

Aufwachsen mit atopischer Dermatitis: Nachhaltige Ergebnisse bei mittelschwerer bis schwerer Erkrankung erzielen



Dr. Melinda Gooderham
SKiN Centre for Dermatology
Probity Medical Research, Queen's University
Peterborough, Ontario, Kanada

Haftungsausschluss

- *Nicht zugelassene Produkte oder nicht zugelassene Verwendungen von zugelassenen Produkten können von der Fakultät diskutiert werden; diese Situationen können den Zulassungsstatus in einer oder mehreren Rechtsordnung(en) widerspiegeln*
- *Die präsentierende Fakultät wurde von USF Health und touchIME® beraten, um sicherzustellen, dass sie alle Hinweise auf eine nicht gekennzeichnete oder nicht zugelassene Verwendung offenlegt.*
- *Durch die Erwähnung nicht zugelassener Produkte oder nicht zugelassener Anwendungen oder deren Verwendung bei Aktivitäten von USF Health und touchIME® erfolgt keine Billigung dieser Produkte durch USF Health und touchIME® und eine solche Billigung wird auch nicht impliziert.*
- *USF Health und touchIME® lehnen jegliche Verantwortung für Fehler oder Auslassungen ab.*

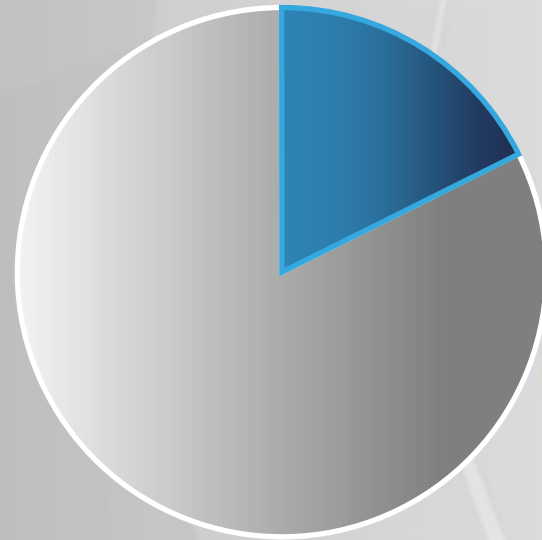
Warum ist eine genaue Bewertung der Belastung durch mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis so wichtig?

Atopische Dermatitis

Weltweites Auftreten

Kinder

15–20 %



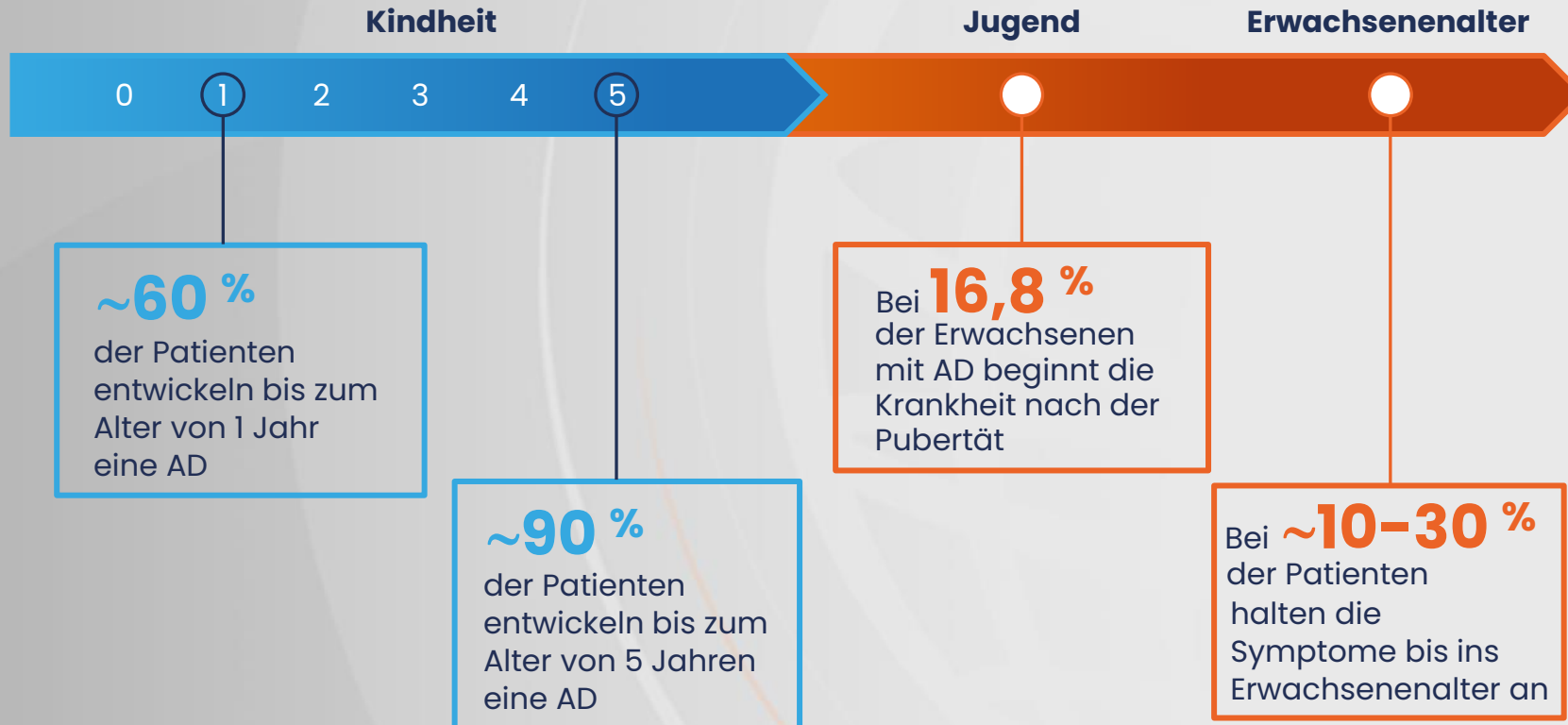
Erwachsene

1–3 %



Atopische Dermatitis

Auftreten und Fortbestehen der Symptome



Therapieverlauf

Wesentliche klinische Merkmale¹



Erwachsene

- Juckreiz
- Erythematöse Hautläsionen und Bläschen
 - Anamnese mit Beteiligung der Beugeflächen des Körpers
 - Nicht in der Leisten- und Achselhöhlenregion



Kleinkinder und Kinder

- Juckreiz
- Erythematöse Hautläsionen und Bläschen
 - Gesicht, Hals, Streckmuskeln
 - Anamnese mit Beteiligung der Beugeflächen des Körpers
 - Nicht in der Leisten- und Achselhöhlenregion

Chronische rezidivierende entzündliche Erkrankungen²

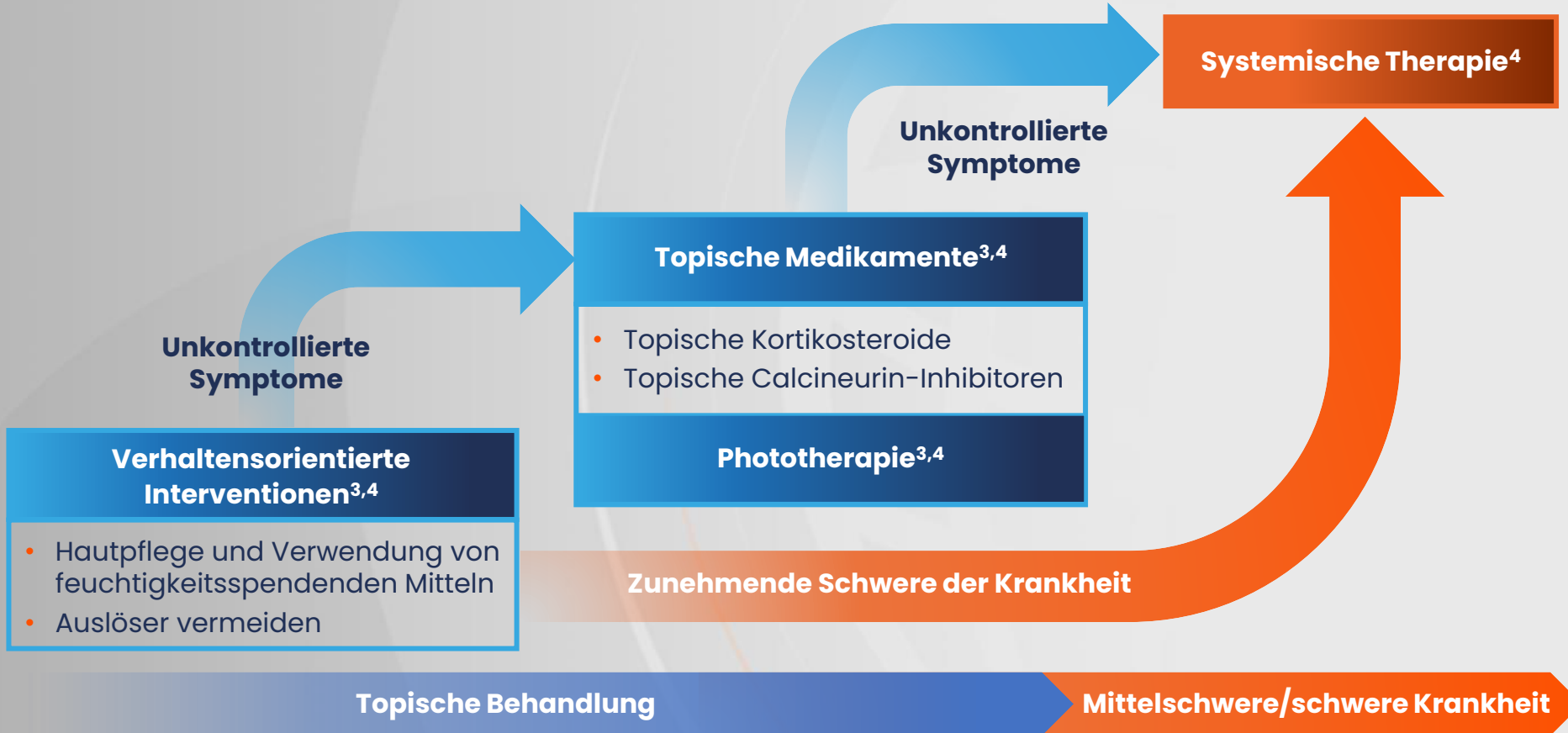
Drei verschiedene klinische Phasen:

- Akut (Bläschenausschlag, nässende Hautausschläge mit Schorfbildung)
- Subakut (trockene, schuppige, erythematöse Knötchen und Plaques)
- Chronisch (Lichenifikation, Verdickung)

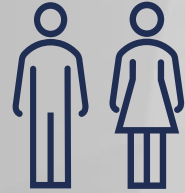
Erste Symptome und Diagnose

Klinische Präsentation

Therapieverlauf

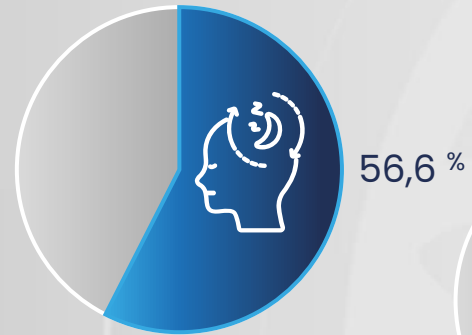


Die Belastung durch wiederkehrende AD-Symptome

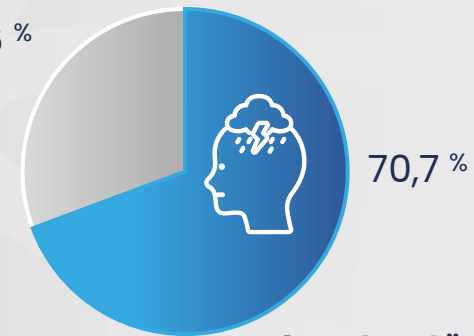


Erwachsene mit
mäßiger bis schwerer AD
DLQI-Score ≥ 6 , (n=1.017)

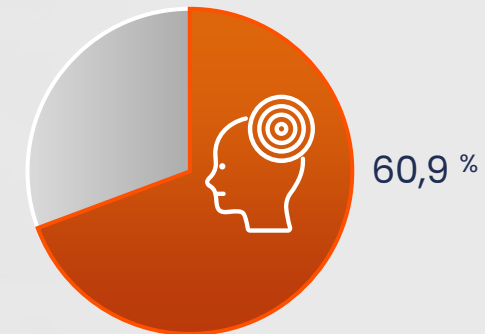
Schlafstörung



Depression



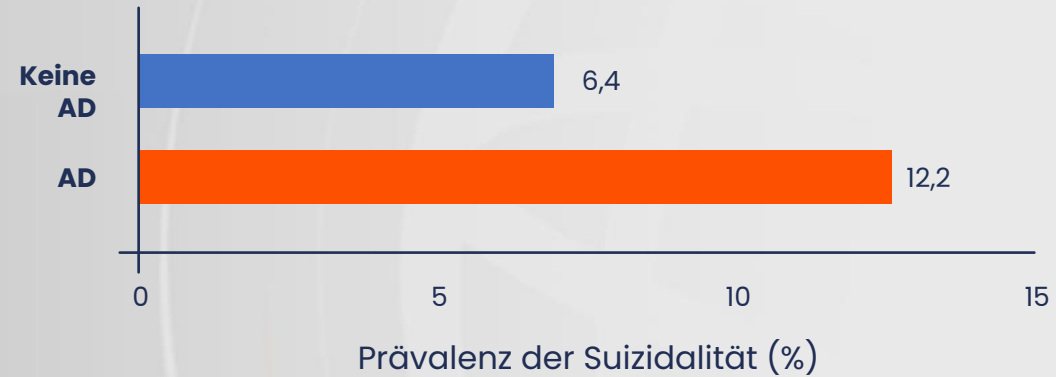
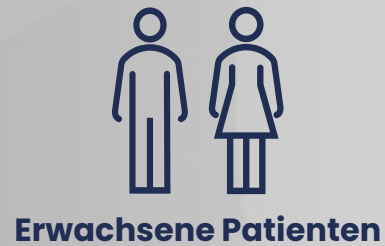
Angstzustände



- Verminderte körperliche und geistige Gesundheit
- Erhöhte Arbeitsbeeinträchtigung

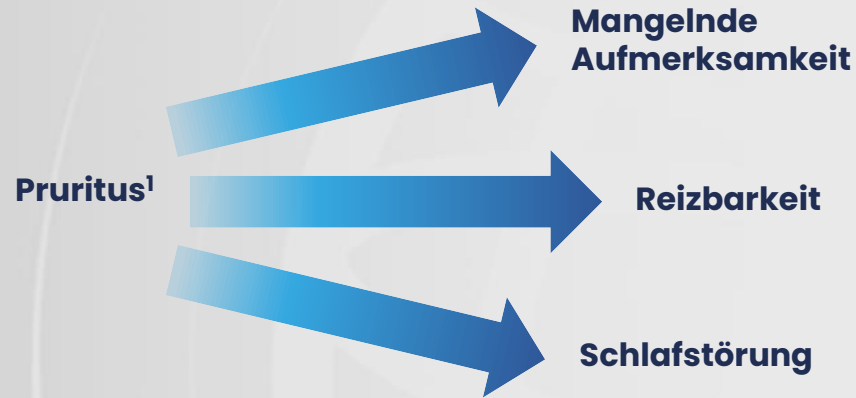
Die Belastung durch wiederkehrende AD-Symptome

Suizidalität: Metaanalyse von 14 Studien

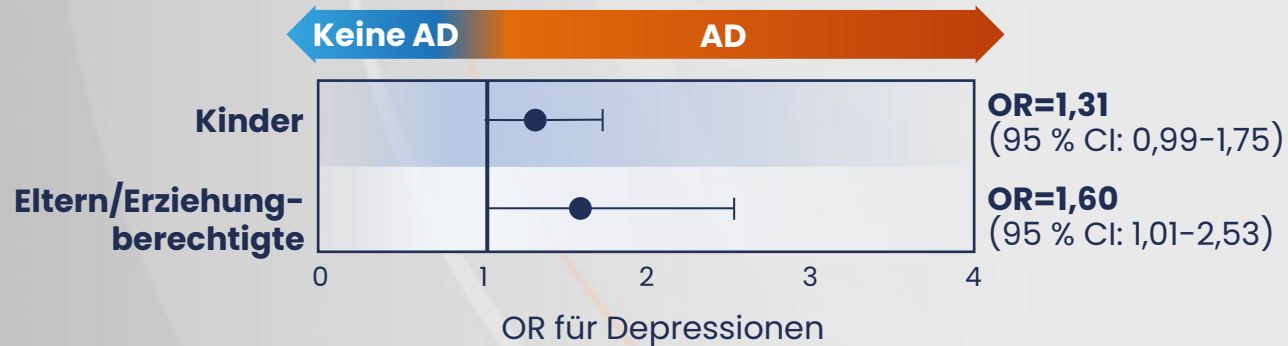


Die Belastung durch wiederkehrende AD-Symptome

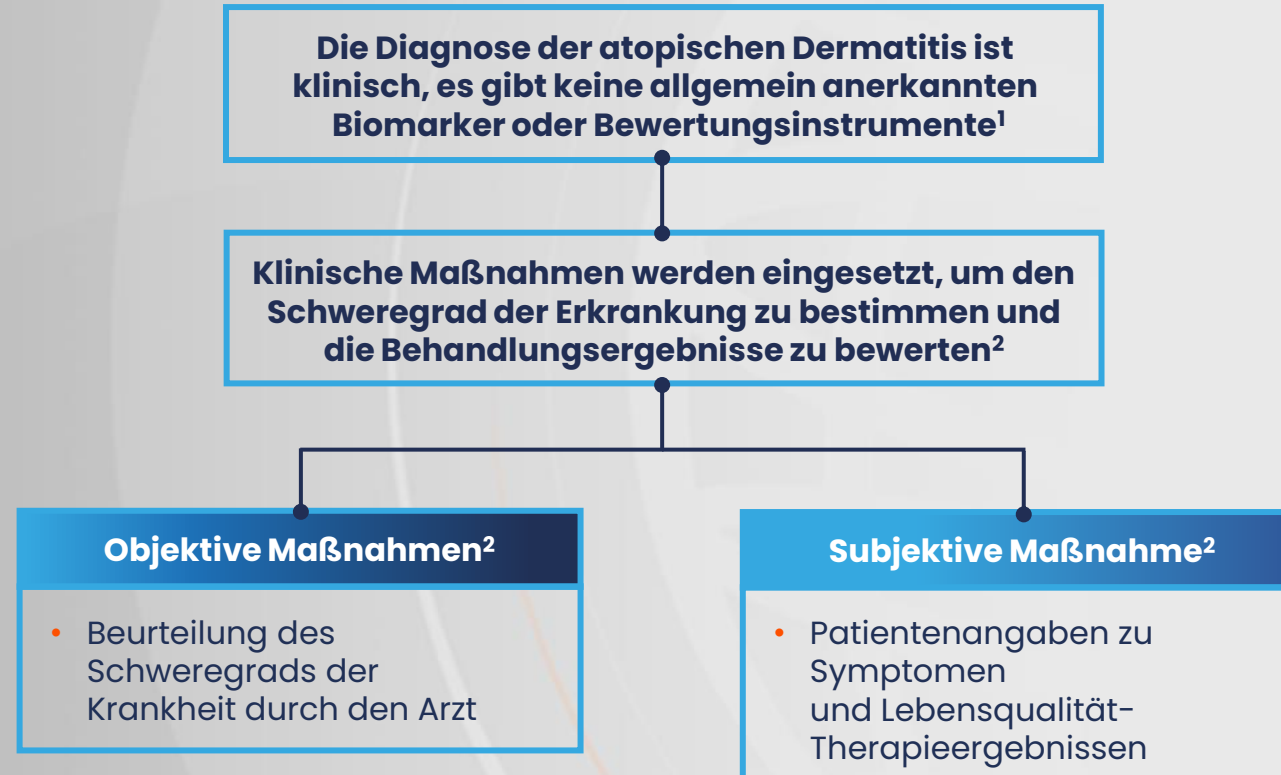
Auswirkungen auf Kinder und ihre Familien



Erhöhte OR für Depressionen bei Kindern mit atopischer Dermatitis und ihren Eltern²



Bewertung des Schweregrads der AD und ihrer Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten



Bewertung des Schweregrads der AD und ihrer Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten

Krankheitsschweregrade werden für klinische Studien und das praktische Management verwendet

Schwer

Mittelschwer

Mild

Es gibt keinen Goldstandard für die Bestimmung von Krankheitsschweregruppen

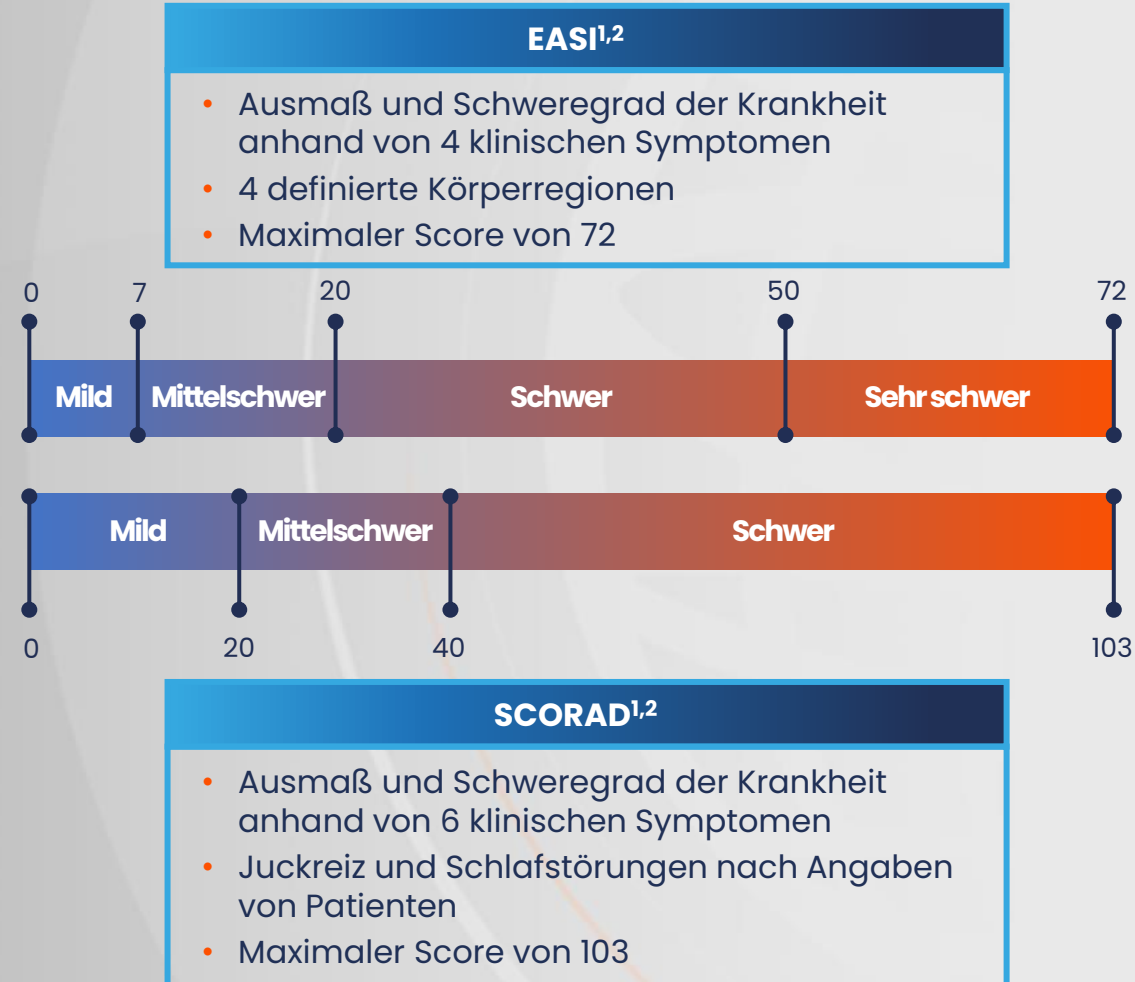
Bewertung des Schweregrads der AD und ihrer Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten

Objektive Maßnahmen

Tool	Beschreibung
EASI	<ul style="list-style-type: none">• Ausmaß und Schweregrad der Krankheit anhand von 4 klinischen Symptomen• 4 definierte Körperregionen• Maximaler Score von 72
SCORAD	<ul style="list-style-type: none">• Ausmaß und Schweregrad der Krankheit anhand von 6 klinischen Symptomen• Juckreiz und Schlafstörungen nach Angaben von Patienten• Maximaler Score von 103
PGA	<ul style="list-style-type: none">• Gesamtschwere der Krankheit zu einem bestimmten Zeitpunkt• 6-stufige Schweregradskala
BSA	<ul style="list-style-type: none">• Ausmaß der Krankheit in Prozent der gesamten Körperoberfläche
ADSI	<ul style="list-style-type: none">• Erythem, Exkoration, Exsudation, Lichenifikation und Juckreiz• Jeweils auf einer 4-Punkte-Skala
SASSAD	<ul style="list-style-type: none">• 6 klinische Anzeichen• 6 Stellen auf dem Körper

EASI und SCORAD sind die einzigen Ergebnismessungen, die sowohl für die Verwendung in klinischen Studien als auch im klinischen Umfeld validiert wurden

Bewertung des Schweregrads der AD und ihrer Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten



Bewertung des Schweregrads der AD und ihrer Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten

Subjektive, von Patienten gemeldete Maßnahmen

Schweregrad der Symptome

Tool	Beschreibung
POEM ¹	<ul style="list-style-type: none">• Schwere und Dauer von 7 Symptomen, die in der vorangegangenen Woche aufgetreten sind
Juckreiz-NRS ¹	<ul style="list-style-type: none">• 0-10-Skala für Juckreiz nach Angaben der Patienten
Hautschmerzen-NRS ²	<ul style="list-style-type: none">• 0-10-Skala für Juckreiz nach Angaben der Patienten

Lebensqualität

Tool	Beschreibung
DLQI ¹	<ul style="list-style-type: none">• 10 Punkte umfassender Fragebogen zur Bewertung der Auswirkungen auf die täglichen Aktivitäten, den Schlaf und die allgemeine Lebensqualität

POEM, DLQI und Juckreiz NRS werden häufig in klinischen Studien zu AD verwendet

Bewertung des Schweregrads der AD und ihrer Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten

Lebensqualität von pädiatrischen Patienten und ihren Eltern/Erziehungsberechtigten

Allgemeine dermatologische Hilfsmittel

- Lebensqualitätsindex Dermatologie (DLQI)
- Lebensqualitätsindex Dermatologie für Kinder (CDLQI)
- Lebensqualitätsindex Dermatologie für Familien (FLQI)
- QoL-Index für Säuglingsdermatitis (IDQoL)
- Skindex-Teen
- Umfrage zur Lebensqualität von Kleinkindern

AD-spezifische Werkzeuge

- Dermatitis-Familien-Index (DFI)
- Skala der Auswirkungen von AD im Kindesalter (CADIS)
- Auswirkungen von AD in der Kindheit (CIAD)
- DISABKIDS AD-Modul
- Index der Lebensqualität der Eltern bei AD (PIQoL-AD)
- Lebensqualität bei primären Betreuungspersonen von Kindern mit AD (QPCAD)
- Lebensqualität bei Eltern von Kindern mit AD

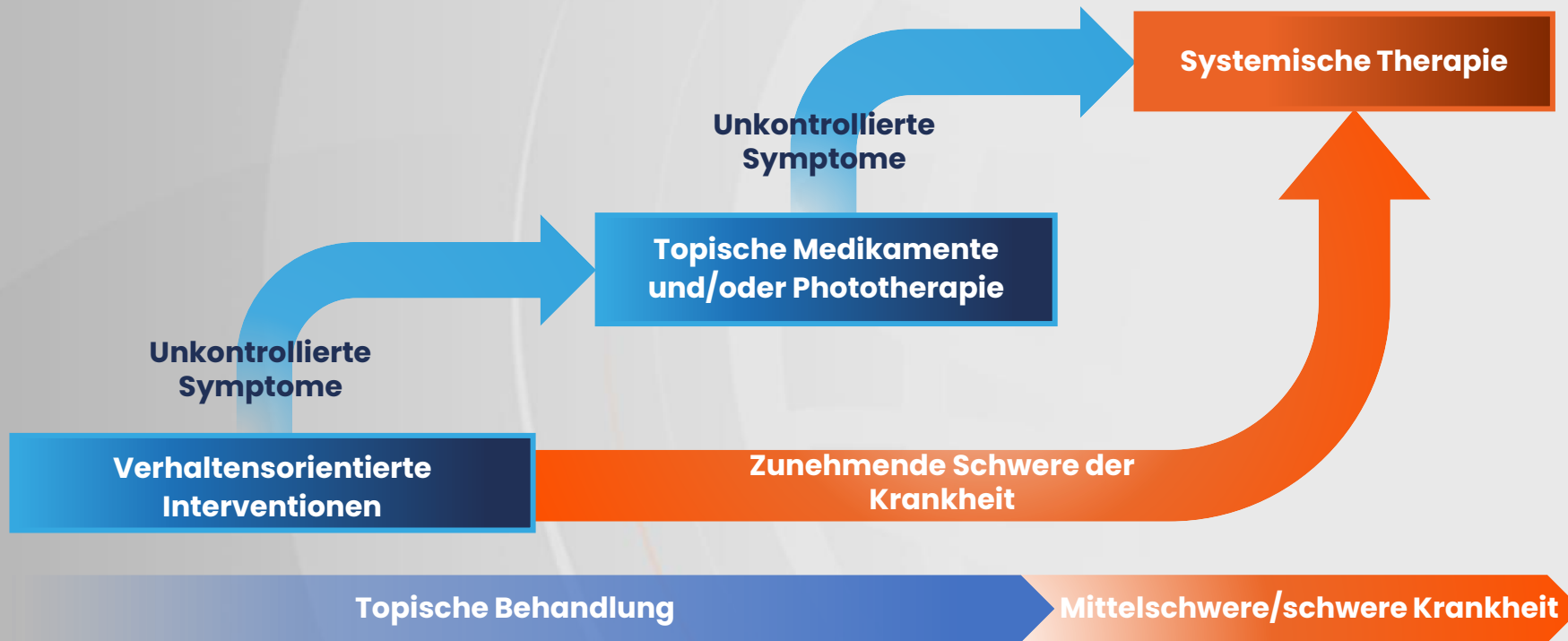
Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

Warum ist es wichtig, den Schweregrad der Krankheit zu beurteilen?

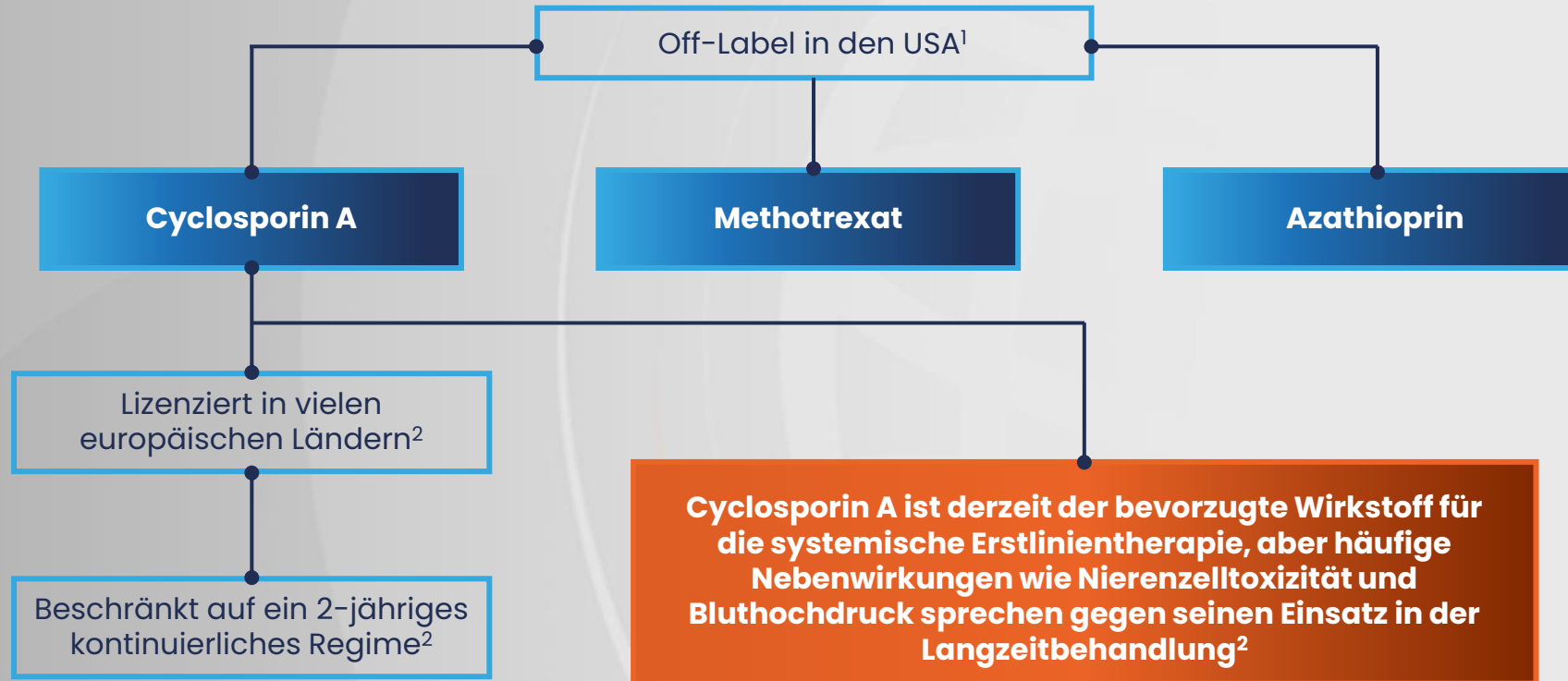


Kann die systemische Therapie eine nachhaltige Kontrolle von Anzeichen, Symptomen und Lebensqualität bei atopischer Dermatitis erreichen?

Systemische Therapie im aktuellen Behandlungsweg für AD



Konventionelle systemische Therapie für AD



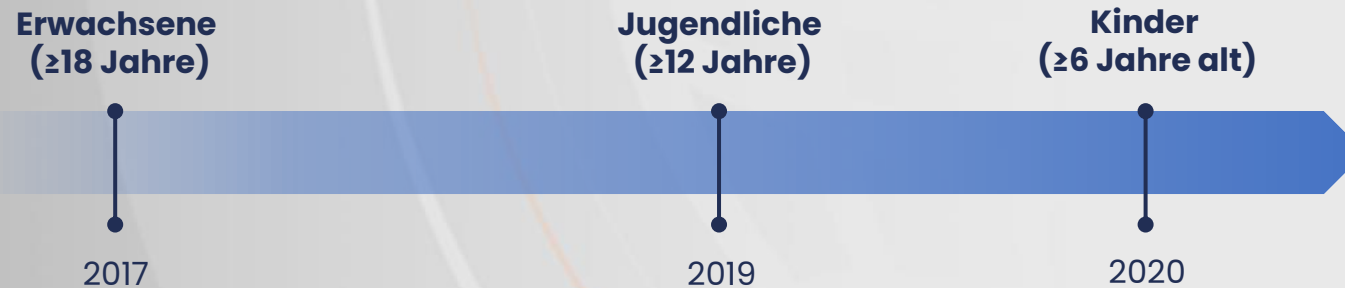
Zugelassene systemische Therapie für AD

Biologika

Dupilumab¹

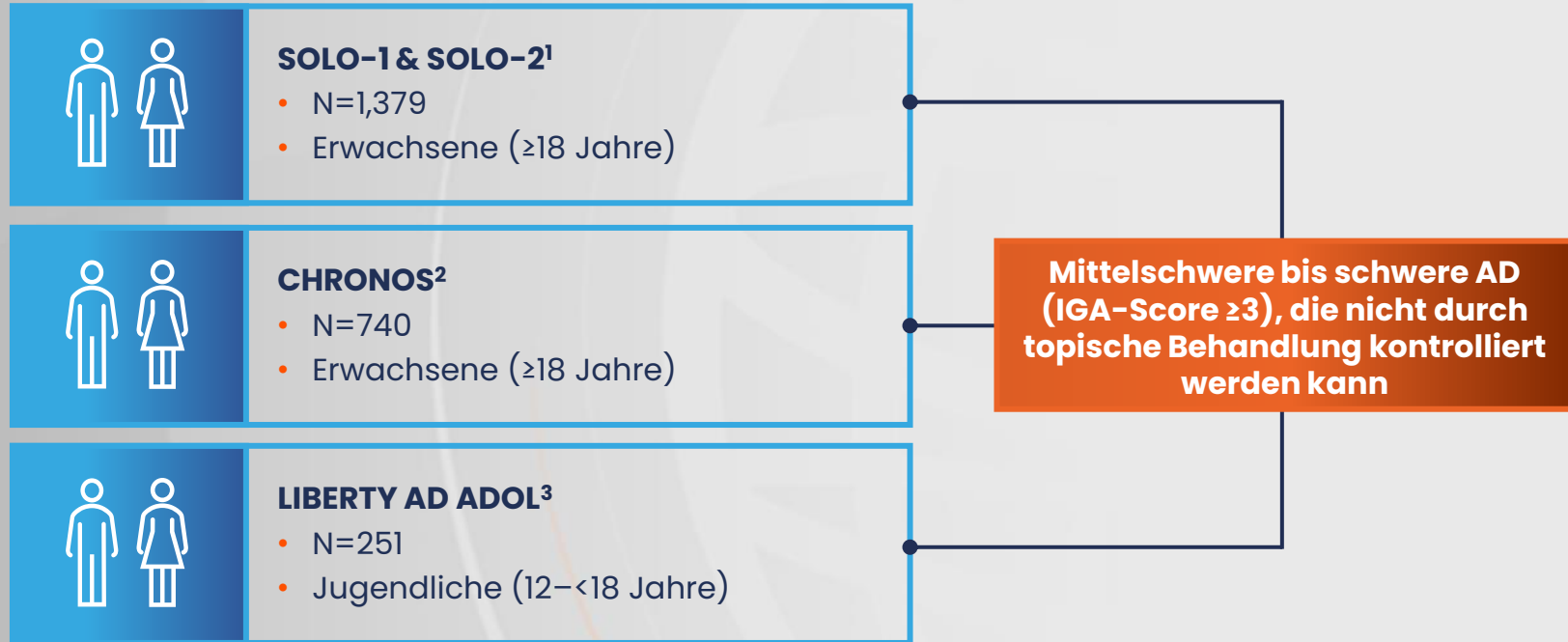
- mAb gegen IL-4R α
- Hemmt IL-4- und IL-13-Signalisierung

FDA-Zulassungshistorie für die Verwendung von Dupilumab bei mittelschwerer bis schwerer AD, die nicht durch topische Behandlung kontrolliert werden kann²



Phase-III-Studien mit Dupilumab bei Erwachsenen und Jugendlichen

Studienaufbau: Patientenpopulationen



IGA, Investigator Global Assessment.

1. Simpson EL, et al. *N Engl J Med.* 2016;375:2335–48; 2. Blauvelt A, et al. *Lancet.* 2017;389:2287–303; 3. Simpson ET, et al. *JAMA Dermatol.* 2020;156:44–56;

4. Paller AS, et al. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83:1282–93.

Phase-III-Studien mit Dupilumab bei Erwachsenen und Jugendlichen

Studienaufbau: Behandlung



SOLO-1 & SOLO-2¹

- Dupilumab 300 mg QW oder Q2W
- Keine topischen Medikamente



CHRONOS²

- Dupilumab 300 mg QW oder Q2W
- Topische Medikamente, die allen Gruppen verabreicht werden



LIBERTY AD ADOL³

- Dupilumab 200 mg oder 300 mg Q2W (gewichtsabgestuft), oder 300 mg Q4W
- Topische Behandlung nur als Notfallbehandlung

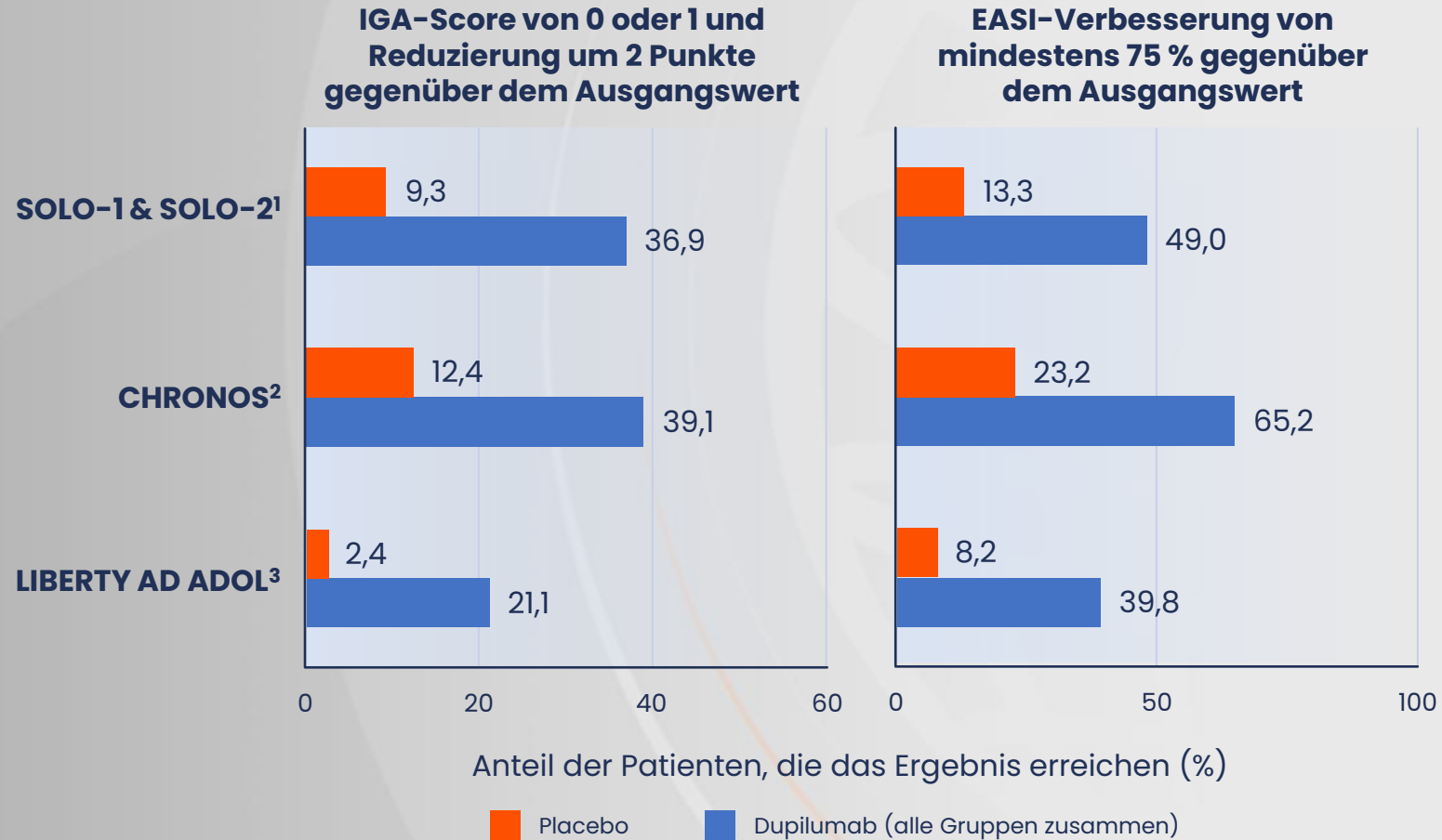


Primäre Endpunkte:¹⁻³

- IGA-Score von 0 oder 1 und ≥ 2 Punkte weniger als der Ausgangswert in Woche 16
- EASI-75 in Woche 16

Phase-III-Studien mit Dupilumab bei Erwachsenen und Jugendlichen

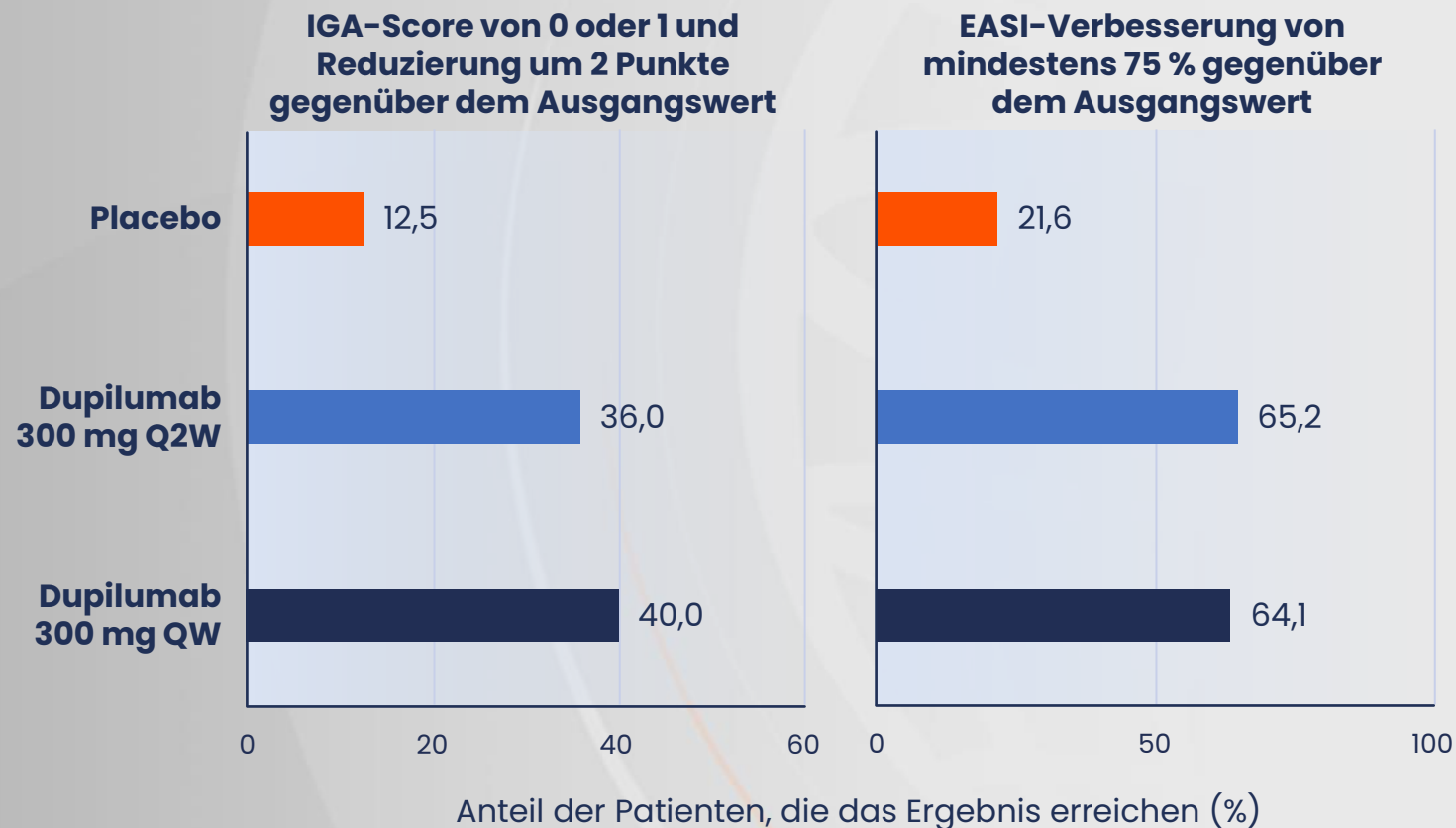
Wirksamkeit: Woche 16



1. Simpson EL, et al. *N Engl J Med.* 2016;375:2335–48; 2. Blauvelt A, et al. *Lancet.* 2017;389:2287–303; 3. Simpson ET, et al. *JAMA Dermatol.* 2020;156:44–56.

Langfristige Wirksamkeit von Dupilumab: CHRONOS

Wirksamkeit: Woche 52



Langfristige Wirksamkeit von Dupilumab: SOLO CONTINUE

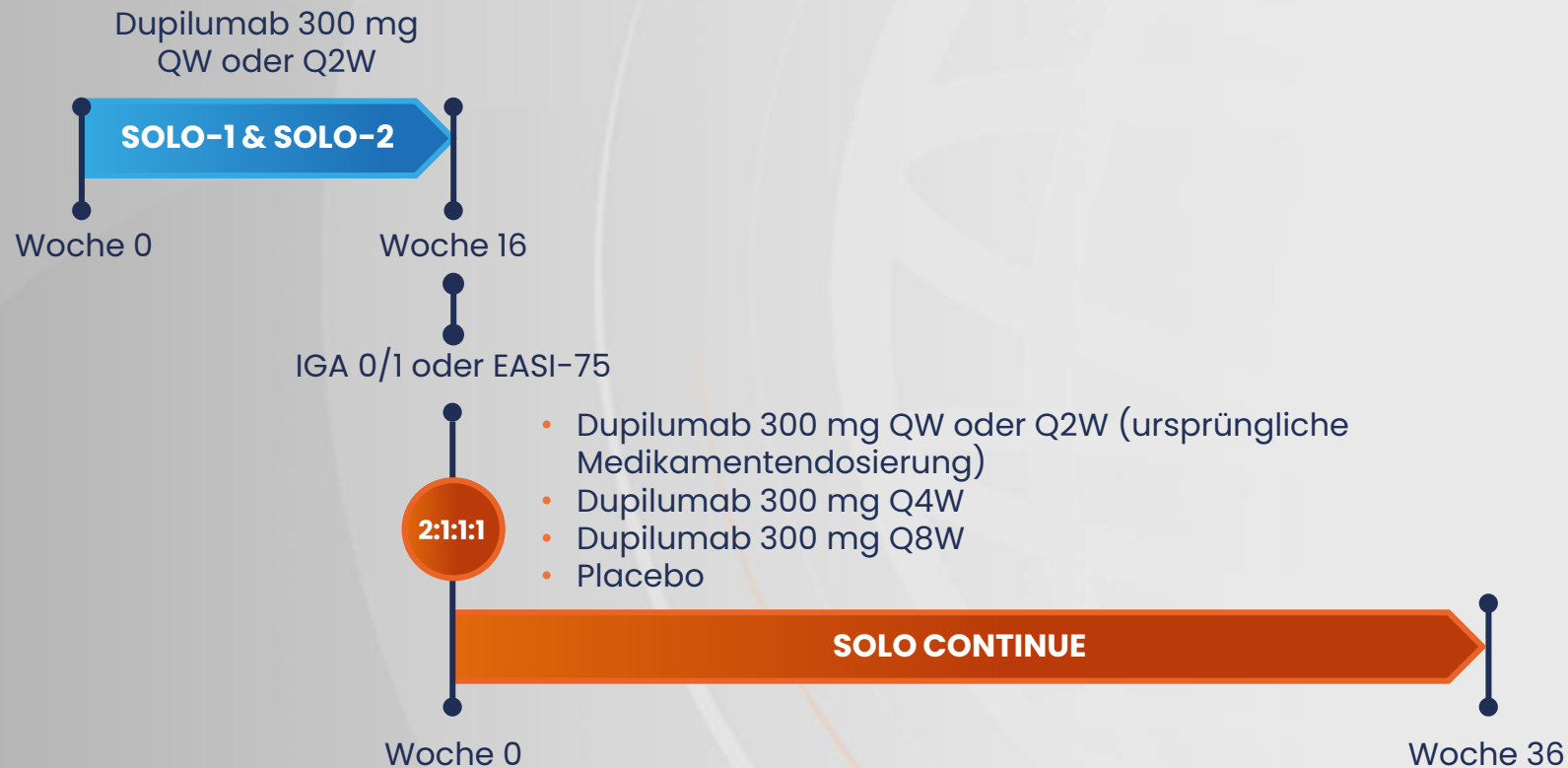
Studienaufbau



- Patienten mit mäßiger bis schwerer AD
- Mit Dupilumab behandelt
- Erreichen eines IGA-Scores von 0 oder 1 oder einer mindestens 75-prozentigen Verbesserung des EASI-Scores in Woche 16 bei SOLO-1 und SOLO-2
- N=422

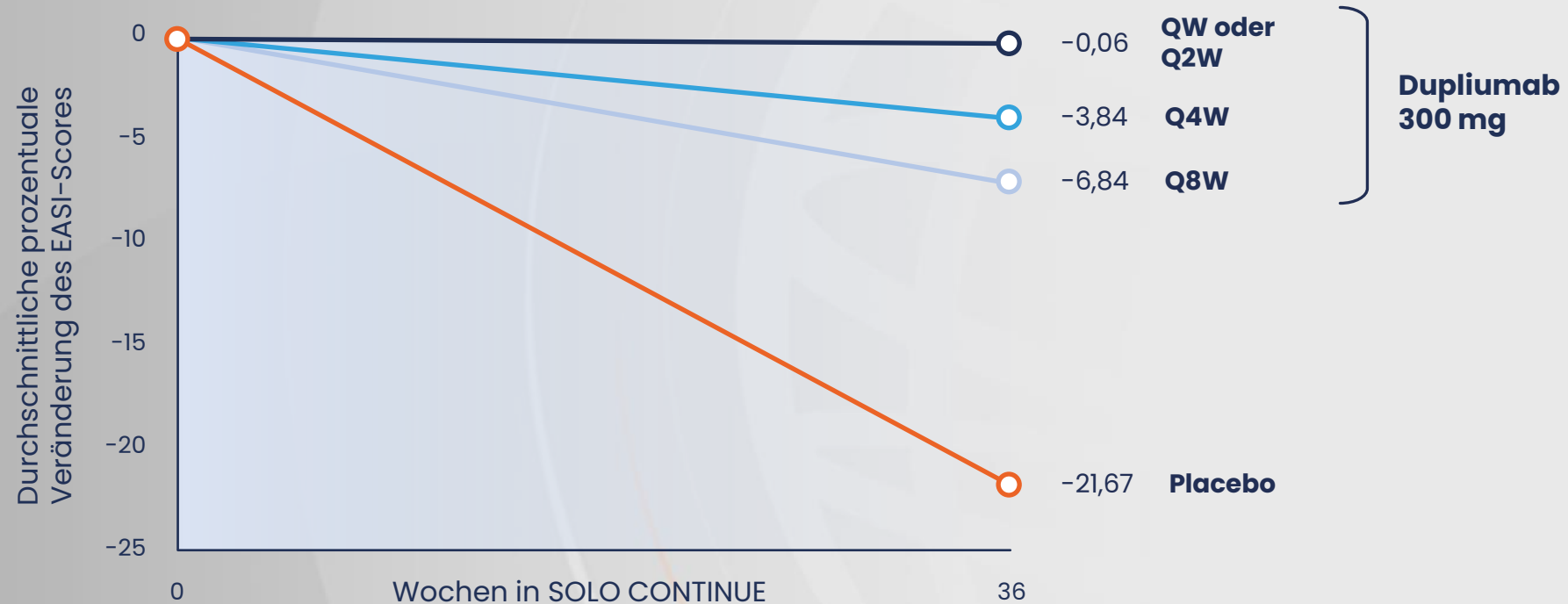
Langfristige Wirksamkeit von Dupilumab: SOLO CONTINUE

Studienaufbau



Langfristige Wirksamkeit von Dupilumab: SOLO CONTINUE

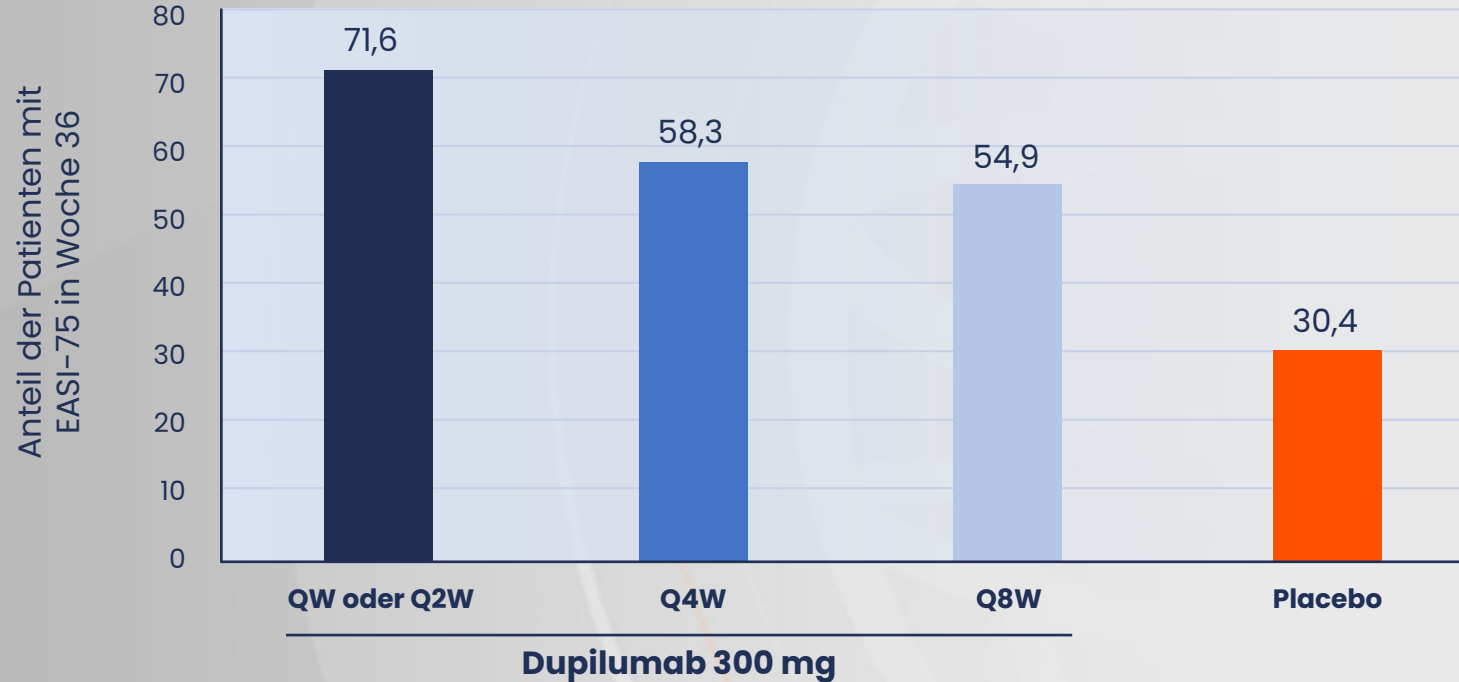
Wirksamkeit: Woche 36 – Mittlere Veränderung des EASI-Scores



Das kontinuierliche Ansprechen auf die Behandlung über einen längeren Zeitraum wurde mit Dupilumab, das wöchentlich oder alle 2 Wochen verabreicht wurde, am gleichmäßigsten beibehalten

Langfristige Wirksamkeit von Dupilumab: SOLO CONTINUE

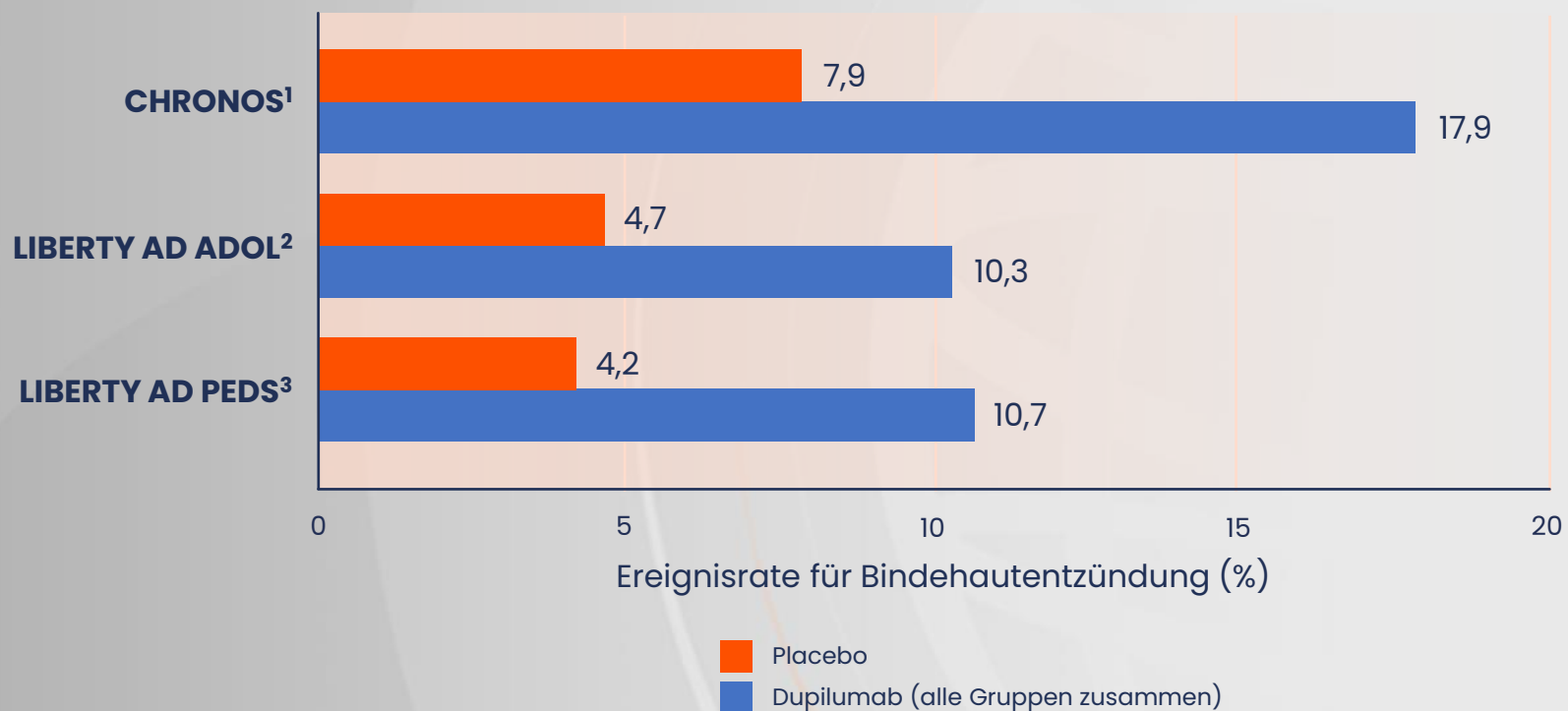
Wirksamkeit: Woche 36 – Anteil der Patienten mit EASI-75



Die Umstellung auf längere Dosierungsintervalle oder Placebo führte zu einem geringeren Ansprechen auf die Behandlung

Dupilumab-Sicherheitsprofil

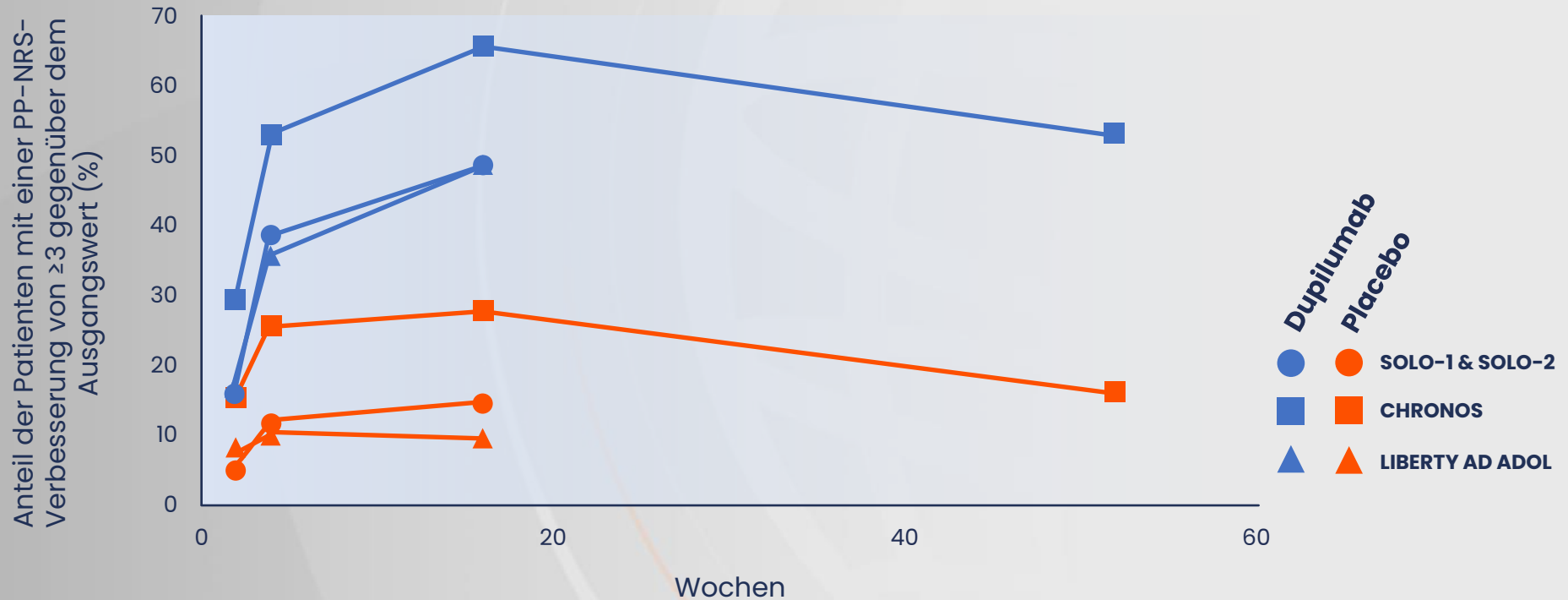
Auftreten von Konjunktivitis



In verschiedenen Studien wurde bei Patienten, die Dupilumab erhielten, in allen Altersgruppen eine höhere Inzidenz von Bindehautentzündungen beobachtet

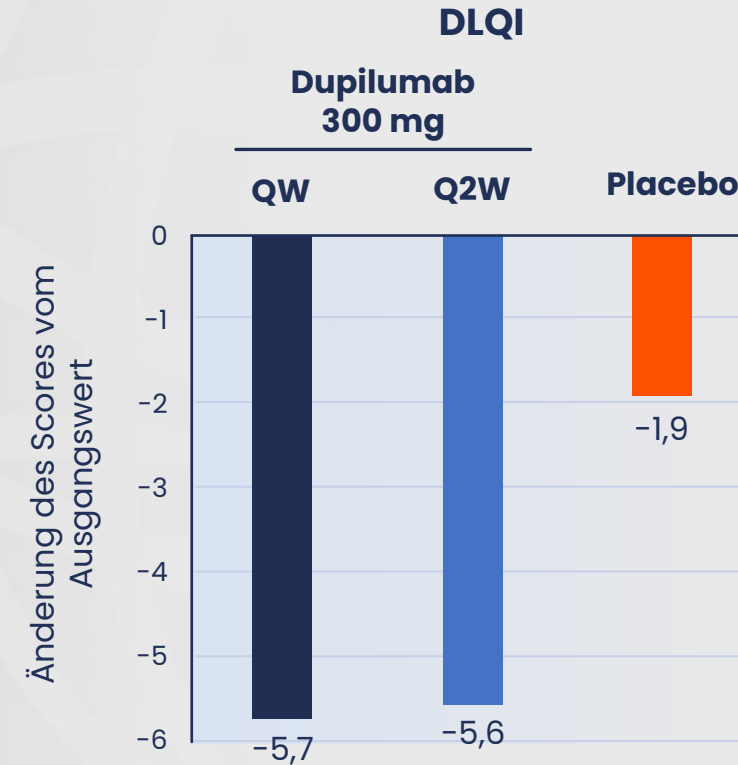
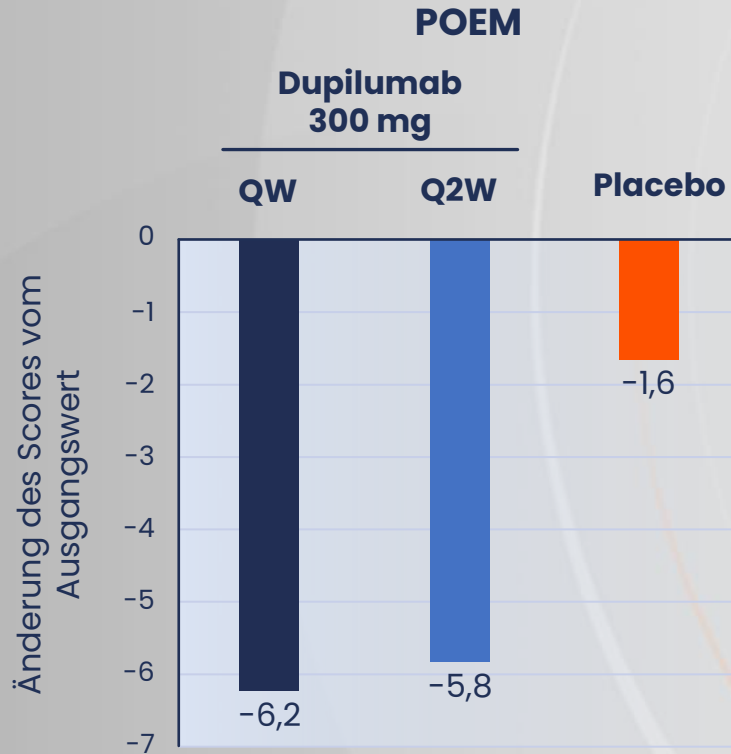
Auswirkungen einer wirksamen systemischen Behandlung auf die Lebensqualität der Patienten

Juckreiz bei Erwachsenen und Jugendlichen: SOLO-1, SOLO-2, CHRONOS und AD ADOL



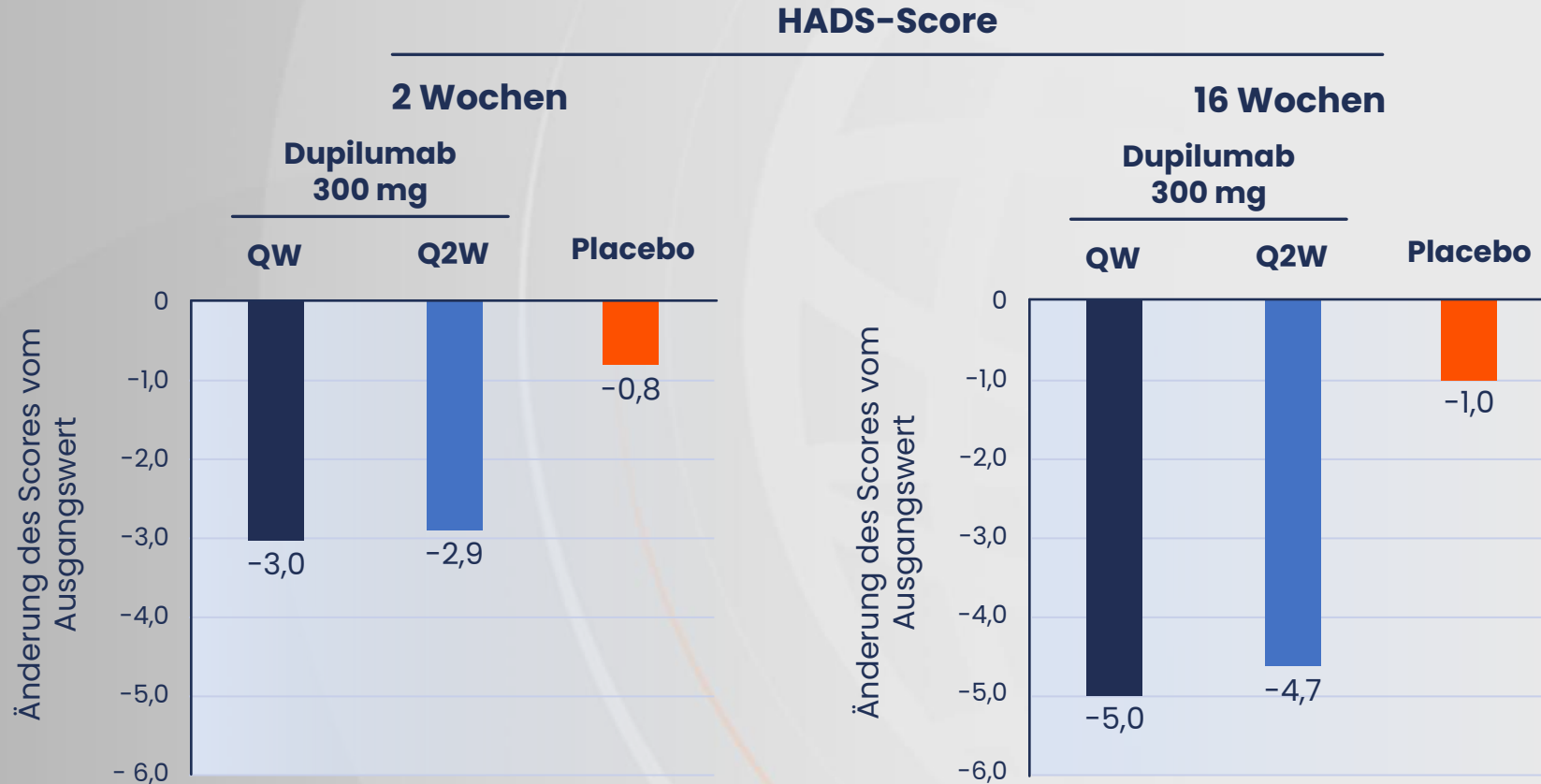
Auswirkungen einer wirksamen systemischen Behandlung auf die Lebensqualität der Patienten

Von erwachsenen Patienten gemeldete Ergebnisse: SOLO-1 und SOLO-2



Auswirkungen einer wirksamen systemischen Behandlung auf die Lebensqualität der Patienten

Angustzustände und Depressionen bei Erwachsenen: SOLO-1 und SOLO-2



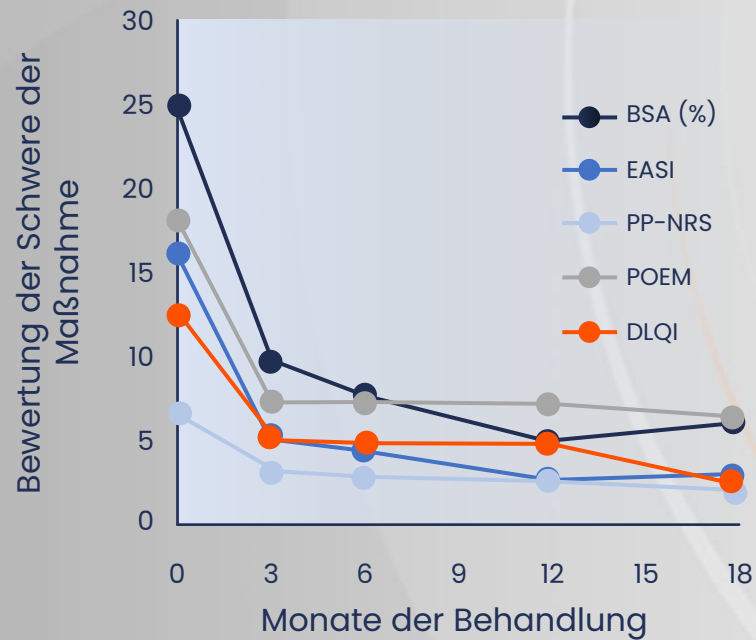
Auswirkungen von Dupilumab auf die Lebensqualität in der Praxis

PROSE-Register (NCT03428646): USA und Kanada

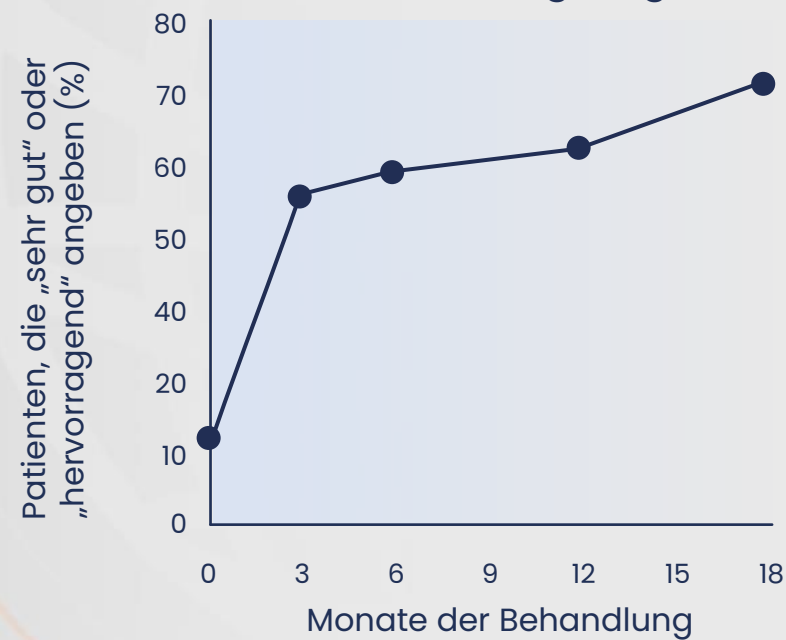


- n=563
- Erwachsene und Jugendliche (≥ 12 Jahre)
- Mittelschwere bis schwere AD
- Beginn der Behandlung mit Dupilumab gemäß dem genehmigten PI

AD-Schweregrad



PGAD-Fragebogen



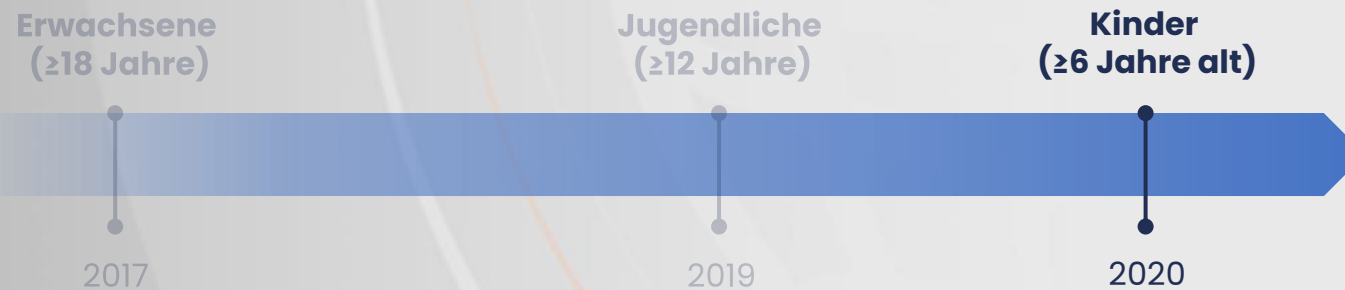
Zugelassene systemische Therapie für AD

Biologika

Dupilumab¹

- mAb gegen IL-4R α
- Hemmt IL-4- und IL-13-Signalisierung

FDA-Zulassungshistorie für die Verwendung von Dupilumab bei mittelschwerer bis schwerer AD, die nicht durch topische Behandlung kontrolliert werden kann²



1. Davari DR, et al. *J Asthma Allergy*. 2021;14:595–607; 2. FDA. Die Zulassungshistorie von Dupilumab ist verfügbar unter: www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=761055 (abgerufen am 13. September 2021).

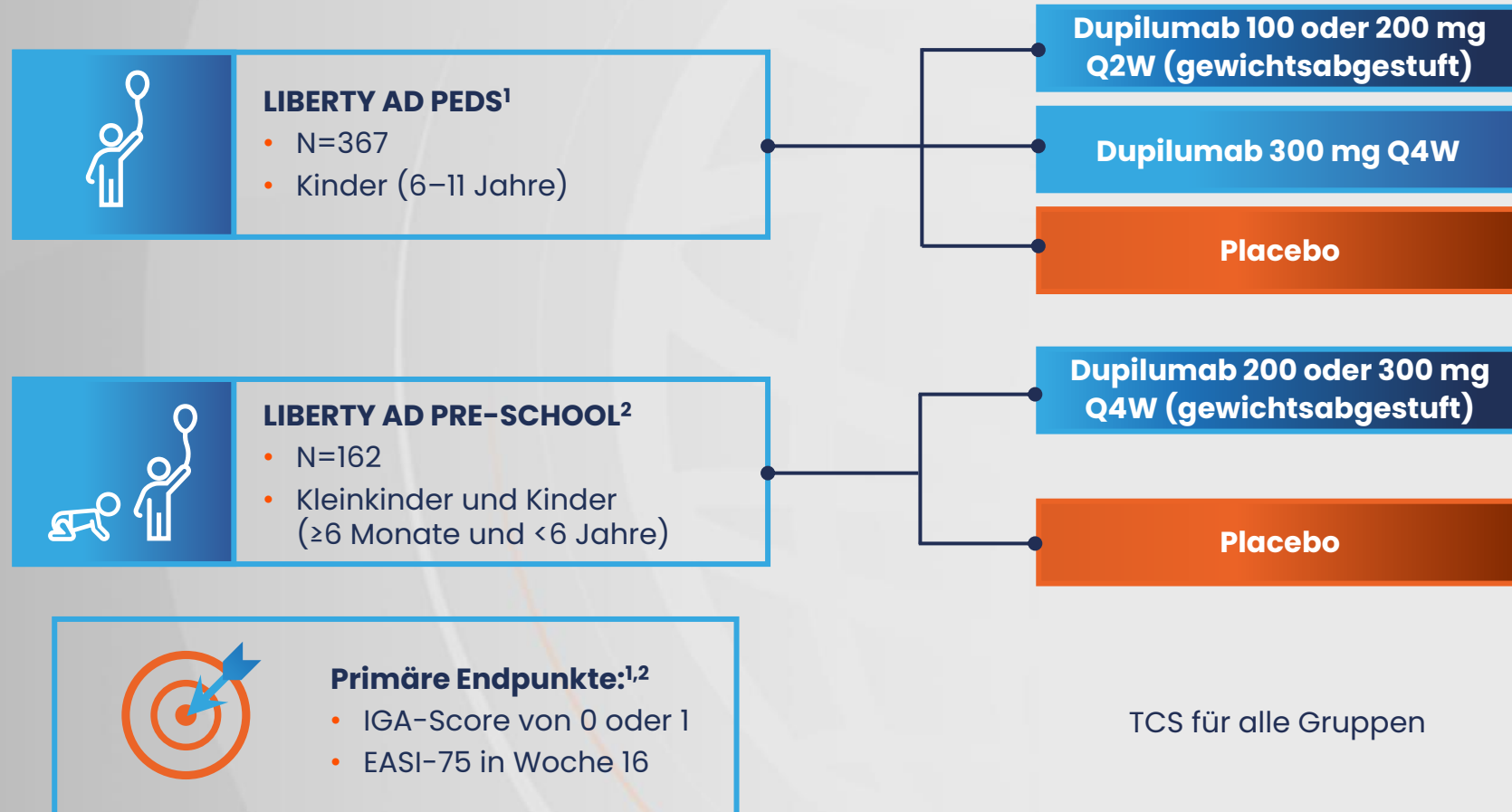
Phase-III-Studien mit Dupilumab bei Kindern und Kleinkindern

Studienaufbau



Phase-III-Studien mit Dupilumab bei Kindern und Kleinkindern

Studienaufbau



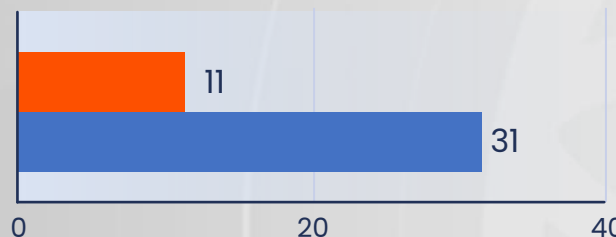
Phase-III-Studien mit Dupilumab bei Kindern und Kleinkindern

Wirksamkeit: Woche 16

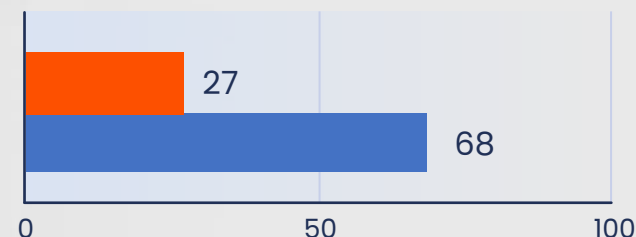
LIBERTY AD PEDS¹

- 6–11 Jahre
- FDA-zugelassen²

IGA-Score von 0 oder 1



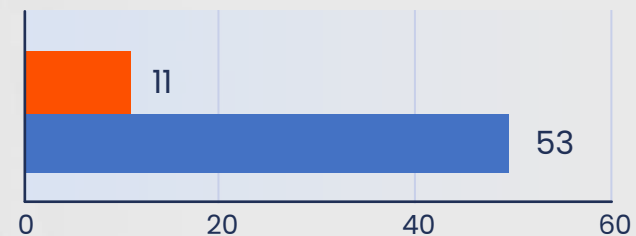
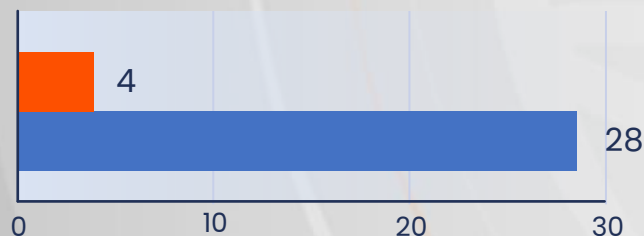
EASI-Verbesserung von mindestens 75 % gegenüber dem Ausgangswert



Anteil der Patienten, die das Ergebnis erreichen (%)

LIBERTY AD PRE-SCHOOL³

- ≥6 Monate und
- <6 Jahre
- Noch nicht zugelassen



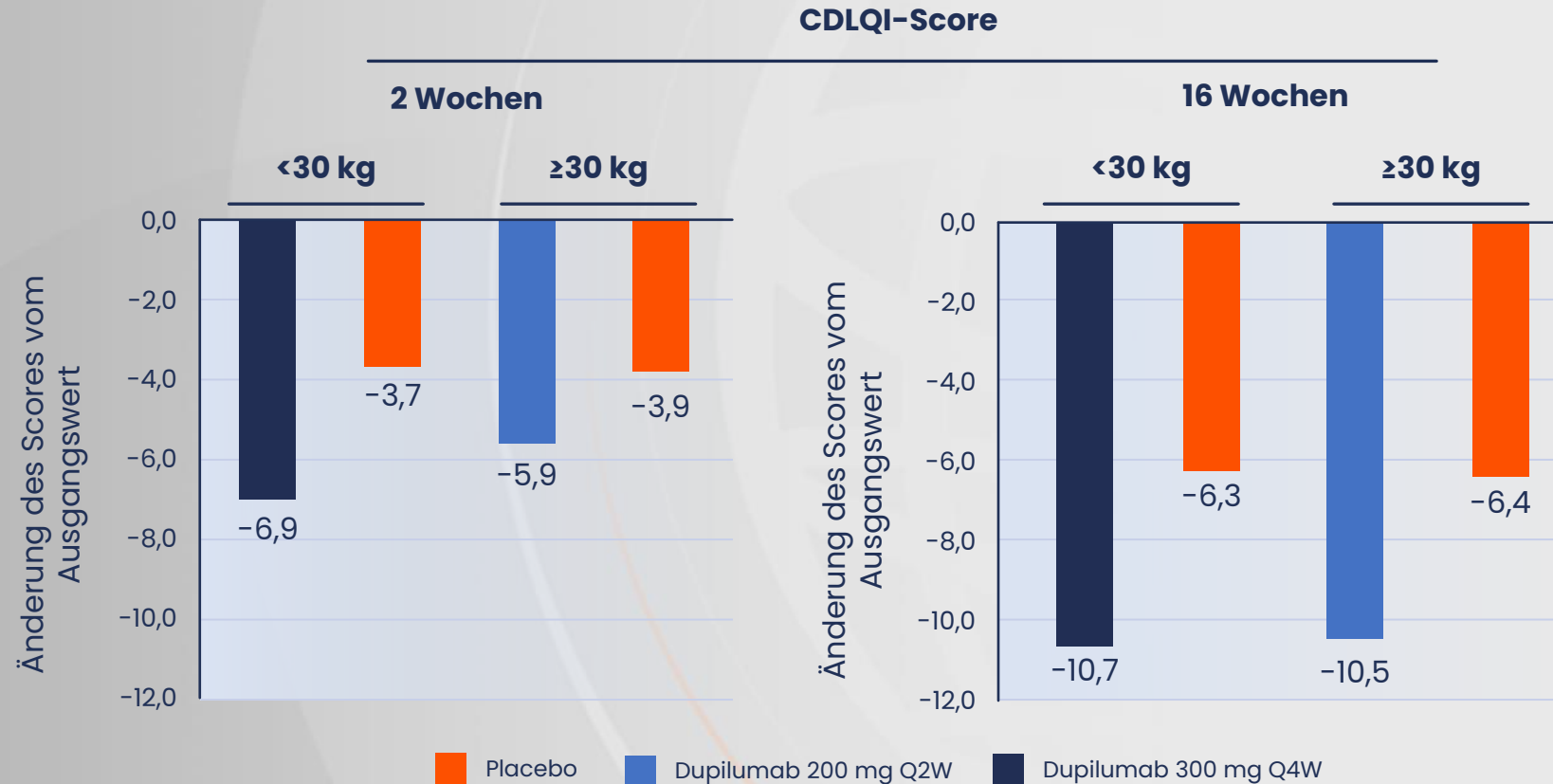
Anteil der Patienten, die das Ergebnis erreichen (%)



1. Paller AS, et al. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83:1282–93; 2. FDA. Dupilumab. Verschreibungsinformationen. 2021. Verfügbar unter: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761055s0351bl.pdf; 3. Sanofi. Pressemitteilung: Dupilumab pivotal trial meets all primary and secondary endpoints becoming first biologic medicine to significantly reduce signs and symptoms of moderate to severe atopic dermatitis in children as young as 6 months. 2021. Verfügbar unter: www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2021/2021-08-30-07-00-00-2288011. Alle Links abgerufen am 4. Oktober 2021.

Auswirkungen einer wirksamen systemischen Behandlung auf die Lebensqualität von Kindern

Lebensqualität bei Kindern : LIBERTY AD PEDS



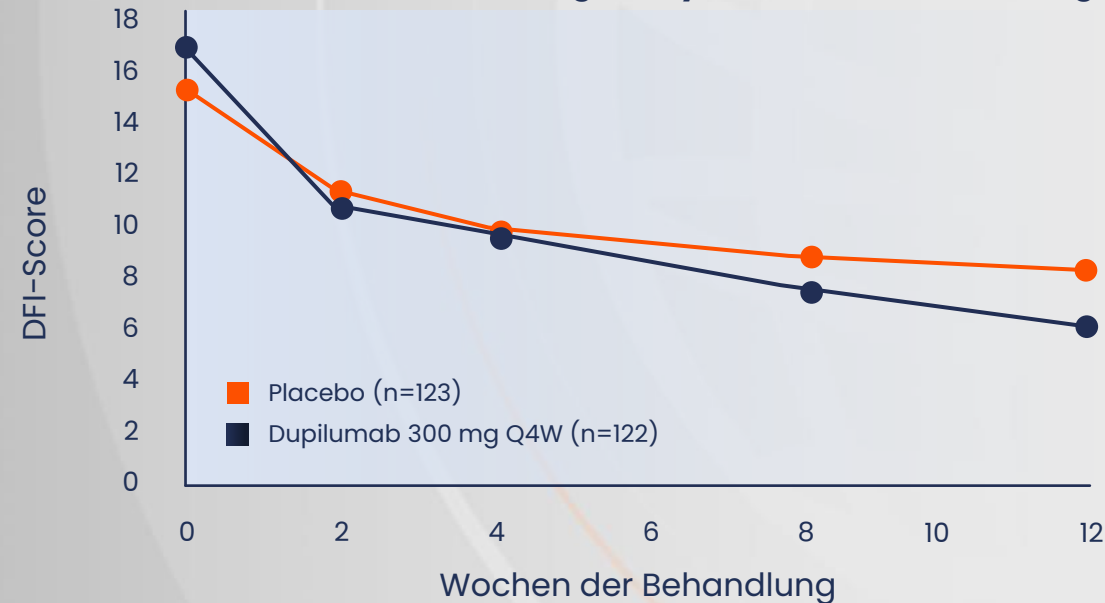
Auswirkungen einer wirksamen systemischen Behandlung auf die Lebensqualität der Familie

Lebensqualität bei Familien von Kindern: LIBERTY AD PEDS

DFI-Fragebogen: Auswirkungen von AD auf das Familienleben¹

- Hausarbeit
- Lebensmittelzubereitung
- Schlaf
- Familiäre Freizeitaktivitäten
- Einkaufen
- Ausgaben
- Müdigkeit
- Emotionale Notlage
- Beziehungen
- Unterstützung bei der Behandlung

DFI-Score Veränderung mit systemischer Behandlung²



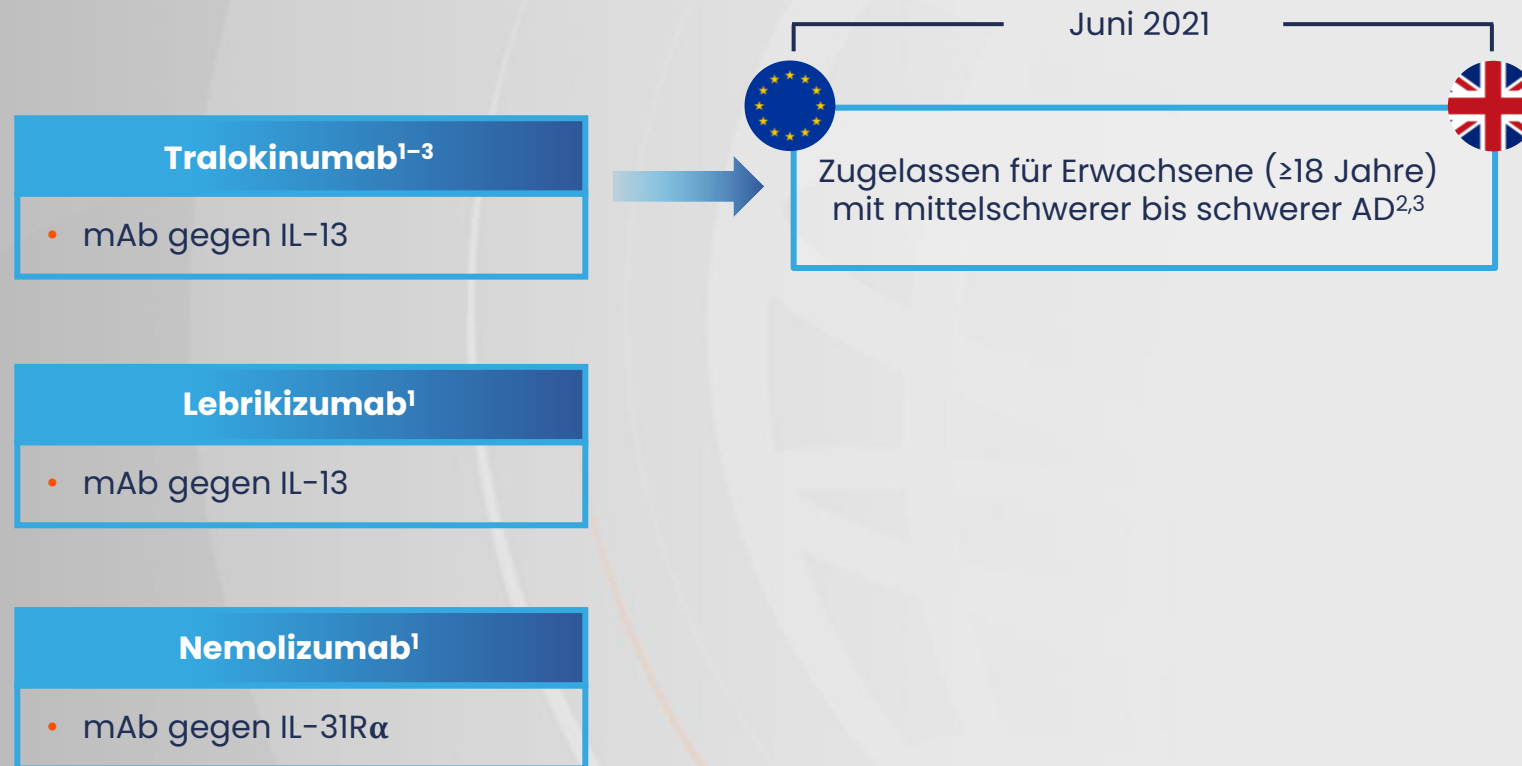
DFI, Dermatitis Family Impact

1. Paller AS, et al. Präsentiert auf dem 30. Kongress der Europäischen Akademie für Dermatologie und Venerologie 2021. Abstrakt #1648;

2. Paller AS, et al. Präsentiert auf dem 30. Kongress der Europäischen Akademie für Dermatologie und Venerologie 2021. Poster #P0239.

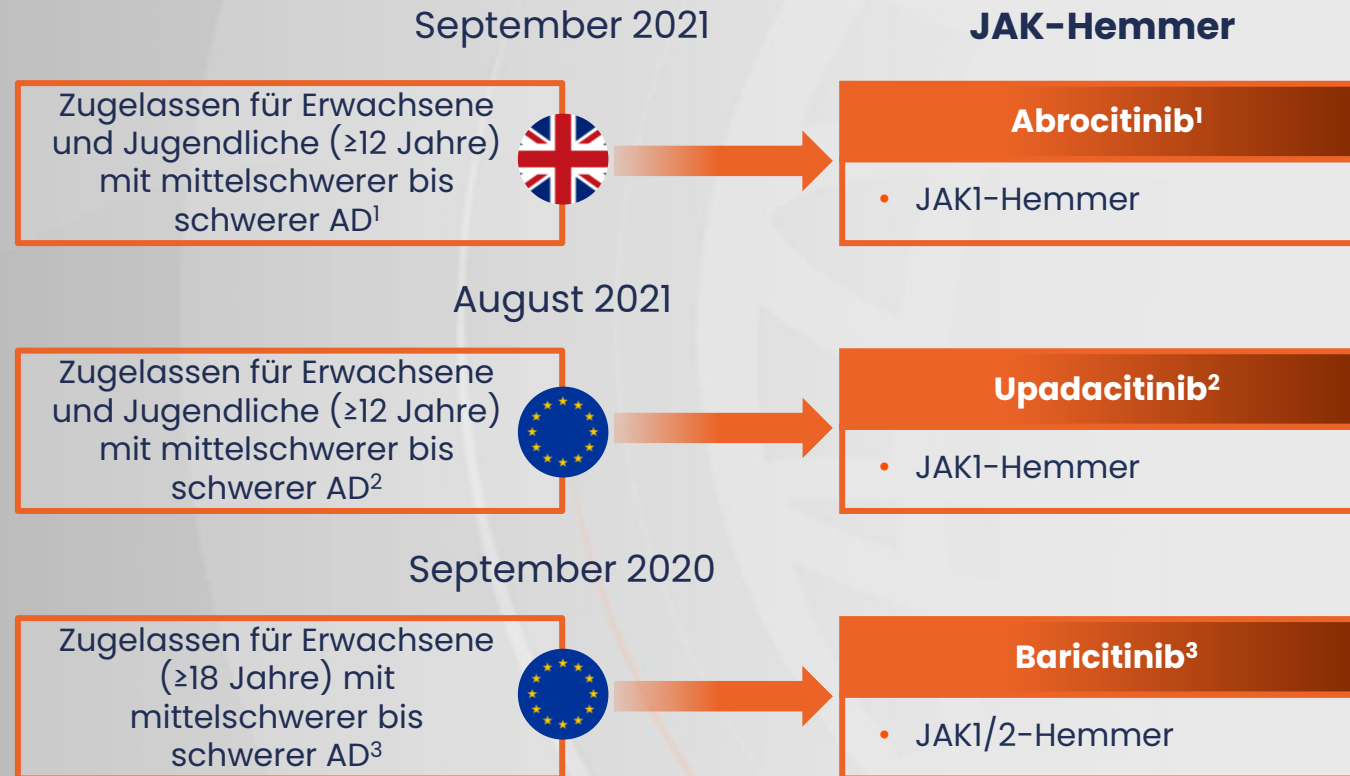
Die klinische Landschaft für AD entwickelt sich weiter

Biologika



Die klinische Landschaft für AD entwickelt sich weiter

JAK-Hemmer



JAK, Janus kinase.

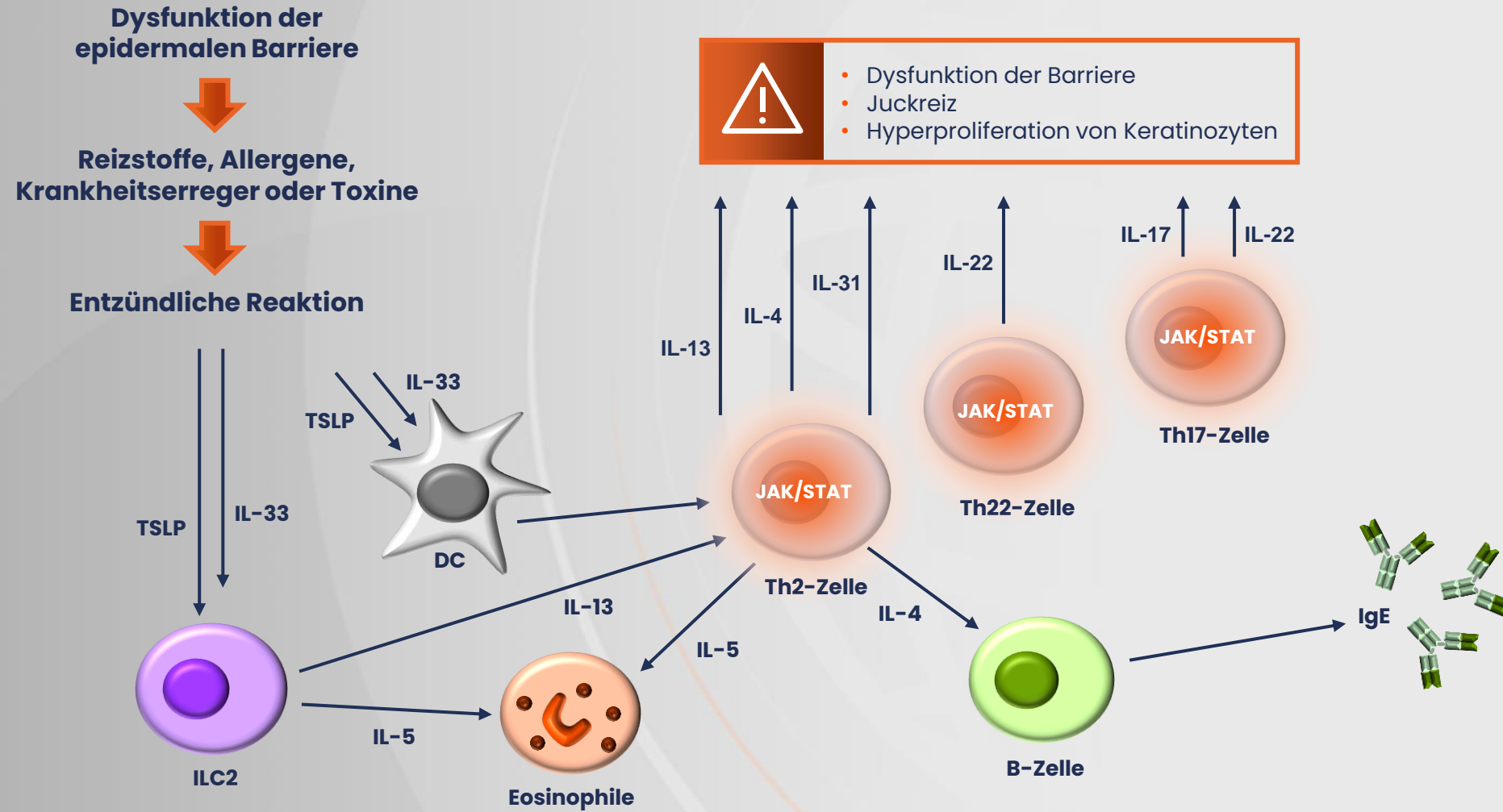
1. MHRA. Abrocitinib. SmPC. 2021. Verfügbar unter: www.medicines.org.uk/emc/product/12873/smpc#gref; 2. EMA. Upadacitinib. SmPC. 2021. Verfügbar unter: www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_en.pdf; 3. EMA. Baricitinib. SmPC. 2020. Verfügbar unter: www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_en.pdf. Alle Links abgerufen am 4. Oktober 2021.

Zusammenfassung und Schlussfolgerungen



**Wie können neue systemische Therapien
die Behandlung der mittelschweren bis
schweren atopischen Dermatitis
verändern?**

Pathophysiologie von AD



Neue Systemische Therapien für Typ-2-Entzündungen

Wirkstoff in Phase-III-Studien für AD

Biologika

Tralokinumab

- mAb gegen IL-13

Lebrikizumab

- mAb gegen IL-13

Nemolizumab

- mAb gegen IL-31R α

JAK-Hemmer

Abrocitinib

- JAK1-Hemmer

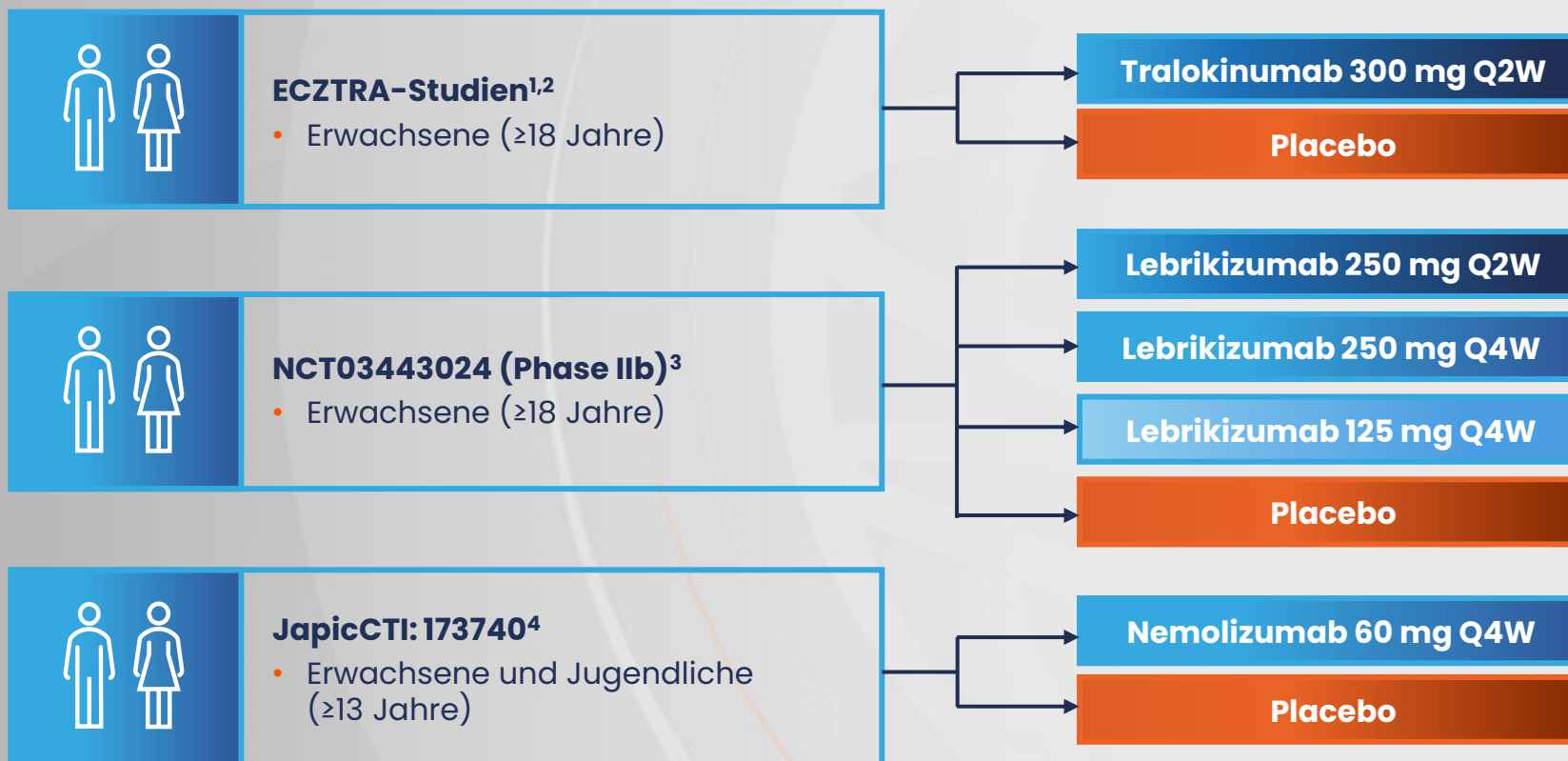
Upadacitinib

- JAK1-Hemmer

Baricitinib

- JAK1/2-Hemmer

Ausgewählte klinische Studien, in denen Biologika für AD getestet wurden



Q2W, einmal alle 2 Wochen; Q4W, einmal alle 4 Wochen.

1. Wollenberg A, et al. *Br J Dermatol.* 2021;184:437–92; 2. Silverberg JI, et al. *Br J Dermatol.* 2021;184:450–63; 3. Thyssen JA, et al. Präsentiert auf dem 30. Kongress der Europäischen Akademie für Dermatologie und Venerologie 2021. Abstrakt 1055; 4. Kabashima K, et al. *N Engl J Med.* 2020;383:141–50.

Neue systemische Biologika für AD: Tralokinumab

ECZTRA-Studien: Studienaufbau

ECZTRA-1 und ECZTRA-2¹



- N=1.596
- Erwachsene (≥ 18 Jahre)
- Mittelschwere bis schwere AD für ≥ 1 Jahr
- Unzureichendes Ansprechen auf topische Behandlung
- AD-Behandlung vor der Randomisierung ausgeschieden

ECZTRA-3²



- N=380
- Erwachsene (≥ 18 Jahre)
- Mittelschwere bis schwere AD für ≥ 1 Jahr
- Unzureichendes Ansprechen auf topische oder systemische Behandlung
- TCS während der Studie verabreicht

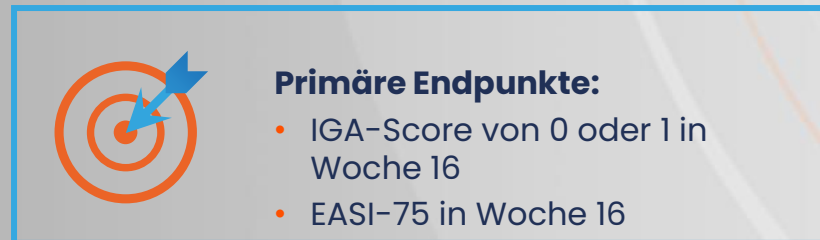
Neue systemische Biologika für AD: Tralokinumab

ECZTRA-Studien: Studienaufbau

ECZTRA-1 und ECZTRA-2¹

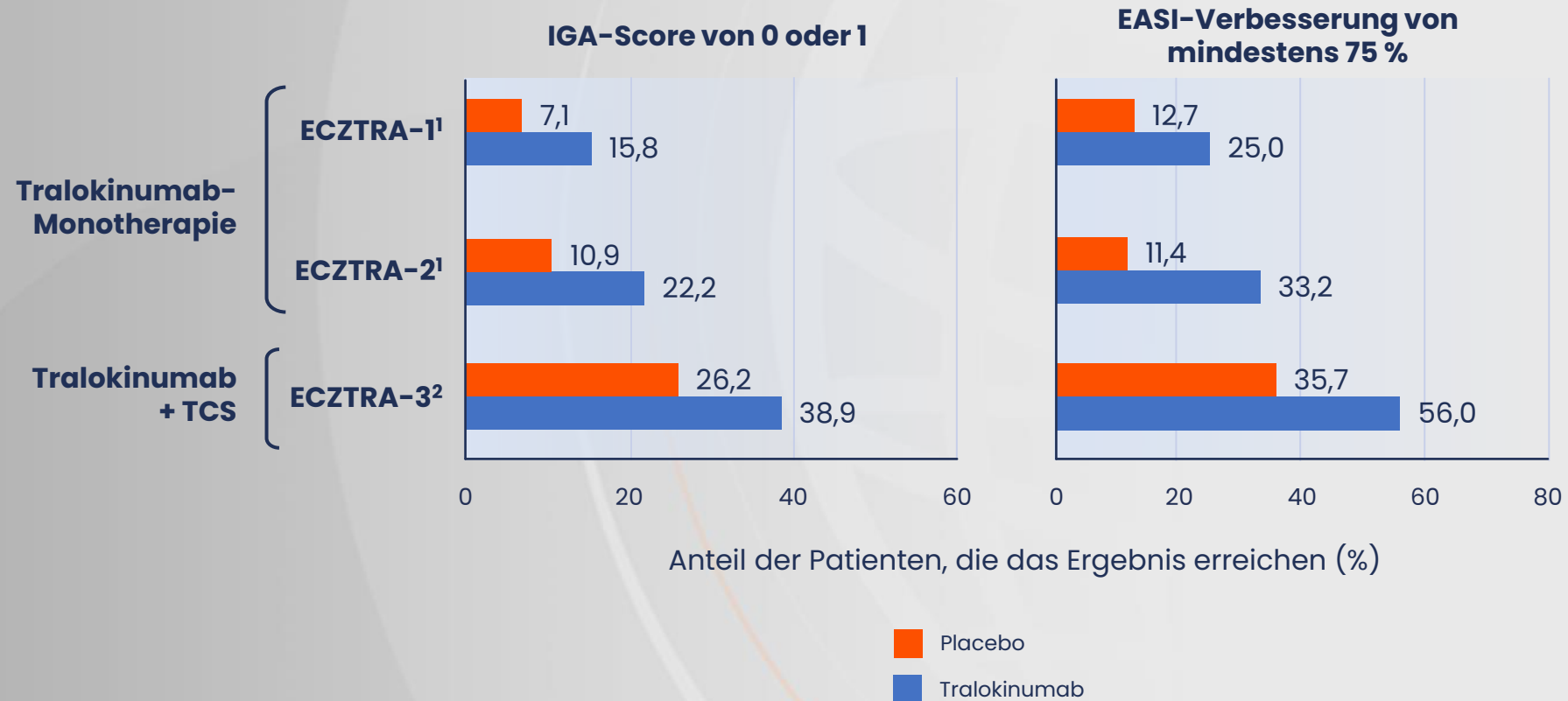


ECZTRA-3²



Neue systemische Biologika für AD: Tralokinumab

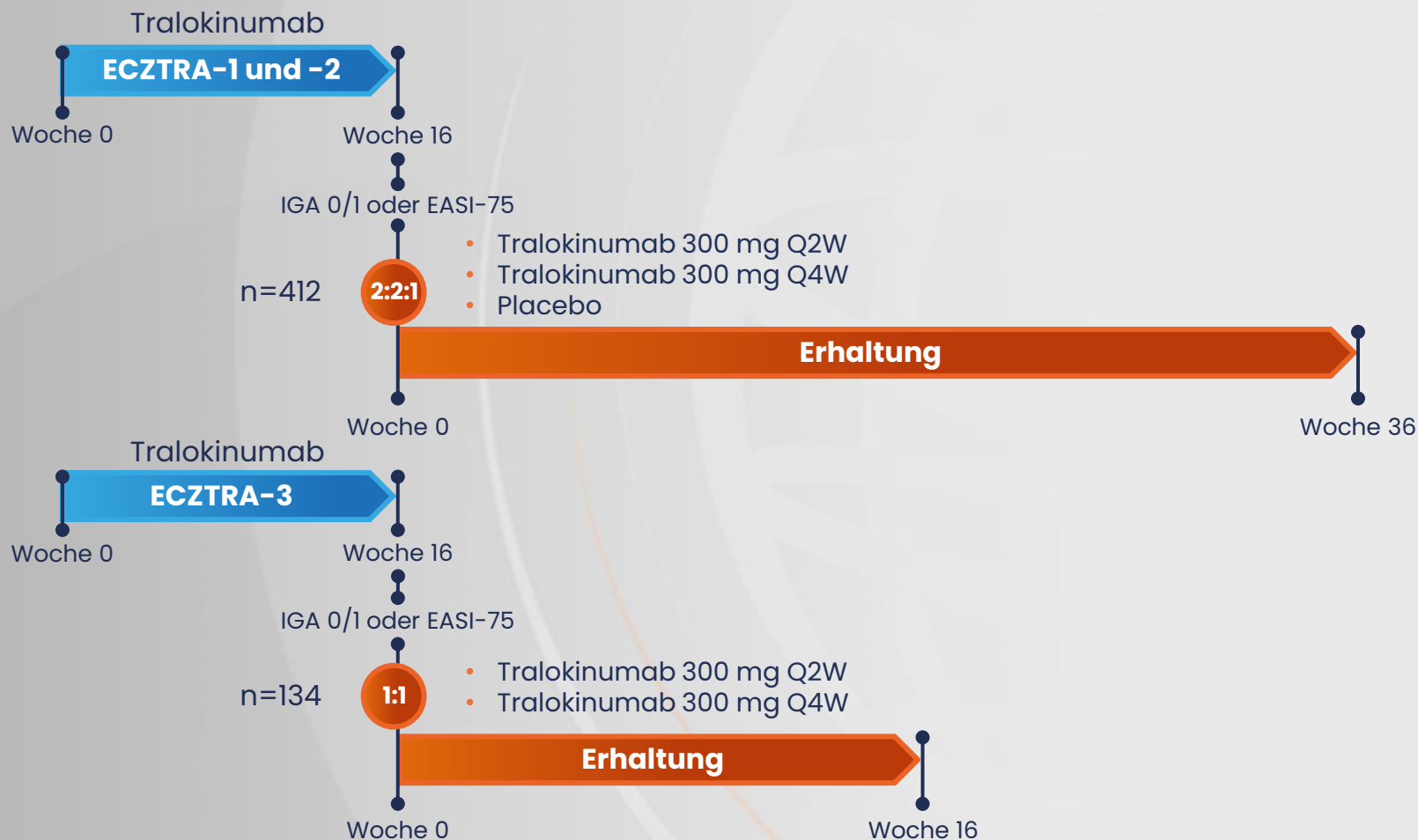
ECZTRA-Studien: Primäre Wirksamkeitsergebnisse



1. Wollenberg A, et al. *Br J Dermatol.* 2021;184:437–92; 2. Silverberg JI, et al. *Br J Dermatol.* 2021;184:450–63.

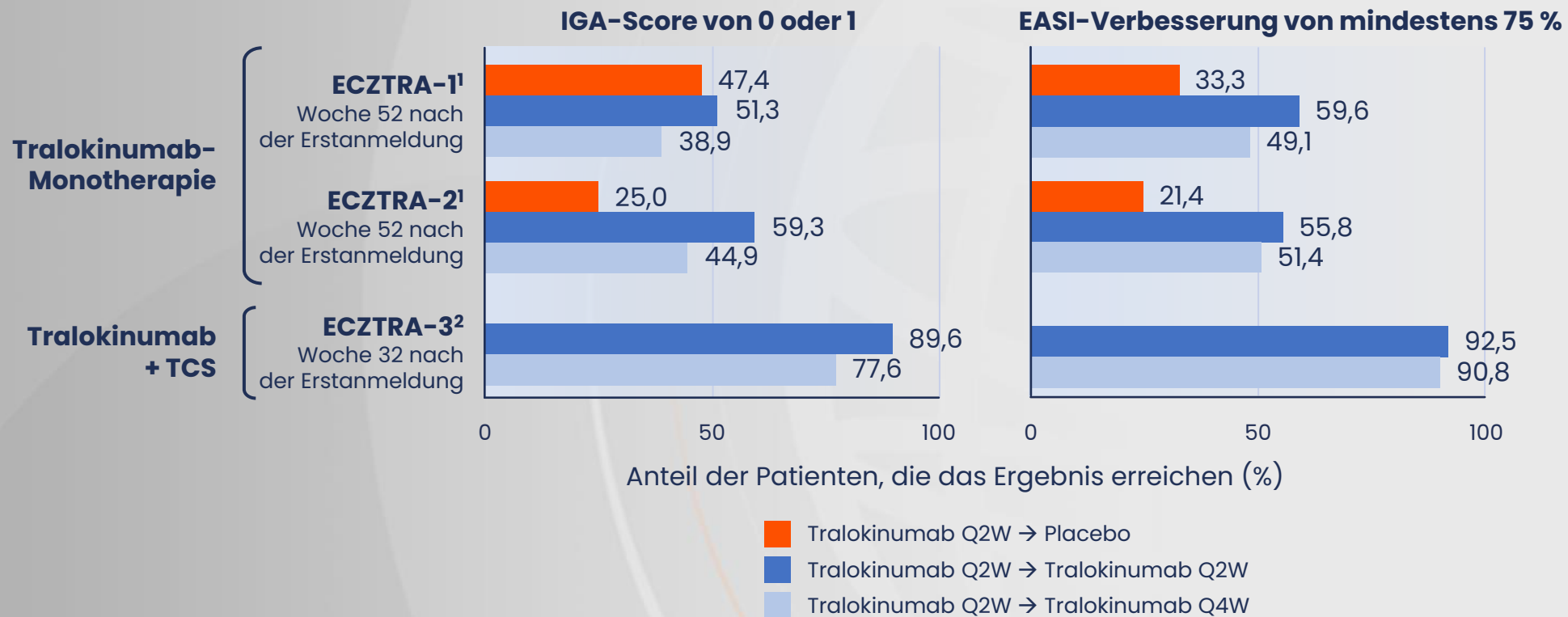
Neue systemische Biologika für AD: Erhaltungstherapie

ECZTRA-Studien: Design der Erhaltungstudie



Neue systemische Biologika für AD: Erhaltungstherapie

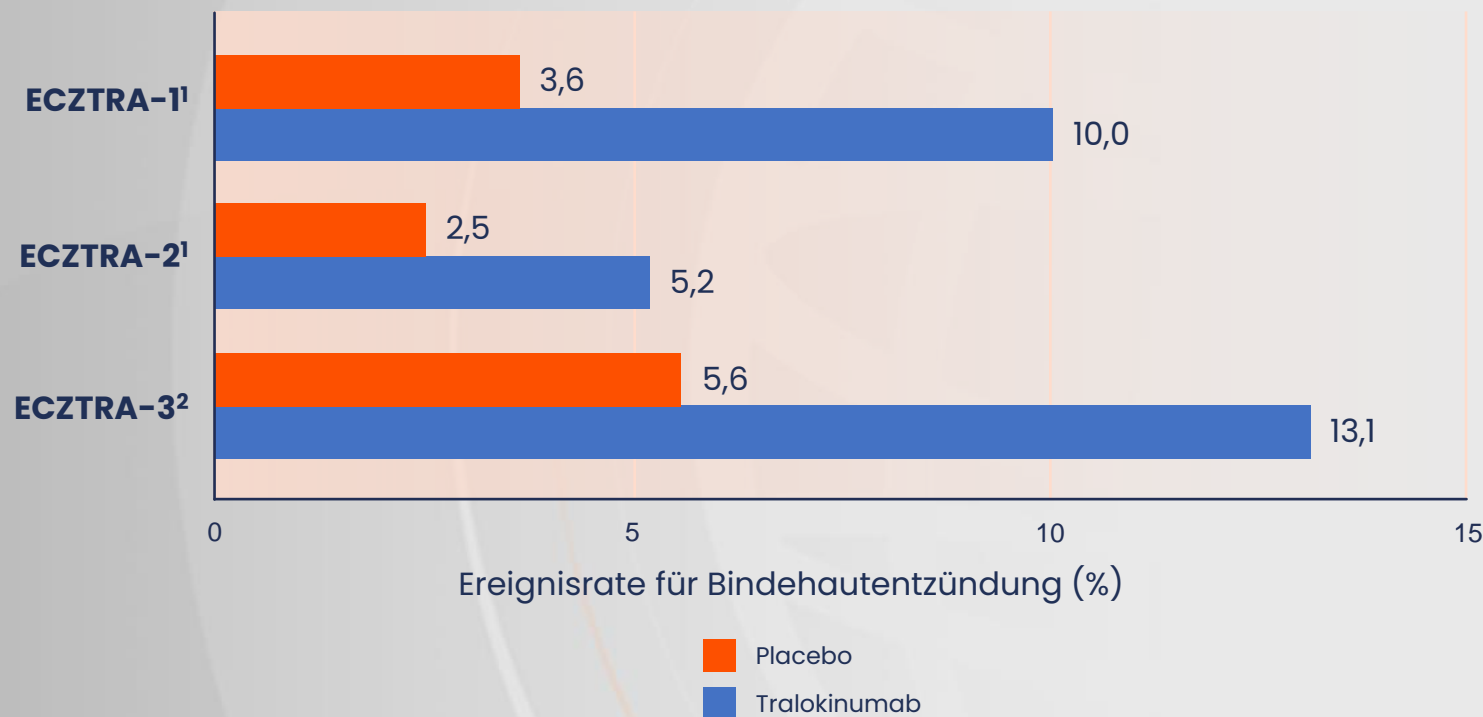
ECZTRA-Studien: Ergebnisse zur Erhaltungswirksamkeit



! Das EASI-75-Ansprechen blieb bei 74-84,1 % der Patienten aus ECZTRA-1 und -2, die mit Tralokinumab behandelt wurden, über 2 Jahre erhalten (ECZTEND-Studie)³

Neue systemische Biologika für AD: Sicherheitsprofil

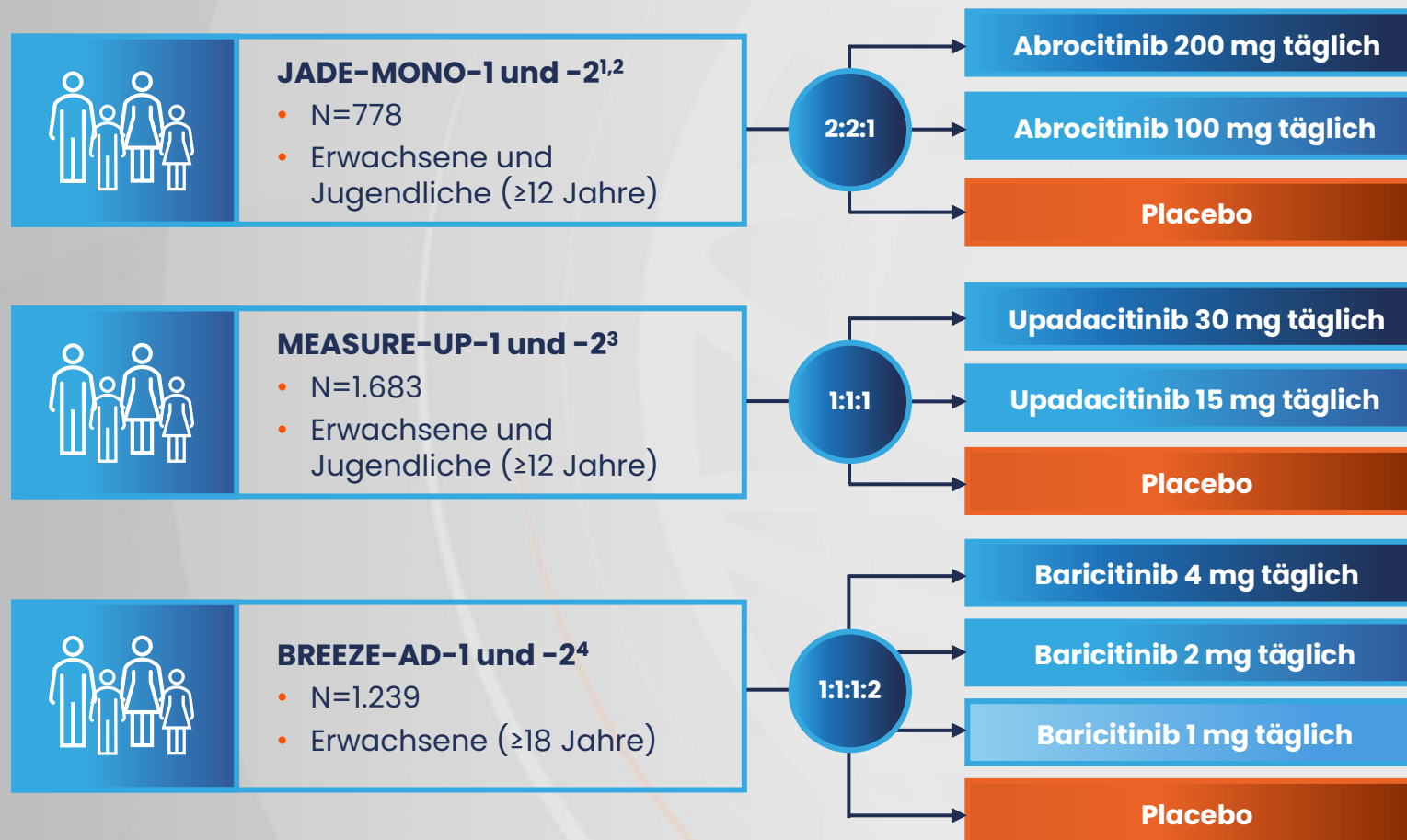
ECZTRA-Studien: Inzidenz von Bindehautentzündungen



Bei Patienten, die Tralokinumab erhielten, wurde eine höhere Inzidenz von Bindehautentzündungen beobachtet

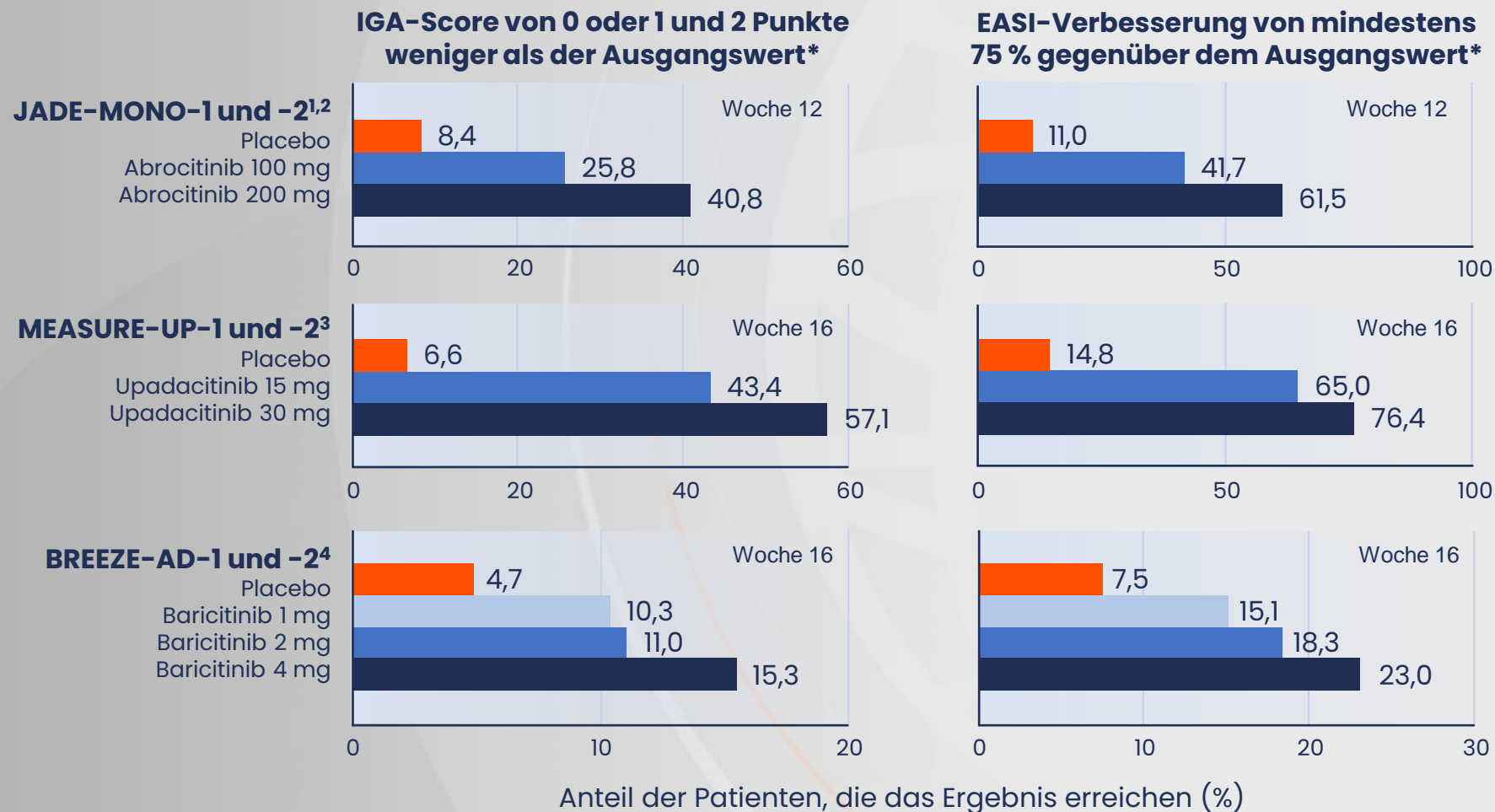
Phase-III-Studien mit JAK-Hemmer Monotherapie für AD

Studienaufbau



Phase-III-Studien mit JAK-Hemmer Monotherapie für AD

Studienergebnisse

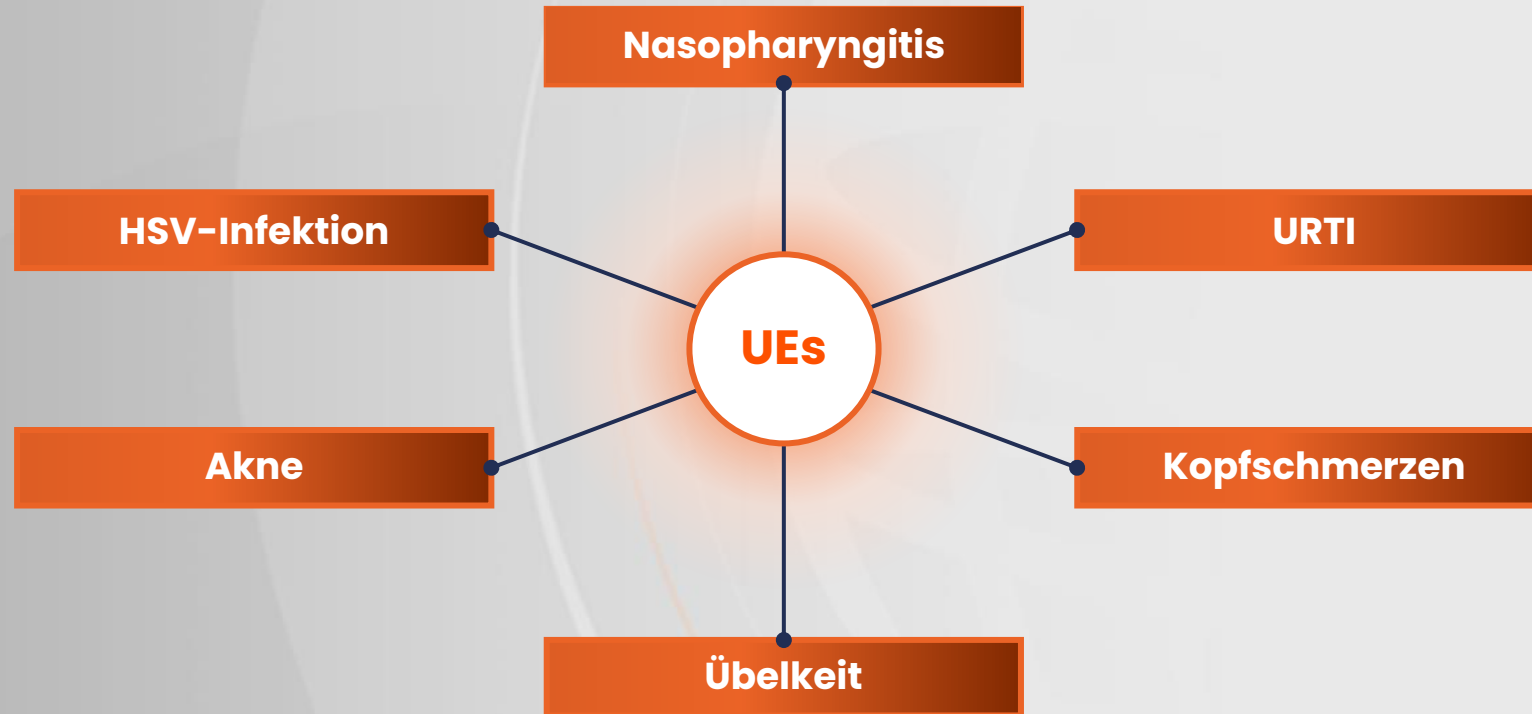


*Vergleiche zwischen verschiedenen Studien können nicht vorgenommen werden.

1. Simpson EL, et al. *Lancet*. 2020;396:255–66; 2. Silverberg JI, et al. *JAMA Dermatology*. 2020;156:863–73; 3. Guttman-Yassky E, et al. *Lancet*. 2021;397:2151–68;

4. Simpson EL, et al. *Br J Dermatol*. 2020;183:242–55.

JAK-Hemmer: Häufig gemeldete UEs



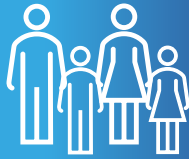
HSV, Herpes-simplex-Virus; UE, unerwünschtes Ereignis; URTI, Infektion der oberen Atemwege.

1. Simpson EL, et al. *Lancet*. 2020;396:255–66; 2. Silverberg JI, et al. *JAMA Dermatology*. 2020;156:863–73; 3. Guttman-Yassky E, et al. *Lancet*. 2021;397:2151–68; 4. Simpson EL, et al. *Br J Dermatol*. 2020;183:242–55.

JAK-Hemmer: Erhaltungsbehandlung

JADE-REGIME

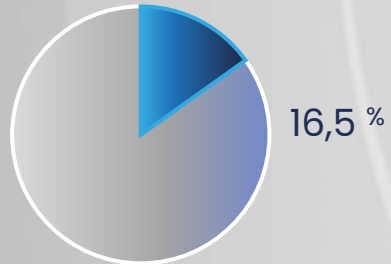
Studienaufbau¹



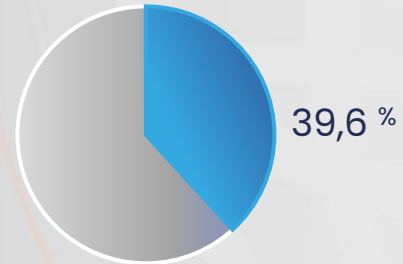
- N=1.233
- Erwachsene und Jugendliche (≥12 Jahre)
- Open-Label-Induktion mit Abrocitinib 200 mg für 12 Wochen
- Patienten, die auf die Induktion reagierten, wurden 1:1:1 randomisiert

Anteil der Patienten, bei denen während der Erhaltungsbehandlung ein Schub auftritt²

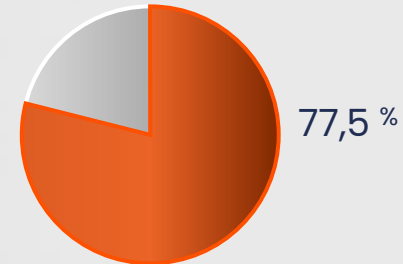
Abrocitinib 200 mg



Abrocitinib 100 mg



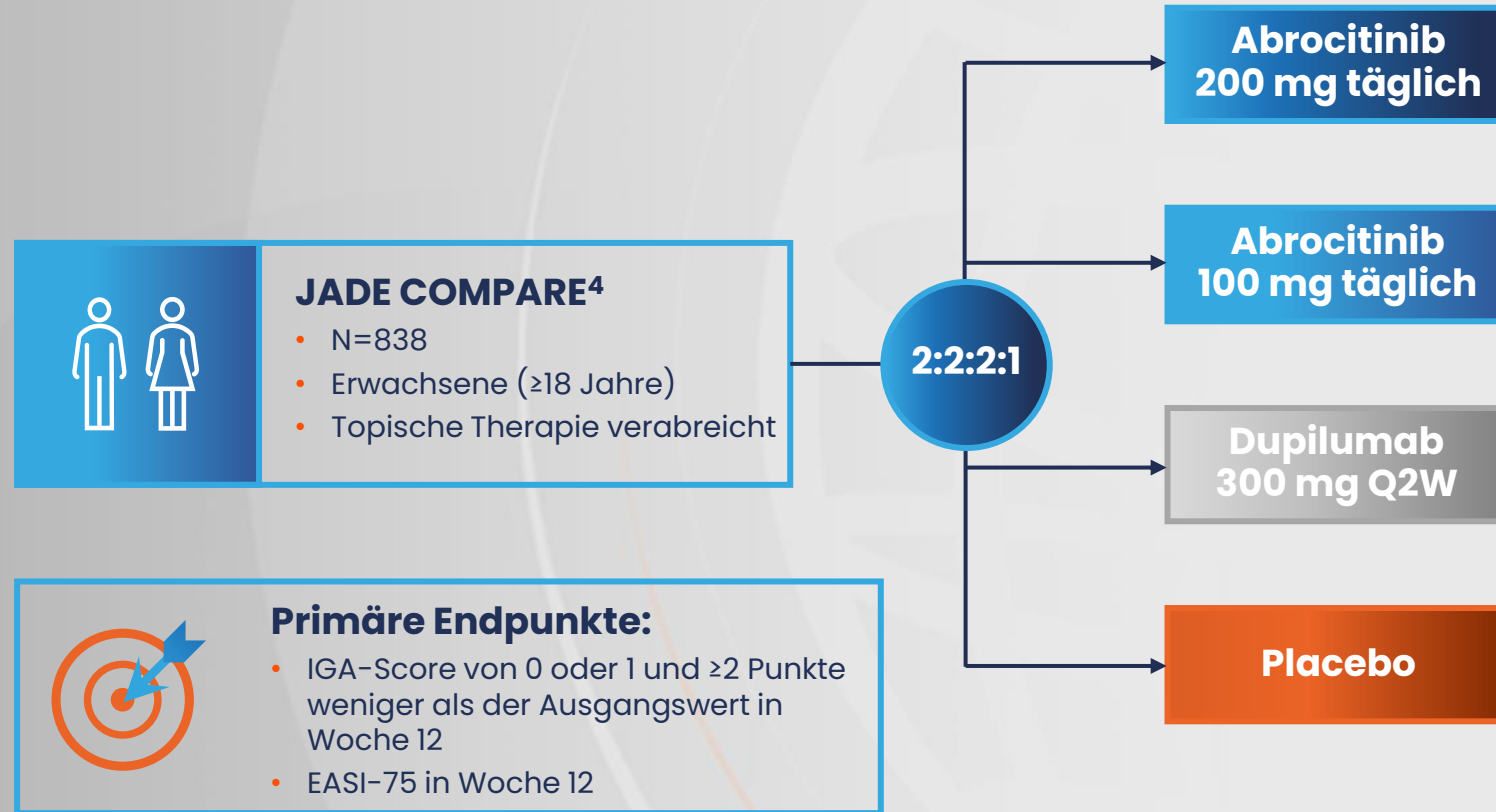
Placebo



Die Erhaltungsbehandlung mit Abrocitinib verringerte das Risiko eines Krankheitsschubs bei Patienten mit AD in Abhängigkeit von der Dosis²

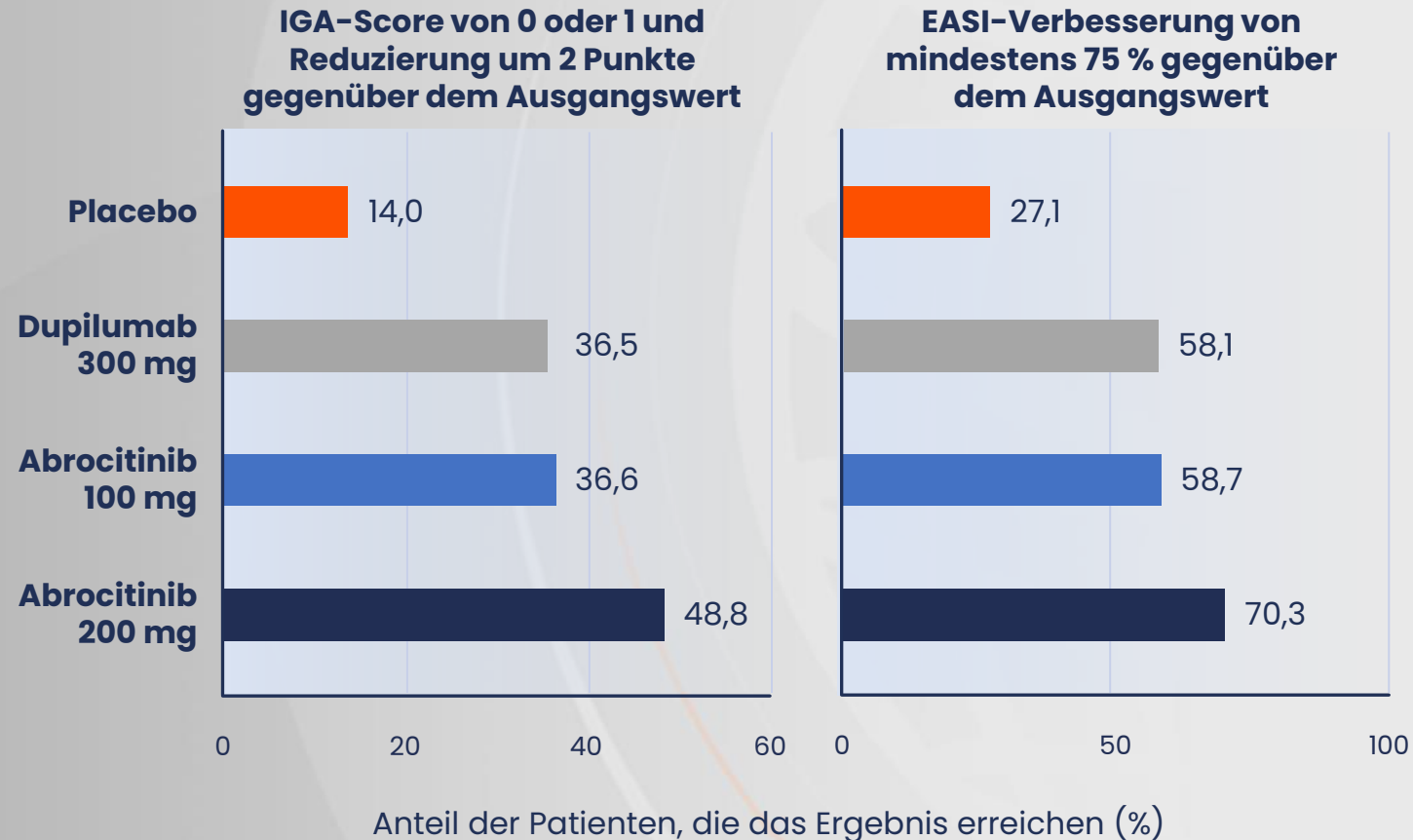
JAK-Hemmer vs. Biologika: Abrocitinib vs Dupilumab

JADE COMPARE: Studienaufbau



JAK-Hemmer vs. Biologika: Abrocitinib vs Dupilumab

JADE COMPARE: Wirksamkeit



Die Zukunft der systemischen Behandlung für mittelschwere bis schwere AD

Cyclosporin A

Dupilumab

Neuartige Biologika

JAK-Hemmer