dermatitis (SCORAD)



(Zahlen in Klammern für Kinder < 2Jahre)

C: Subjektive Symptome Pruritus und Schlaflosigkeit

Visuelle Analogskala (Durchschnitt der letzten 3 Tage und Nächte)

Pruritus 0 – 10 0 10

Schlaflosigkeit 0 – 10 0 10

SCORAD $A/5 + 7B/2 + C$

A: Ausmaß

Summe der betroffenen Hautareale

B: Intensität (Summe)

Angaben zur Intensität

0 = keine 1 = leicht 2 = mäßig 3 = schwer

Kriterien Intensität

Erythem:

Exkoriation:

Ödem/Papelbildung:

Lichenifikation:

Nässen/Krustenbildung:

Trockenheit (an nicht betroffenen Stellen):

© European Task Force on Atopic Dermatitis: Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis Severity Scoring of Atopic Dermatitis: The SCORAD Index, *Dermatology* 1993;186:23-31

Patient: Name Vorname _____

Geboren am _____ Untersuchungstag _____

Eczema Area and Severity Index (EASI)

Die Definitionen der im EASI enthaltenen zu bewertenden Anzeichen werden im Folgenden aufgeführt:

Erythema	(E)
0 – Keine	
1 – Leicht	Schwach erkennbares Erythem: ganz leicht rosafarben
2 – Mittelschwer	Blassrot, deutlich erkennbar
3 – Schwer	Tief-/dunkelrot
Infiltration/Papelbildung	(I)
0 – Keine	
1 – Leicht	Kaum wahrnehmbare Erhöhung
2 – Mittelschwer	Deutlich wahrnehmbare Erhöhung, aber nicht ausgedehnt
3 – Schwer	Markante und ausgedehnte Erhöhung
Exkoriationen	(Ex)
0 – Keine	
1 – Leicht	Geringe Evidenz für Exkoriationen ohne Anzeichen für tiefere Hautschäden (Erosion, Krustenbildung)
2 – Mittelschwer	Mehrere lineare Felderzeichnungen auf der Haut, die teilweise Evidenz für tiefere Hautschäden aufweisen (Erosion, Krustenbildung)
3 – Schwer	Viele erosive oder verkrustete Läsionen
Lichenifikation	(L)
0 – Keine	
1 – Leicht	Leichte Hautverdickungen, die nur durch Berührung erkennbar sind und mit minimal ausgeprägter Felderzeichnung
2 – Mittelschwer	Deutliche Hautverdickungen mit ausgeprägter Felderzeichnung, die ein sichtbares Kreuzmuster bildet
3 – Schwer	Harte Hautverdickungen mit Felderzeichnung, die sichtbar ein ausgeprägtes Kreuzmuster bildet

© Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, Cherill R, Tofte SJ, Graeber M, the EASI Evaluator Group. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. *Exp Dermatol* 2001; 10: 11–18

© Tabellen: Sanofi 2017 retrieved: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/awb/nis-0401-0500/0433-beoplan.pdf?__blob=publicationFile&v=1

Betroffener Bereich (0–6):

Kopf/Hals	Rumpf	Obere Extremitäten	Untere Extremitäten

Verwenden Sie für den betroffenen Bereich die folgenden Bewertungskriterien:

0 = Kein Ausschlag

1 = < 10 % der jeweiligen Körperregion

2 = 10–29 % der jeweiligen Körperregion

3 = 30–49 % der jeweiligen Körperregion

4 = 50–69 % der jeweiligen Körperregion

5 = 70–89 % der jeweiligen Körperregion

6 = 90–100 % der jeweiligen Körperregion

Schweregrad der AD-Anzeichen (0–3, einschließlich halber Punkte):

	Kopf	Rumpf	Obere Extremitäten	Untere Extremitäten
Erythema				
Infiltration/ Papelbildung				
Exkoriationen				
Lichenifikation				

	Kopf	Rumpf	Obere Extremitäten	Untere Extremitäten	
Erythema	((((
Infiltration/ Papelbildung	+ _____	+ _____	+ _____	+ _____	
Exkoriationen	+ _____	+ _____	+ _____	+ _____	
Lichenifikation	+ _____)	+ _____)	+ _____)	+ _____)	
Betroffener Bereich	X _____	X _____	X _____	X _____	
Multiplikator	X 0.1	X 0.3	X 0.2	X 0.4	
Punktwert	(_____ +	(_____ +	(_____ +	(_____ +	Gesamt-Punktwert

© Tabellen: Sanofi 2017 retrieved: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/awb/nis-0401-0500/0433-beoplan.pdf?__blob=publicationFile&v=1

Patient: Name Vorname _____

Geboren am _____ Untersuchungstag _____

Investigator Global Assessment (IGA)

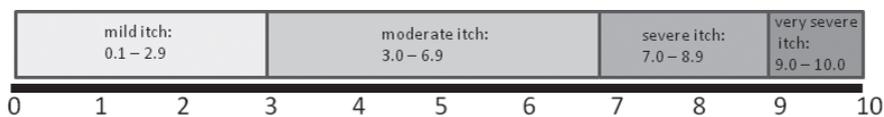
Punktwert	Globale Beurteilung durch den Prüfarzt (IGA) Standarddefinitionen	Globale Beurteilung durch den Prüfarzt (IGA): Morphologische Deskriptoren
0 = Keine Erkrankung	Keine entzündlichen Zeichen von atopischer Dermatitis	Keine entzündlichen Zeichen von atopischer Dermatitis
1 = Nahezu keine Erkrankung	Gerade erkennbares Erythem und gerade erkennbare Papelbildung/Infiltration	Kaum erkennbares Erythem und/oder minimale Läsionserhöhung (Papelbildung/Infiltration)
2 = Leichte Erkrankung	Leichtes Erythem und leichte Papelbildung/Infiltration	Sichtbar erkennbares, leicht rosafarbenes Erythem und sehr leichte Erhöhung (Papelbildung/Infiltration)
3 = Mittelschwere Erkrankung	Mittelschweres Erythem und mittelschwere Papelbildung/Infiltration	Blassrot, klar erkennbares Erythem; deutlich erkennbare Erhöhung (Papelbildung/Infiltration), aber nicht ausgedehnt
4 = Schwere Erkrankung	Schweres Erythem und schwere Papelbildung/Infiltration	Tief-/Dunkelrotes Erythem; ausgeprägte und ausgedehnte Erhöhung (Papelbildung/Infiltration)

IGA Wert _____

© Futamura M, Leshem Y A, Thomas KS, PhD, Nankervis H, Williams HC, Simpson EL A
Systematic review of Investigator Global Assessment (IGA) in atopic dermatitis (AD) trials:
Many options, no standards. J Am Acad Dermatol 2015; 74: 288-294

© Tabelle: http://www.eczemaouncil.org/wp-content/uploads/2018/02/Validated-Investigator-Global-Assessment-Scale_vIGA-AD_2017.pdf

Pruritus Visual Analog Scale (Pruritus VAS)



Acta Derm Venereol 2013; 93: 509-514

Pruritus VAS Wert _____

© Ständer S, Augustin M, Reich A, Blome C, Ebata T, Phan NO, Szepietowski JC Pruritus Assessment in Clinical Trials: Consensus Recommendations from the International Forum for the Study of Itch (IFSI) Special Interest Group Scoring Itch in Clinical Trials. Acta Derm Venereol 2013; 93: 509-514

Patient: Name Vorname _____

Geboren am _____ Untersuchungstag _____

Dermatology Life Quality Index (DLQI)

1 Wie juckend, schmerzhaft, wund oder brennend war Ihre Haut in der letzten Woche?

Sehr stark (3) stark(2) O etwas (1) O gar nicht (0) O Frage betrifft mich nicht

2 Wie sehr haben Sie sich in der letzten Woche wegen Ihrer Haut geschämt oder verunsichert gefühlt?

Sehr stark (3) O stark(2) O etwas (1) O gar nicht (0) O Frage betrifft mich nicht

3 Wie sehr hat Ihr Hautzustand Sie in der letzten Woche beim Einkaufen oder bei der Haus- und Gartenarbeit gestört?

Sehr stark (3) O stark(2) O etwas (1) O gar nicht (0) O Frage betrifft mich nicht

4 Wie stark hat Ihre Haut in der letzten Woche die Auswahl Ihrer Kleidung beeinflusst?

Sehr stark (3) O stark(2) O etwas (1) O gar nicht (0) O Frage betrifft mich nicht

5 Wie stark hat Ihre Haut in der letzten Woche Ihre sozialen Kontakte oder Freizeitaktivitäten beeinflusst?

Sehr stark (3) O stark(2) O etwas (1) O gar nicht (0) O Frage betrifft mich nicht

6 Wie sehr hat Ihre Haut Ihnen in der letzten Woche die Ausübung von Sport erschwert?

Sehr stark (3) O stark(2) O etwas (1) O gar nicht (0) O Frage betrifft mich nicht

7 Hat Ihre Haut Sie in der letzten Woche davon abgehalten zu arbeiten oder zu studieren?

ja (3) O nein (0)

Falls nein: Wie stark hat Ihre Haut Sie in der letzten Woche beim Arbeiten oder Studieren gestört?

Sehr stark (3) O stark(2) O etwas (1) O gar nicht (0) O Frage betrifft mich nicht

8 Wie sehr hatten Sie in der letzten Woche Probleme mit Ihrem Partner, Freunden Verwandten?

Sehr stark (3) O stark(2) O etwas (1) O gar nicht (0) O Frage betrifft mich nicht

9 Wie sehr hat Ihre Haut Ihnen in der letzten Woche Probleme im Liebesleben bereitet?

Sehr stark (3) O stark(2) O etwas (1) O gar nicht (0) O Frage betrifft mich nicht

10 Inwieweit war die Behandlung Ihrer Haut in der letzten Woche ein Problem, z.B. durch Verunreinigung von Wäsche und Gegenständen oder durch den Zeitaufwand?

Sehr stark (3) O stark(2) O etwas (1) O gar nicht (0) O Frage betrifft mich nicht

Gesamtscore _____

Patient: Name Vorname _____
Geboren am _____ Untersuchungstag _____

Patient Oriented Eczema Measure (POEM)

Umkreisen Sie bitte für jede Frage eine Antwort

An wie vielen Tagen der letzten Woche hat Ihre Haut wegen des Ekzems gejuckt?

Keinen Tag 1-2 Tage 3-4 Tage 5-6 Tage jeden Tag

In wie vielen Nächten der letzten Woche war Ihr Schlaf durch das Ekzem gestört?

Keine Nacht 1-2 Nächte 3-4 Nächte 5-6 Nächte jede Nacht

An wie vielen Tagen der letzten Woche hat Ihre Haut wegen des Ekzems geblutet?

Keinen Tag 1-2 Tage 3-4 Tage 5-6 Tage jeden Tag

An wie vielen Tagen der letzten Woche hat Ihre Haut wegen des Ekzems genäßt?

Keinen Tag 1-2 Tage 3-4 Tage 5-6 Tage jeden Tag

An wie vielen Tagen der letzten Woche war Ihre Haut wegen des Ekzems rissig?

Keinen Tag 1-2 Tage 3-4 Tage 5-6 Tage jeden Tag

An wie vielen Tagen der letzten Woche hat Ihre Haut wegen des Ekzems geschuppt?

Keinen Tag 1-2 Tage 3-4 Tage 5-6 Tage jeden Tag

An wie vielen Tagen der letzten Woche hat sich Ihre Haut wegen des Ekzems trocken oder rau angefühlt?

Keinen Tag 1-2 Tage 3-4 Tage 5-6 Tage jeden Tag

Keinen Tag: 0 1-2 Tage:1 3-4 Tage:2 5-6 Tage:3 jeden Tag:4

Gesamtwert _____

© Centre of Evidence Based Dermatology ,The University of Nottingham, 2019

Retrieved from: <https://www.nottingham.ac.uk/research/groups/cebd/documents/methodological-resources/poem-for-self-completion.pdf>

Patient (Name Vorname) _____

Geboren am _____ Untersuchungstag _____

EQ- 5D – 3L ®

Ich habe keine Probleme beim Gehen	0	1
Ich habe einige Probleme beim Gehen	0	2
Ich bin bettlägerig	0	3
Ich habe keine Probleme für mich selbst zu sorgen	0	1
Ich habe einige Probleme mich zu waschen oder anzuziehen	0	2
Ich bin nicht in der Lage mich selbst zu waschen und anzuziehen	0	3
Ich habe keine Probleme bei meinen alltäglichen Tätigkeiten	0	1
Ich habe einige Probleme bei meinen alltäglichen Tätigkeiten	0	2
Ich bin nicht in der Lage meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen	0	3
Ich habe keine Schmerzen oder Beschwerden	0	1
Ich habe mässige Schmerzen oder Beschwerden	0	2
Ich habe extreme Schmerzen oder Beschwerden	0	3
Ich bin nicht ängstlich oder deprimiert	0	1
Ich bin mässig ängstlich oder deprimiert	0	2
Ich bin extrem ängstlich oder deprimiert	0	3

Score

Beweglichkeit _____

Für sich selbst sorgen _____

Alltägliche Tätigkeit _____

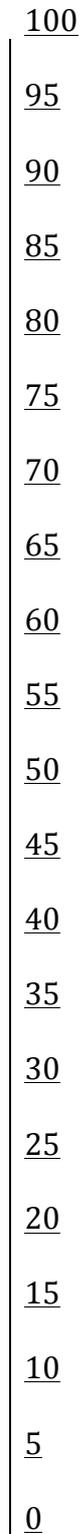
Schmerzen/ Beschwerden _____

Angst/ Niedergeschlagenheit _____

Gesamt Wert _____

Bitte kreuzen Sie auf der Linie an, wie Sie Ihren aktuellen Gesundheitszustand bewerten

Bester denkbarer Gesundheitszustand



Schlechtester denkbarer Gesundheitszustand

Checkliste: Indikationsstellung zur Systemtherapie der Neurodermitis bei Erwachsenen

Gemäß der gültigen AWMF-Leitlinie zur Neurodermitis besteht bei **mittelschwerer bis schwerer Neurodermitis** die Indikation für eine Systemtherapie. Für die Einleitung oder Fortführung einer Systemtherapie sind beim Patienten die folgenden Kriterien zu prüfen:

1. Allgemeine Voraussetzungen für die Systemtherapie			Ja	Nein
1	Alter	≥ 18 Jahre	<input type="radio"/>	
2	Diagnose	Klinisch gesicherte Neurodermitis	<input type="radio"/>	

2. Klinische Eignungskriterien für eine Systemtherapie			Ja	Nein
A	Relevanter objektiver Schweregrad	Liegt vor, da <u>mindestens eines</u> der nachfolgenden Kriterien gegeben ist: <ul style="list-style-type: none"> • Globaler Schweregrad (PGA) mind. 3 auf einer 5-teiligen Skala <i>oder</i> • EASI >15 <i>oder</i> • SCORAD >40 / oSCORAD >20 <i>oder</i> • Therapierefraktär befallene Körperoberfläche (BSA) von >10% <i>oder</i> • Therapierefraktäre Ekzeme an sensitiven/sichtbaren Arealen <i>oder</i> • Hohe Frequenz von Schüben (>10/J.) unter derzeitiger Therapie <i>oder</i> 	<input type="radio"/>	
B	Relevante subjektive Belastung	Liegt vor, da <u>mindestens eines</u> der nachfolgenden Kriterien gegeben ist: <ul style="list-style-type: none"> • DLQI >10 <i>oder</i> • Pruritus >6 (auf VAS oder NRS von 0-10) <i>oder</i> • Relevante Störung des Nachtschlafes wg. Pruritus/Ekzem 	<input type="radio"/>	
C	Fehlendes Therapie-Ansprechen	Andere Maßnahmen als Systemtherapie sind nicht hinreichend, da <u>mindestens eines</u> der nachfolgenden Kriterien gegeben ist: <ul style="list-style-type: none"> • Kein hinreichendes Ansprechen der Lokal- oder Phototherapie <i>oder</i> • Keine Aussicht auf Erfolg mit allein lokalen Maßnahmen <i>oder</i> • Patient hat schon eine indizierte Systemtherapie ohne Erfolg erhalten <ul style="list-style-type: none"> ○ Kontraindikation / kein Ansprechen / Wirkverlust / NW 	<input type="radio"/>	

3. Schlußfolgerungen				
D	→ Die Indikation für eine Systemtherapie ist gegeben, da <u>jeweils mind. ein Kriterium aus A, B und C</u> zutrifft:	<input type="radio"/> Ja		
E	→ Folgende zugelassene Systemtherapeutika sind wegen bereits aufgetretener Nebenwirkungen, Kontraindikationen oder fehlender Nutzenerwartung <u>nicht</u> indiziert:	_____		
F	→ Therapieeinleitung mit: _____			
G	→ Einverständnis des Patienten nach Aufklärung liegt vor:	<input type="radio"/> Ja		

	(Ggf. Datum, Unterschrift)			

Patient	EASI	EASI	EASI	EASI	SCORAD	SCORAD	SCORAD	SCORAD
Nummer	vor Therapie	8 Wochen D	16 Wochen D	24 Wochen D	vor Therapie	8 Wochen D	16 Wochen D	24 Wochen D
1	34,9	5,3	1,9	1,7	55,5	21,3	11,7	8
2	36,1	30,4	10,7	10,3	80	29	23	23
3	29,2	5,7	3,2	5,4	84	16	19	16
4	57,2	12,1	5,6	2,8	45,5	18	15	9
5	40	2,8	2,8	5	64,2	17	14	10
6	35,5	40,6	49	47,3	63,5	62,8	64,2	43,5
7	40	9,6			78,3	21		
8	43,3	3,5			42	11		
9	24	2,2	4,6	1,8	15	4,5	7,1	3
10	33,6	16	11,2	2,2	56,2	42,9	25,1	12,4
11	23,6	20	24		39	30	43	
12	41,7	18,4	18,4	23,9	87	66	41	38
13	11,7	1,1	1,6		28	15	17	
14	17,1	7,1	7,3	5,6	31	17	14	20
15	18,2	0,9	1,1	2,2	34	19	13	13,3
16	31,1	9,4	5,6		63	12,1	12	
17	20,3	4,9	8,8	2,2	41	35	18	3,6
18	28	27			56	57		
19	21,2	1,6			62	7,5		
20	33,8	5,4	5,4		46	12	27	
21	29,9	9,4	1,2	1,2	35	28	19,4	18
22	33,7	16,4	7,4	24	48	25	10,2	49
23	41,1				95			
24	27,8				41			
25	33,7				64			

EASI und SCORAD der einzelnen Patienten

Patient	IGA	IGA	IGA	IGA	POEM	POEM	POEM	POEM
Nummer	vor Therapie	8 Wochen D	16 Wochen D	24 Wochen D	vor Therapie	8 Wochen D	16 Wochen D	24 Wochen D
1	4	2	2	1	18	10	8	4
2	3	2	1	1	22	10	9	10
3	4	1	1	1	28	12	4	0
4	4	1	1	1	6	2	2	1
5	3	1	1	1	24	9	6	13
6	3	3	3	3	24	24	28	26
7	3	2			19	8		
8	3	1			22	3		
9	2	1	2	1	22	18	28	20
10	3	2	1	1	28	16	15	10
11	2	2	2		17	14	16	
12	2	3	3	2	28	13	3	4
13	2	1	1		13	3	5	
14	2	1	1	1	20	13	11	6
15	2	1	1	1	18	5	5	2
16	3	2	2		20	4	4	
17	3	2	1	1	28	13	14	11
18	3	3			27	28		
19	3	1			20	1		
20	3	1	1		21	13	22	
21	3	1	1	1	25	11	5	5
22	3	2	1	2	28	5	9	12
23	3				28			
24	3				14			
25	3				15			

IGA und POEM der einzelnen Patienten

Patient	DLQI	DLQI	DLQI	DLQI	Pruritus VAS	Pruritus VAS	Pruritus VAS	Pruritus VAS
Nummer	vor Therapie	8 Wochen D	16 Wochen D	24 Wochen D	vor Therapie	8 Wochen D	16 Wochen D	24 Wochen D
1	17	9	9	5	6	2	2	1
2	27	6	11	8	8	3	4	4
3	29	1	1	0	8	1	4	1
4	12	4	0	0	3	1	0	0
5	22	4	2	2	9	6	5	1
6	13	14	14	14	8	7	9	8
7	11	3			10	8		
8	10	0			1	0		
9	10	7	9	6	8	2	9	5
10	21	9	4	7	8	5	3	3
11	18	15	18		9	7	10	
12	17	1	1	3	8	2	3	1
13	9	1	2		3	1	2	
14	11	5	3	3	8	4	2	2
15	8	1	1	0	4	1	2	1
16	12	0	1		2	1	2	
17	21	10	8	10	8	5	4	1
18	17	10			10	10		
19	27	1			10	0		
20	10	4	10		6	0	8	
21	23	5	1	1	9	2	1	1
22	23	0	2	7	9	1	1	2
23	8				8			
24	7				1			
25	7				4			

DLQI und Pruritus VAS der einzelnen Patienten

Patient	EQ-5D-3L	EQ-5D-3L	EQ-5D-3L	EQ-5D-3L	Gesundheit %	Gesundheit %	Gesundheit %	Gesundheit %
Nummer	vor Therapie	8 Wochen D	16 Wochen D	24 Wochen D	vor Therapie	8 Wochen D	16 Wochen D	24 Wochen D
1	7	5	5	5	45	85	85	90
2	9	6	6	6	20	50	40	40
3	11	5	5	5	25	98	70	90
4	6	5	5	5	60	95	95	99
5	9	5	5	5	25	65	70	85
6	6	6	6	6	50	60	60	70
7	10	6			20	50		
8	7	5			73	80		
9	9	6	8	7	50	80	60	70
10	9	7	6	6	60	50	80	90
11	7	5	6		40	85	60	
12	10	5	5	6	20	80	85	75
13	6	6	4		50	80	80	
14	7	6	5	5	60	80	80	85
15	6	5	5	5	50	90	90	95
16	6	4	7		75	80	80	
17	7	6	6	4	15	45	70	75
18	8	10			45	50		
19	8	5			70	85		
20	10	10	11		20	50	40	
21	8	5	5	5	60	90	90	95
22	9	5	5	7	40	80	90	60
23	7				30			
24	4				90			
25	6				80			

EQ-5D-3L und Gesundheit% der einzelnen Patienten