



# Aktualisierung „Systemtherapie bei Neurodermitis“ zur S2k-Leitlinie Neurodermitis

## Update “Systemic treatment of atopic dermatitis” of the S2k-guideline on atopic dermatitis

AWMF-Registernummer: 013–027

Erstellungsdatum: 04/2008

Aktualisierung Systemtherapie: 02/2020

**Thomas Werfel<sup>1</sup>, Annice Heratizadeh<sup>1</sup>, Werner Aberer<sup>2</sup>, Frank Ahrens<sup>3</sup>, Matthias Augustin<sup>4</sup>, Tilo Biedermann<sup>5</sup>, Thomas Diepgen<sup>6†</sup>, Regina Fölster-Holst<sup>7</sup>, Julia Kahle<sup>8</sup>, Alexander Kapp<sup>1</sup>, Katja Nemat<sup>9</sup>, Eva Peters<sup>10</sup>, Martin Schlaeger<sup>11</sup>, Peter Schmid-Grendelmeier<sup>12</sup>, Jochen Schmitt<sup>13</sup>, Thomas Schwennesen<sup>14</sup>, Doris Staab<sup>15</sup>, Claudia Traidl-Hoffmann<sup>16</sup>, Ricardo Werner<sup>17</sup>, Andreas Wollenberg<sup>18</sup>, Margitta Worm<sup>19</sup>, Hagen Ott<sup>20</sup>**

(1) Abteilung für Immundermatologie und experimentelle Allergologie, Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Medizinische Hochschule Hannover

(2) Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, Medizinische Universität Graz, Austria

(3) Kinderarztthaus AG, Zürich

(4) Kompetenzzentrum Versorgungsforschung in der Dermatologie (CVderm), Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen (IVDP), Universitätsklinikum Eppendorf, Hamburg

(5) Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, Technische Universität München

(6) Institut für Klinische Sozialmedizin, Hautklinik, Universitätsklinikum Heidelberg

(7) Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

(8) Deutscher Allergie- und Asthmabund (DAAB) e.V., Mönchengladbach

(9) Praxis für Kinderpneumologie und Allergologie, Kinderzentrum Dresden-Friedrichstadt (Kid), Dresden

(10) Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, Universitätsklinikum Gießen (UKGM), Gießen

(11) Praxis für Dermatologie, Oldenburg

(12) Allergiestation, Dermatologische Klinik, UniversitätsSpital Zürich

(13) Zentrum für Evidenzbasierte Gesundheitsversorgung (ZEGV), Medizinische Fakultät Gustav Carus, Technische Universität Dresden

(14) Deutscher Neurodermitisbund (DNB) e.V., Hamburg

(15) Klinik für Pädiatrie m. S. Pneumologie und Immunologie, Charité Campus Virchow-Klinikum, Berlin

(16) Institut für Umweltmedizin, Universitätsklinikum Augsburg

(17) Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Division of Evidence-Based Medicine (dEBM), Charité – Universitätsmedizin Berlin

(18) Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Ludwigs-Maximilians-Universität, München

(19) Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin

(20) Fachbereich Pädiatrische Dermatologie und Allergologie, Kinder- und Jugendkrankenhaus Auf der Bult, Hannover

## Zusammenfassung

Die vorliegende Leitlinie ist eine Aktualisierung vom August 2020 zu Systemtherapeutika der 2015 publizierten AWMF-S2k-Leitlinie Neurodermitis. Anlass für die Aktualisierung dieses Kapitels der Leitlinie waren die aktuellen Entwicklungen zur Systemtherapie der Neurodermitis. In der vorliegenden Leitlinie sind die wissenschaftliche Datenlage und die konsentierten Empfehlungen zur Systemtherapie bei Neurodermitis aufgeführt. Aufgrund der Neuzulassung von Dupilumab für die Behandlung mittelschwer bis schwer ausgeprägter Neurodermitis, die mit topischen Medikamenten alleine nicht ausreichend behandelbar ist, wurde dieser Teil der Leitlinie jetzt angepasst und neu konsentiert. Die Indikation zur Systemtherapie und das therapeutische Ansprechen auf die topische und systemische Behandlung sollen in Klinik und Praxis in geeigneter Form erfasst und dokumentiert werden. Eine standardisierte Dokumentation der Indikation zur Systemtherapie bei Neurodermitis kann empfohlen werden und ist ebenfalls Bestandteil des hier vorliegenden aktualisierten Kapitels der Leitlinie.

## Summary

This guideline is an update from August 2020 the S2k-guideline “Atopic dermatitis” published in 2015. The reason for updating this chapter of the guideline was the current development in the field of systemic therapy of atopic dermatitis. The agreed recommendations for systemic treatment in atopic dermatitis of the present guideline are based on current scientific data. Due to the approval of dupilumab for the treatment of moderate to severe atopic dermatitis that cannot be sufficiently treated with topical drugs alone, this part of the guideline has now been adapted and newly consented. The indication for systemic therapy and the therapeutic response to topical and systemic treatment should be recorded and documented in a suitable form in clinic and practice. A standardized documentation of the indication for system therapy in atopic dermatitis can be recommended and is also part of the updated chapter of the guideline available here.

## Systemtherapeutika

Im Folgenden sind die wissenschaftliche Datenlage und die konsentierten Empfehlungen (Tabelle 1) zur Systemtherapie bei Neurodermitis aufgeführt. Aufgrund der Neuzulassung von Dupilumab für die Behandlung mittelschwer bis schwer ausgeprägter Neurodermitis, die mit topischen Medikamenten alleine nicht ausreichend behandelbar ist, wurde dieser Teil der Leitlinie [1] jetzt aktualisiert (Abbildung 1). Zur Formulierung und Konsentierung von Empfehlungen wurde das in der Originalfassung der Leitlinie beschriebene strukturierte Verfahren verwendet. Die Konsensuskonferenz für das hier vorliegende Amendment zur Systemtherapie

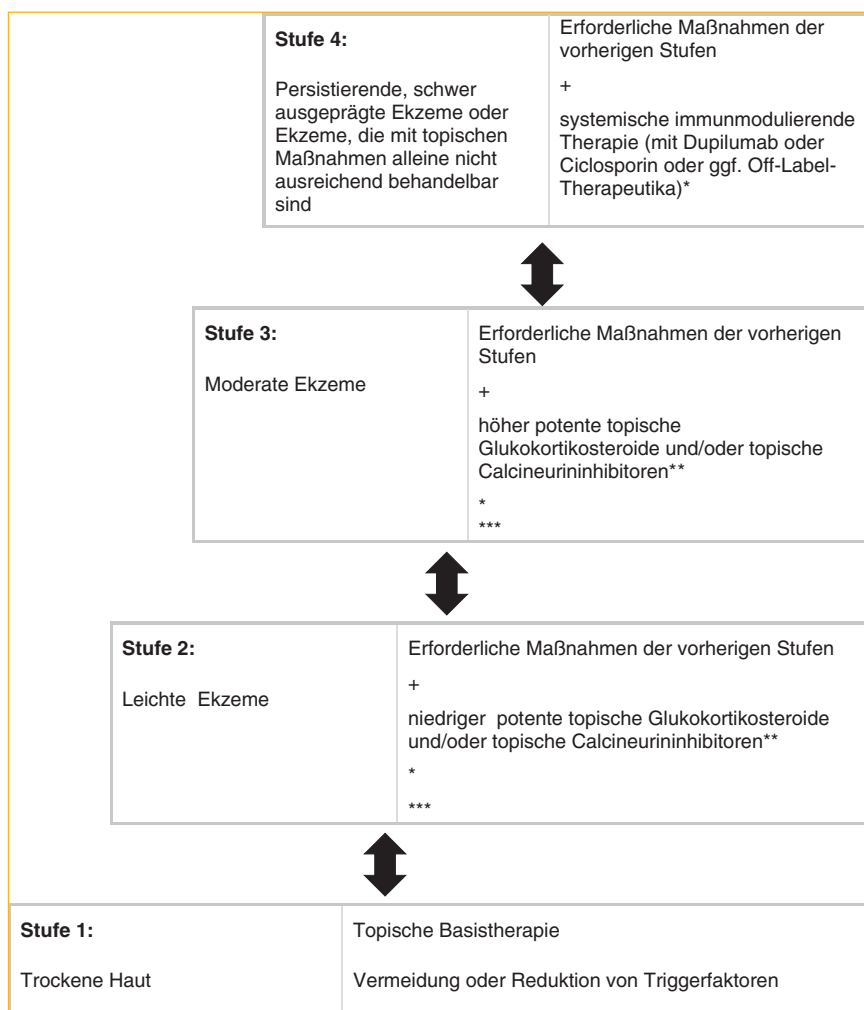
fand am 13.02.2019 unter neutraler Moderation nach dem nominalen Gruppenprozess durch Dr. med. R. N. Werner (AWMF-Leitlinienberater) statt. Die Zusammensetzung der Leitliniengruppe sowie die Ziele und Zielgruppe der Leitlinie wurden ebenfalls in der Originalfassung aus dem Jahr 2015 beschrieben [2]. Eine Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte, ihrer Bewertung und des Umgangs mit Interessenkonflikten bei der Erstellung von Empfehlungen findet sich ebenso wie ein Methodenbericht in der auf der Seite der Arbeitsgemeinschaft medizinisch-wissenschaftlicher Fachgesellschaften ([www.awmf.org](http://www.awmf.org)) veröffentlichten Fassung. Eine Gesamtaktualisierung der Leitlinie ist für das Jahr 2021 vorgesehen.

**Tabelle 1** Empfehlungen wurden analog zur Originalfassung der Leitlinie [2] je nach Stärke formuliert.

<b>Positiv</b>
Wird empfohlen*
Kann empfohlen werden
Kann erwogen werden
<b>Negativ</b>
Wird nicht empfohlen
*Die Formulierung „muss“ wurde alternativ in Sonderfällen durch die Mandatsträger für als eindeutig und zwingend erforderlich erachtete Voraussetzungen und Maßnahmen konsentiert.

Die Indikation zur Systemtherapie und das Ansprechen des Patienten auf topische und systemische Therapie sollen in Klinik und Praxis in geeigneter Form erfasst und dokumentiert werden. Eine standardisierte Dokumentation der Indikation zur Systemtherapie bei Neurodermitis (Tabelle 2) kann empfohlen werden.

Die objektiven Zeichen können durch klinische Schweregrad-Scores wie den oSCORAD (objective-SCORing Atopic Dermatitis) oder den EASI (Eczema Area and Severity Index), die subjektiven Symptome zum Beispiel durch den POEM (Patient Oriented Eczema Measure) erfasst werden. Die Barrierefunktion kann durch Einsatz eines Hautfunktionsgeräts über Bestimmung des transepidermalen Wasserverlusts (TEWL) und der Stratum corneum (SC)-Hydratation objektiviert werden. Zur Erfassung der Lebensqualität kann der DLQI



**Abbildung 1** Stufentherapie der Neurodermitis. Je nach Schweregrad der Neurodermitis und/oder diagnostischer Fragestellung (zum Beispiel Provokationstestung mit Allergenen) wird eine ambulante, teilstationäre oder vollstationäre Behandlung empfohlen. \*Eine UV-Therapie ist häufig ab Stufe 2 unter Berücksichtigung der Altersbeschränkung (nicht im Kindesalter) indiziert. Cave: keine Kombination mit Ciclosporin und topischen Calcineurininhibitoren. \*\*First-Line-Therapie: In der Regel topische Glukokortikosteroide, bei Unverträglichkeit/Nichtwirksamkeit und an besonderen Lokalisationen (zum Beispiel Gesicht, intertriginöse Hautareale, Genitalbereich, Capillitium bei Säuglingen) topische Calcineurininhibitoren. \*\*\*Die zusätzliche Anwendung von antipruriginösen und antiseptischen Wirkstoffen kann erwogen werden. Anmerkung: Abbildung 1 enthält aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht alle Verfahren, die in dieser Leitlinie diskutiert werden.

**Tabelle 2** Checkliste: Indikationsstellung zur antientzündlichen Systemtherapie der Neurodermitis bei Erwachsenen. Diese Tabelle wurde bereits unter [3] publiziert.

## Checkliste: Indikationsstellung zur antientzündlichen Systemtherapie der Neurodermitis bei Erwachsenen

Gemäß der gültigen AWMF-Leitlinie zur Neurodermitis besteht bei moderater **und/oder schwerer Neurodermitis**, die mit topischen Medikamenten alleine nicht ausreichend behandelbar ist, 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"/>	<input type="checkbox"/>
2	Diagnose	Klinisch gesicherte Neurodermitis	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>

2. Klinische Eignungskriterien für eine Systemtherapie			Ja	Nein
<b>A</b>	<b>Relevanter Objektiver Schweregrad</b>	Liegt vor, da <u>mindestens eines</u> der nachfolgenden Kriterien gegeben ist:	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
		• Globaler Schweregrad (PGA) mind. 3 auf einer 5-teiligen Skala <u>oder</u>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		• EASI >15 <u>oder</u>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		• SCORAD >40 / oSCORAD >20 <u>oder</u>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		• Therapierefraktär befallene Körperoberfläche (BSA) von >10% <u>oder</u>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		• Therapierefraktäre Ekzeme an sensitiven/sichtbaren Arealen <u>oder</u>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	• Hohe Frequenz von Schüben (>10/J.) unter derzeitiger Therapie <u>oder</u>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>B</b>	<b>Relevante subjektive Belastung</b>	Liegt vor, da <u>mindestens eines</u> der nachfolgenden Kriterien gegeben ist:	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
		• DLQI >10 <u>oder</u>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		• Pruritus >6 (auf VAS oder NRS von 0-10) <u>oder</u>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		• Relevante Störung des Nachtschlafs wegen Pruritus/Ekzem	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>C</b>	<b>Fehlendes Therapie-Ansprechen</b>	Andere Maßnahmen als Systemtherapie sind nicht hinreichend, da <u>mindestens eines</u> der nachfolgenden Kriterien gegeben ist:	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
		• Kein hinreichendes Ansprechen der Lokal- oder Phototherapie <u>oder</u>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		• Keine Aussicht auf Erfolg mit allein lokalen Maßnahmen <u>oder</u>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		• Patient hat schon eine indizierte Systemtherapie ohne Erfolg erhalten	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		○ Kontraindikation / kein Ansprechen / Wirkverlust / NW	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

(Dermatology Life Quality Index) eingesetzt werden. Zur Schweregradbestimmung im Zeitverlauf unter Praxisbedingungen kann der PO-SCORAD (Patient Oriented SCORAD) eingesetzt werden.

### 3.10–3.12 Für die systemische Therapie der Neurodermitis zugelassene antiinflammatorische Medikamente

Empfehlung	Zustimmung
Es wird empfohlen, die Indikation zur Systemtherapie der Neurodermitis ausreichend zu dokumentieren (zum Beispiel standardisiert wie in Tabelle 2 empfohlen).	Starker Konsens

### 3.10 Orale Glukokortikosteroide

#### Kontrollierte klinische Studien zur Wirksamkeit

Es existieren keine kontrollierten Studien zur kurzfristigen oder längeren (das heißt länger als über einen Zeitraum von einer Woche) Anwendung systemischer Glukokortikosteroide (kontinuierlich oder intermittierend) im Vergleich zu Placebo oder zur Anwendung anderer systemischer Immunsuppressiva bei schwerer Neurodermitis.

Aufgrund unkontrollierter Beobachtungen (Erfahrungswissen) und der antientzündlichen Wirkung ist von einer deutlichen Wirksamkeit auszugehen, allerdings besteht nach Absetzen der Therapie ein hohes Risiko für ein erneutes Ausbrechen (*Relapse*) der Neurodermitis.

#### Zusammenfassende Beurteilung

Die Kurzzeittherapie mit oralen Glukokortikosteroiden führt zu deutlichen Therapieeffekten.

Therapieempfehlung	Zustimmung
Die Kurzzeittherapie mit oralen Glukokortikosteroiden (das heißt wenige Wochen, Dosis $\leq 0,5$ mg/kg Körpergewicht [KG] Prednisolonäquivalent) zur Unterbrechung des akuten Schubes kann vor allem bei der Therapie von erwachsenen Patienten, in Ausnahmefällen im Kindes- und Jugendalter, bei schweren Formen einer Neurodermitis in Kombination mit einem Therapiekonzept für die Anschlussbehandlung erwogen werden.	Starker Konsens

Wegen der unerwünschten Arzneimittelwirkungen wird eine längerfristige Therapie der Neurodermitis mit systemischen Glukokortikosteroiden nicht empfohlen. **Starker Konsens**

### 3.11 Dupilumab

Dupilumab ist ein für die Behandlung mittelschwer oder schwer ausgeprägter Neurodermitis, die mit topischen Medikamenten alleine nicht ausreichend behandelbar ist, seit September 2017 in Deutschland für Erwachsene (in der Schweiz seit April 2019) und seit August 2019 für Jugendliche ab 12 Jahren zugelassener monoklonaler Antikörper [4, 5]. Er richtet sich gegen die alpha-Kette des IL-4-Typ-I-Rezeptors und IL4/IL13-Typ-II-Rezeptors und blockiert so die Wirkung von zwei Schlüssel-Zytokinen der atopischen Entzündung.

#### Klinische Studien zur Wirksamkeit

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Dupilumab wurde in mehreren klinischen Studien belegt: In einer Phase-IIb-Dosisfindungsstudie wurden 379 erwachsene Patienten mit Neurodermitis und einem EASI-Score  $> 16$  über den Zeitraum von 16 Wochen in verschiedenen Dosierungen beziehungsweise Dosierungsintervallen, beginnend mit 100 mg alle vier Wochen bis hin zu 300 mg/Woche, behandelt [6]. In den vier Behandlungsgruppen ließ sich jeweils im Vergleich zur Placebogruppe eine signifikante Verbesserung des Schweregrades der Neurodermitis (EASI) beobachten ( $P < 0,0001$ ). Eine Nasopharyngitis war sowohl in der Verum- als auch in der Placebogruppe die häufigste Nebenwirkung (mit 28 % beziehungsweise 26 %). Aus derselben Kohorte wurden in einer separaten Publikation Lebensqualitätsparameter und Juckreiz-Scores bestimmt und miteinander verglichen [7]. Die Behandlung mit Dupilumab führte zu einer signifikanten Reduktion des Juckreizes und der Schlafstörungen und erhöhte den DLQI sowie andere Lebensqualitätsparameter. Die Ergebnisse zweier parallel durchgeführter Phase-III-Studien [8] zeigten ein Ansprechen gemäß definiertem primären Endpunkt (das heißt nahezu vollständige oder vollständige Abheilung) auf Dupilumab bei 36 % bis 38 % der Patienten in beiden Studien. Der Hautscore (EASI) war in den Behandlungsgruppen bei signifikant mehr Patienten um 75 % reduziert als in den Placebogruppen ( $P < 0,001$ ): Bei den Patienten, die alle zwei Wochen Dupilumab erhalten hatten, zeigte sich eine mittlere prozentuale Reduktion des EASI um  $72,3 \pm 2,6$  nach 16 Wochen, und in der Gruppe mit wöchentlicher Dupilumab-Gabe betrug die prozentuale EASI-Reduktion im Mittel  $72,0 \pm 2,6$ . Dagegen wurde in den jeweiligen Placebogruppen eine mittlere prozentuale



Abnahme des EASI-Scores von  $37,6 \pm 3,3$  (SOLO-1-Studie) beziehungsweise  $67,1 \pm 2,5$ ,  $69,1 \pm 2,5$ , und  $30,9 \pm 3,0$  (SOLO-2-Studie) beobachtet. Auch andere klinische Endpunkte wie Reduktion des Pruritus oder Symptome der Depression beziehungsweise die Lebensqualität veränderten sich signifikant besser unter Behandlung: Eine Juckreiz-Reduktion von  $\geq 4$  Punkten (*Numeric Rating Scale*; NRS 0–10) war bei 36–41 % der Dupilumab-behandelten Patienten zu beobachten, während dies in den Placebogruppen bei 10 % (SOLO 1) beziehungsweise 12 % (SOLO 2) der Fall war. Im Hinblick auf eine Verbesserung der Lebensqualität gemessen anhand des DLQI (0–30 Punkte) rangierte die mittlere Reduktion dieses Scores bei den Dupilumab-behandelten Patienten zwischen  $-9,0 \pm 0,4$  und  $-9,5 \pm 0,4$  Punkten, während die mittlere Reduktion bei den Patienten aus den Placebogruppen  $-5,3 \pm 0,5$  (SOLO 1) und  $-3,6 \pm 0,5$  Punkten (SOLO 2) betrug.

Lokalreaktionen nach Injektionen (in den Dupilumab-Behandlungsgruppen 8–19 %) und Konjunktivitis (infektiöse und unspezifische Konjunktivitis in den Dupilumab-Behandlungsgruppen 3–5 %) waren die häufigsten Nebenwirkungen im Vergleich zur Placebogruppe (Reaktionsrate an der Injektionsstelle 6 %; Rate der infektiösen und unspezifischen Konjunktivitis  $\leq 1$  %).

In einer weiteren Studie (LIBERTY AD CHRONOS) wurde der Antikörper über die Dauer von einem Jahr im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit moderater bis schwerer Neurodermitis eingesetzt [9]. Wiederum wurden die Patienten ( $n = 740$ ) in drei Gruppen randomisiert, wie für die SOLO-Studien beschrieben. Zusätzlich zur Systemtherapie war in dieser Studie die Anwendung topischer Glukokortikosteroide, auch in Kombination mit topischen Calcineurininhibitoren bei Bedarf erlaubt. Die primären klinischen Endpunkte waren wiederum die (fast) komplette Abheilung der Hauterkrankung oder die 75%ige Verbesserung des Hautscores EASI nach 16 Wochen, wobei in dieser Studie die Patienten auch nach 52 Wochen verglichen und Sicherheitsaspekte ausgewertet wurden. Der primäre Endpunkt der (fast) kompletten Abheilung der Hauterkrankung wurde bei 39 % der Patienten in den Behandlungsgruppen und bei 12 % in der Placebogruppe erreicht, die 75%ige Reduktion des EASI wurde bei 64 % beziehungsweise 69 % in beiden Behandlungsgruppen und 23 % in der Placebogruppe nach 16 Wochen erreicht; die Ergebnisse veränderten sich während der Beobachtung über ein Jahr nicht. Es wurden über den gesamten Behandlungszeitraum keine abnormalen Laborparameter dokumentiert, Lokalreaktionen an der Injektionsstelle (15 % und 19 % in den Dupilumab-Studiengruppen versus 8 % in der Placebogruppe [9]) und eine Konjunktivitis (14 % und 19 % in den Dupilumab-Studiengruppen versus 8 % in der Placebogruppe [9]) waren die häufigsten Nebenwirkungen.

In einer weiteren, monozentrischen Studie wurde eine Untergruppe von Patienten im Hinblick auf die Verbesserung der Lebensqualität ausgewertet, die mit Dupilumab wöchentlich behandelt worden waren [10]. Hier wurde ein für die Neurodermitis entwickeltes Lebensqualitätsinstrument *Quality of Life Index of Atopic Dermatitis* (QoLIAD) eingesetzt, das deutliche positive Effekte im Verlauf von zwölf Wochen zeigte (QoLIAD-Reduktion  $-64,0 \pm 6,91$  unter Dupilumab versus  $-11,1 \pm 9,31$  unter Placebo), die mit der Verbesserung des Hautzustandes und der Reduktion des Juckreizes korrelierten.

Im Jahr 2018 wurde eine kontrollierte Studie mit einem Kollektiv von Patienten mit moderater bis schwerer Neurodermitis (atopische Dermatitis; AD) publiziert, die nicht mehr auf Ciclosporin ansprachen oder bei denen der Wirkstoff kontraindiziert war [11]. Auch in dieser ausgewählten Subpopulation von AD-Patienten wirkte Dupilumab mit gleicher Effektivität wie in den anderen Phase-III-Studien.

Lokalreaktionen an der Injektionsstelle und die Entstehung oder die Verschlimmerung einer nichtinfektiösen Konjunktivitis waren die beiden Nebenwirkungen, die im Studienprogramm in den Behandlungsgruppen häufiger aufgetreten waren als in den Placebogruppen. Die reale Häufigkeit dieser atypischen Konjunktivitis wird allerdings höher als in manchen Studien angenommen. In Abhängigkeit vom Studienprotokoll entwickelten bis zu 28 % der Patienten eine atypische Konjunktivitis, wenige hiervon so schwer, dass die Therapie abgebrochen werden musste. Der Pathomechanismus dieser Rosazea-artigen, nichtinfektiösen Konjunktivitis wird bislang noch nicht gut verstanden. Es handelt sich nach bisher vorliegenden Untersuchungen nicht um die typische Manifestation einer atopischen/allergischen Konjunktivitis. Darüber hinaus trat diese Nebenwirkung in den Studien zum allergischen Asthma bronchiale, bei dem Dupilumab ebenfalls sehr gut wirkt, bislang nicht auf. Zum Management dieser Nebenwirkung gehören Anfeuchten der Augenregion (künstliche Tränen, Lidrandhygiene) [12] und, nach Ausschluss infektiöser Ursachen in Kooperation mit einem Augenarzt, der kurzfristige Einsatz topischer Glukokortikosteroide (zum Beispiel Fluorometholon-haltige Augentropfen mit gegebenenfalls einem Therapiewechsel auf Ciclosporin-haltige Augentropfen beziehungsweise Ciclosporin-Emulsion 1 mg/ml, 1  $\times$  täglich) [13]. Fluorometholon-0,1 %-Augentropfen sind zugelassen für die Indikation „allergische Entzündung“. Fluorometholon in einer Konzentration von 0,1 % zeigt im Vergleich zu anderen Glukokortikosteroiden eine schlechte Penetration ins Kammerwasser [14]. Tacrolimus-haltige Ophthalmika sind international erfolgreich eingesetzt worden [15] und in Japan als Fertigarzneimittel verfügbar, jedoch derzeit in Deutschland weder als Fertigarzneimittel noch als

qualitätsgesicherte Magistralrezeptur für die Anwendung am Auge verfügbar.

Zusätzlich zu den oben angeführten Nebenwirkungen wird in der Fachinformation die orale Herpes simplex-Infektion als häufige Nebenwirkung aufgeführt, wobei die Studiendaten kein erhöhtes Risiko für ein Ekzema herpeticum unter einer Dupilumab-Therapie aufzeigen. Die Häufigkeit schwerer Herpesinfektionen der Haut wurde unter Dupilumab in den Zulassungsstudien sogar deutlich gesenkt [16].

Vor dem Hintergrund der Hemmung der IL-4/IL-13-Signalwege wird in der Fachinformation darauf hingewiesen, dass vorbestehende Helminthosen zunächst zu behandeln sind, bevor eine Therapie mit Dupilumab begonnen wird [17]. Im Hinblick auf die Laborwerte bei einer Dupilumab-Behandlung wird in der Fachinformation außerdem von einer transienten Eosinophilie bei < 2 % der Dupilumab-behandelten Patienten (vs. < 0,5 % bei Patienten mit Placebo-Gabe) bei Therapieeinleitung berichtet.

Im August 2019 erfolgte außerdem die Zulassung von Dupilumab für Jugendliche  $\geq 12$  Jahre mit mittelschwerer bis schwerer AD, die für eine Systemtherapie in Frage kommen. Im Studiendesign der Phase-III-Studie zu Dupilumab bei Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer AD war auch die Gabe topischer Glukokortikosteroide als *Rescue*-Therapie vorgesehen [18]. In dieser Studie (LIBERTY AD ADOL) erhielten die Patienten über 16 Wochen je nach Körpergewicht alle zwei Wochen 200 mg Dupilumab bei einem Körpergewicht < 60 kg beziehungsweise 300 mg Dupilumab bei einem Körpergewicht  $\geq 60$  kg ( $n = 82$ ), eine Dosierung von 300 mg Dupilumab alle vier Wochen ( $n = 84$ ) oder Placebo ( $n = 85$ ). Danach wurden die Patienten in einer offenen Verlängerungsphase weiter beobachtet. Nach 16 Wochen bei einem zweiwöchigen Dosierintervall von 200 mg oder 300 mg Dupilumab zeigte ein Viertel (24,4 %) der Teilnehmer keine oder minimale klinische Zeichen der AD (*Investigator's Global Assessment* [IGA] 0 oder 1). Den koprimary Endpunkt des EASI-75 erreichten 41,5 % der mit Dupilumab alle zwei Wochen behandelten Patienten im Vergleich zu 8,2 % der mit Placebo behandelten Patienten. Die mit Dupilumab behandelten Patienten zeigten außerdem eine signifikante Verringerung des Juckreizes. Unter Dupilumab erreichten 48,8 % der Patienten auf der *Peak Pruritus Numerical Rating Scale* (NRS) eine klinisch relevante Verbesserung des Juckreizes um  $\geq 3$  Punkte, während dies unter Placebo bei 9,4 % der Patienten der Fall war. Eine Verbesserung spiegelte sich auch in der Lebensqualität der Patienten wider. 61 % der mit Dupilumab im Vergleich zu 20 % der mit Placebo behandelten Patienten erzielten eine klinisch bedeutsame Verbesserung der Lebensqualität um mindestens sechs Punkte auf dem *Children's Dermatology Life Quality Index* (CDLQI). Sowohl die

Wirksamkeit als auch das Sicherheitsprofil von Dupilumab war mit den Ergebnissen der Studien mit erwachsenen Patienten mit AD vergleichbar. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Reaktionen an der Injektionsstelle, Konjunktivitis sowie Herpesvirus-Infektionen [19].

Lebendimpfstoffe und attenuierte Lebendimpfstoffe dürfen nicht zeitgleich mit Dupilumab angewendet werden. Totimpfungen sind unter Dupilumab-Therapie möglich [4, 5]. Ein möglicher Einfluss von Dupilumab auf Impfantworten wurde in einer anderen placebokontrollierten Studie mit 178 Patienten mit Dupilumab untersucht. Hier wurden die Impfantworten auf Tetanustoxoid und auf Meningokokken-Polysaccharid verglichen [20]. Es zeigten sich gute serologische Impfantworten bei über 80 % der Patienten in beiden Studiengruppen.

### Zusammenfassende Beurteilung

Im September 2017 wurde in Europa und in Deutschland (in der Schweiz seit April 2019) das Biologikum Dupilumab als First-Line-Therapie für die Indikation einer mittelschweren bis schweren Neurodermitis im Erwachsenenalter und im Jugendlichenalter ab 12 Jahre zugelassen. Die zugelassene Dosierung beträgt im Erwachsenenalter und für Jugendliche im Alter von 12–17 Jahren und einem Körpergewicht  $\geq 60$  kg KG 600 mg sowie für Jugendliche im Alter von 12–17 Jahren < 60 kg KG 400 mg als Initialdosis, gefolgt von 300 mg beziehungsweise für Jugendliche (12–17 Jahre) < 60 kg KG 200 mg als Erhaltungsdosis alle 14 Tage subkutan. [Kinderzulassung  $\geq 6$  Jahre lag noch nicht vor]

- ▶ Das primäre Studienziel im Sinne einer vollständigen oder nahezu vollständigen Abheilung der AD (das heißt Erreichen eines IGA-Scores von 0–1) nach 16 Wochen konnte in den Zulassungsstudien bei einer Rate von bei 36 % bis 38 % der erwachsenen Patienten und 24,4 % der jugendlichen Patienten erreicht werden.
- ▶ Lokalreaktionen an der Injektionsstelle und die Entstehung oder die Verschlimmerung einer nichtinfektiösen Konjunktivitis sind die beiden einzigen Nebenwirkungen, die im Studienprogramm in den Behandlungsgruppen häufiger aufgetreten sind als in den Placebogruppen. Zum Management dieser Nebenwirkung gehören Anfeuchten der Augenregion (künstliche Tränen, Lidrandhygiene), ein kurzfristiger Einsatz topischer Glukokortikosteroide (zum Beispiel Fluorometholon-haltige Augentropfen) nach Ausschluss infektiöser Ursachen in Kooperation mit einem Augenarzt und gegebenenfalls Ciclosporin-haltige Augentropfen
- ▶ Gemäß Fachinformation können mit Dupilumab behandelte Patienten gleichzeitig inaktivierte oder Totimpfstoffe erhalten.

Therapieempfehlung	Zustimmung
Der Einsatz von Dupilumab kann zur Therapie der chronischen, moderaten bis schweren Neurodermitis von Jugendlichen ab 12 Jahren und bei Erwachsenen, die mit topischen Medikamenten alleine nicht ausreichend behandelt werden können, empfohlen werden.	Starker Konsens
Dupilumab kann auch zur Behandlung von Kindern unter 12 Jahren, die einen therapieresistenten, schweren Verlauf der Neurodermitis zeigen, als mögliche Off-Label-Therapieoption erwogen werden. Es stehen Expertenempfehlungen für die Dosierung im Kindesalter ( $\geq 6$ Lebensmonate) zur Verfügung.	Konsens
Bei manifesten ekzematösen Läsionen wird die Therapie mit Dupilumab in Kombination mit einer topischen anti-entzündlichen Behandlung empfohlen.	Starker Konsens

### 3.12 Ciclosporin

#### Einleitung

Ciclosporin ist ein seit 1997 für die Behandlung der Neurodermitis zugelassener immunsuppressiver Wirkstoff. Analog zu den topischen Makroliden Tacrolimus und Pimecrolimus besteht auch hier der Wirkmechanismus in der Hemmung Calcineurin-abhängiger Signalwege und der daraus resultierenden Reduktion (pro-)inflammatorischer Zytokine wie IL-2 und Interferonen und damit einhergehend der T-Zell-Aktivierung.

Die Substanz muss, im Gegensatz zu Tacrolimus oder Pimecrolimus, systemisch verabreicht werden.

Die im Jahr 2009 aktualisierte Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft zum Einsatz von Ciclosporin in der Dermatologie empfiehlt bei schwerer Neurodermitis eine Kurzzeit- beziehungsweise Intervalltherapie. Dieses bedeutet, dass Therapieintervalle von circa vier Monaten anzustreben sind und die Substanz bei Rezidiven erneut eingesetzt werden kann [21]. In der Leitlinie wird hervorgehoben, dass bei den relativ häufig einsetzenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen wie Kreatininanstieg oder Hypertonie nicht gleich ein Therapieabbruch erwogen, sondern unter sorgfältigem Monitoring eine Dosisreduktion beziehungsweise eine antihypertensive Therapie angestrebt werden soll.

Auf die S1-Leitlinie zum Einsatz von Ciclosporin in der Dermatologie [21] wird verwiesen; hier werden insbesondere auch praktische Aspekte hervorgehoben.

## Kontrollierte klinische Studien zur Wirksamkeit

### Ciclosporin versus Placebo

Acht RCT (*randomized controlled trials*), deren Daten in einer Metaanalyse gepoolt werden konnten [22], zeigten deutliche Therapieeffekte für die Parameter befallene Fläche, Erythem, Schlaflosigkeit und Reduktion im Steroidverbrauch. Die Autoren der Metaanalyse folgern, dass Ciclosporin zweifellos im Vergleich zu Placebo wirksam ist. Allerdings hält diese Wirkung nicht lange an. Die Scores erreichen die Ausgangsniveaus acht Wochen nach Beendigung der Therapie.

Nach Publikation der Metaanalyse finden sich drei weitere publizierte RCT:

### Ciclosporin versus Mycophenolsäure

In einer vergleichenden Studie zum Effekt von Ciclosporin im Vergleich zu Mycophenolsäure wurde in Utrecht eine randomisierte kontrollierte Langzeitstudie durchgeführt [23]. Es wurden 55 Patienten mit Neurodermitis zunächst mit Ciclosporin (5 mg/kg KG) in einer sechswöchigen Initialphase behandelt. Danach wurden die Patienten in zwei Gruppen unterteilt und erhielten entweder Ciclosporin (3 mg/kg KG) oder 1440 mg Mycophenolsäure während einer Erhaltungsphase von 30 Wochen. Es schloss sich eine zwölfwöchige Nachbehandlungsphase an. Während der ersten zehn Wochen nach Randomisierung war der Hautscore in der mit Mycophenolsäure behandelten Gruppe höher, das Gleiche galt für Serumspiegel des Entzündungsmarkers TARC. Sieben von 25 mit Mycophenolsäure behandelten Patienten benötigten zeitweilig zusätzlich orale Steroide. In der späteren Beobachtungsphase waren die Therapieeffekte von Ciclosporin und Mycophenolsäure gleich. Nach Absetzen der Behandlung war die Krankheitsaktivität bei den Patienten, die mit Ciclosporin vorbehandelt worden waren, höher als bei den mit Mycophenolsäure behandelten Patienten.

### Ciclosporin versus Methotrexat

In einer kleineren Multicenterstudie in Ägypten wurden Kinder ( $n = 40$ ; 8–14 Jahre) mit schwerer Neurodermitis in eine Ciclosporin-Behandlungsgruppe (2,5 mg/kg/Tag) oder eine Methotrexat-Behandlungsgruppe (7,5 mg/Woche) randomisiert [24]. Der Behandlungszeitraum betrug zwölf Wochen mit zwölfwöchiger Nachbeobachtungs (*Follow-up*)-Phase. Beide Behandlungsregime erwiesen sich als sicher und effektiv, wobei sich hinsichtlich der Hautverbesserung (SCORAD) kein signifikanter Unterschied ergab.

Zur Abschätzung der Wirksamkeit und Verträglichkeit liegen vergleichende Daten aus den Niederlanden zum *drug*



*survival* bei Patienten mit Neurodermitis für Methotrexat, Azathioprin und Ciclosporin vor. Ciclosporin (zugelassen) hat ein schlechteres *drug survival* als Methotrexat (nicht zugelassen) [25, 26].

### Ciclosporin versus Prednisolon

In einer prospektiven Studie mit erwachsenen Patienten sollte vor dem Hintergrund der Versorgungsrealität, in der viele Patienten mit Neurodermitis systemisch über längere Zeiträume mit oralen Steroiden behandelt werden, orales Prednisolon mit Ciclosporin direkt verglichen werden. Aufgrund instabiler Krankheitsverläufe wurde die Studie vor Erreichung der angestrebten Fallzahl von 66 Patienten abgebrochen; die auswertbaren Daten von 38 Patienten sprachen für eine bessere klinische Wirkung von Ciclosporin bei Neurodermitis [27].

### Dosierung von Ciclosporin in der Behandlung der Neurodermitis

In einer RCT wurde bei 106 Erwachsenen mit schwerer Neurodermitis ein Design mit körperegewichtsunabhängiger Dosierung geprüft [28]. Die Patienten erhielten entweder 150 mg/Tag oder 300 mg/Tag Ciclosporin in einer Mikroemulsion über zwei Wochen, danach erfolgte eine Dosisreduktion um 50 % und eine Nachuntersuchung nach acht Wochen. Die höhere Dosis hatte eine höhere klinische Wirksamkeit (Abnahme des Total Symptom Score [TSS],  $P < 0,5$ ). Ein Wirkeintritt konnte jeweils bei einem Teil der behandelten Patienten in beiden Gruppen nach zwei Wochen beobachtet werden. Aufgrund der häufigeren Kreatininanstiege ( $P < 0,1$ ) empfahlen die Autoren jedoch den Beginn der Therapie mit der niedrigeren Dosierung (150 mg/Tag entsprachen 2,2 mg/kg KG/Tag, 300 mg/Tag entsprachen 4,2 mg/kg KG/Tag).

### Kontinuierliche versus intermittierende Behandlung der Neurodermitis bei Kindern beziehungsweise Jugendlichen im Alter von 2–16 Jahren

Bei 40 Kindern (2 bis 16 Jahre) wurde eine repetitive Kurzzeittherapie mit einer kontinuierlichen Behandlung verglichen [29]. Hier fand sich eine signifikante Verbesserung von klinischem Score und Lebensqualität in beiden Gruppen ohne signifikante Unterschiede. Eine nachhaltigere Besserung wurde allerdings bei kontinuierlicher Behandlung mit Ciclosporin beobachtet. Da die Kurzzeit-Intervalltherapie, die mit geringeren kumulativen Dosen von Ciclosporin verbunden war, bei einer Reihe von Patienten ausreichend war, wurde ein individuelles Vorgehen vorgeschlagen.

In einer Untersuchung aus Südkorea wurden über 60 Patienten (Kinder und Erwachsene; 9–68 Jahre) länger als

sechs Monate behandelt und sorgfältig hinsichtlich der unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Ciclosporin untersucht. Die mittlere initiale Dosis betrug  $2,7 \pm 0,9$  mg/kg KG/Tag. Bei sehr deutlicher Wirksamkeit (Reduktion des Hautscores SCORAD um mehr als 60 %) kam es lediglich zu einem Therapieabbruch aufgrund einer renalen Dysfunktion. Acht Patienten entwickelten eine gut behandelbare arterielle Hypertonie. Die Autoren schlussfolgern, dass die Langzeitbehandlung mit Ciclosporin effektiv und sicher ist [30].

Studiendaten zum *drug survival* weisen darauf hin, dass ein geringeres *drug survival* von Ciclosporin mit höherem Patientenalter assoziiert ist, während eine mittlere bis hohe Initialdosis ( $> 3,5$ – $5,0$  mg/kg KG/Tag) mit höherem *drug survival* verbunden ist [26].

### Ciclosporin versus UV-Therapie

In einer offenen randomisierten Studie mit jeweils 36 Patienten in parallelisierten Gruppen wurde eine Multicenterstudie durchgeführt [31]. Hier wurden jeweils achtwöchige Behandlungszyklen mit Ciclosporin und einer UVA (bis 16 J/cm<sup>2</sup>/UVB (bis 0,26 J/cm<sup>2</sup>) Therapie (zwei bis drei Behandlungen pro Woche) verglichen. Ciclosporin führte zu signifikant mehr Tagen mit Remissionen als die UVA/UVB-Behandlung über ein Jahr.

### Galenik von Ciclosporin

In einer Studie [32] wurde Ciclosporin in einer Mikroemulsion mit einer älteren Galenik verglichen. Die Mikroemulsion hatte den Vorteil des schnelleren Wirkbeginns und der höheren initialen Effektivität. Nach acht Wochen war die Wirksamkeit beider Zubereitungen gleich gut.

### Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Sicherheitsprofil

Entscheidend für die Betreuung von Patienten, die Ciclosporin erhalten, sind engmaschige Kontrollen der Blutdruckwerte und Nierenfunktionsparameter, da Ciclosporin sowohl strukturelle als auch funktionelle Schäden der Nieren hervorrufen kann. Das Risiko für nephrotoxische unerwünschte Arzneimittelwirkungen steigt bei täglichen Dosen  $> 5$  mg/kg KG, erhöhten Serumkreatininwerten, Patienten mit höherem Lebensalter und langfristiger Behandlung.

In einer weiteren Studie wurden neu aufgetretene Infektionen unter der Behandlung mit Ciclosporin bei Neurodermitis bei 101 Patienten erfasst und mit einer gleich großen Zahl von Kontrollindividuen verglichen. Hierbei zeigte sich überraschend, dass die Inzidenz von Infektionserkrankungen in der Patientengruppe, die mit Ciclosporin behandelt wurde, vom Trend her niedriger war. Das Eczema herpeticum als

häufigste Infektionserkrankung war unter Ciclosporin nicht erhöht [33].

Die Behandlung mit Ciclosporin bei schwerer Neurodermitis ist relativ sicher. Allerdings müssen Nierenfunktion und Hypertonie sowie weitere Parameter leitliniengerecht regelmäßig kontrolliert werden. Gemäß der Originalfassung der S2k-Leitlinie Neurodermitis wird eine Induktionstherapie bei Neurodermitis empfohlen, wonach so lange mit einer wirksamen Dosis zwischen 2,5–5 mg/kg KG/Tag behandelt wird, bis eine weitgehende Besserung der Dermatose erreicht worden ist (stärkste Positivempfehlung [1]). Anschließend wird empfohlen, die Dosis schrittweise zu reduzieren. Nach Ansprechen kann eine Dosisreduktion auf die individuelle Erhaltungsdosis in zweiwöchigen Abständen (um 0,5–1,0 mg/kg KG/Tag) empfohlen werden. Auch wenn eine Langzeittherapie grundsätzlich sicher ist, empfiehlt sich bei gutem Ansprechen der Hauterkrankung eine Intervalltherapie, um das Risiko von unerwünschten Langzeit-Arzneimittelwirkungen dieser immunsuppressiven Substanz zu minimieren. Ein abruptes Absetzen der Substanz ist ohne Gefahr eines *Rebounds* möglich, aus praktischen Gründen wird jedoch in der AWMF-S1-Leitlinie [21] eine schrittweise Reduktion empfohlen.

### Zusammenfassende Beurteilung

Randomisierte kontrollierte Studien (RCT) von Ciclosporin versus Placebo zeigen einen deutlichen Therapieeffekt von Ciclosporin.

Die Dauer der Therapie richtet sich nach dem Behandlungserfolg und der Verträglichkeit. Hierbei kann eine Kurzzeit-Intervalltherapie erfolgen, das heißt der Einsatz von Ciclosporin wird nach ausreichender Besserung schrittweise reduziert. Bei einer Langzeittherapie, welche insbesondere bei hoher Rezidivneigung indiziert sein kann, kann eine kontinuierliche Behandlung mit der individuell ermittelten niedrigsten wirksamen Dosis erfolgen.

Aufgrund des Spektrums unerwünschter Arzneimittelwirkungen ist es nicht sinnvoll, eine Langzeitbehandlung mit Ciclosporin bei Neurodermitis durchzuführen. Bei gutem Ansprechen wird eine Therapieunterbrechung nach 4–6 Monaten empfohlen. Spätestens nach einer Dauer von zwei Jahren sollte ein Auslassversuch unternommen werden [21].

Die Reduktion in der Dosis mit dem Ziel der besseren Langzeitverträglichkeit ist mit einer unsicheren Wirksamkeit verbunden und wird nicht empfohlen.

Ciclosporin in einer Mikroemulsion hat den Vorteil des schnelleren Wirkbeginns und der höheren initialen Effektivität, was bei Kurzzeitbehandlungen einen Vorteil darstellen kann.

Ciclosporin ist auch bei Kindern und Jugendlichen mit Neurodermitis wirksam. Da die Kurzzeit-Intervalltherapie, die mit geringeren kumulativen Dosen von Ciclosporin

verbunden ist, bei vielen Patienten ausreicht, wird bei dieser (*Off-Label-*) Indikation ein individuelles Vorgehen vorgeschlagen.

Eine intermittierende Ciclosporin-Therapie über die Dauer von einem Jahr ist effektiver als eine intermittierende UVA/UVB-Behandlung mit zwei- bis dreimaliger Anwendung pro Woche.

Bei einer Langzeittherapie kommt der regelmäßigen Untersuchung der Nierenfunktionsparameter eine besondere Bedeutung zu. In der Langzeittherapie ist mit einem Anstieg des Serumkreatinins um > 30 % bei bis zu 50 % der Patienten zu rechnen, der in der Regel dosisabhängig und nach Absetzen reversibel ist. Die Behandlung mit Ciclosporin kann abrupt ohne die Gefahr eines *Rebound*-Phänomens beendet werden. Eine schrittweise Reduktion (Ausschleichen) der Therapie kann aber unter Umständen das rasche Wiederauftreten eines Rezidivs verzögern.

Die Ergebnisse von Haeck et al. [23] weisen auf einen grundsätzlich gleich starken Effekt von Mycophenolsäure und Ciclosporin hin. Mycophenolsäure wirkt langsamer und länger, ist jedoch zur Behandlung der Neurodermitis (und auch zur Behandlung anderer Dermatosen) nicht zugelassen.

Aufgrund des Zulassungsstatus kann Ciclosporin als Erstlinie (*First-Line*)-Therapie bei Indikation zur Systemtherapie der Neurodermitis eingesetzt werden.

Die Nutzen-Nebenwirkungs-Ratio ist für Ciclosporin (insbesondere aufgrund der bekannten Nephrotoxizität, der hypertensiven Nebenwirkungen, der Erhöhung von Infektionsrisiken und des erhöhten Karzinogeneserisikos bei Langzeittherapie) nach derzeitigem Kenntnisstand ungünstiger als für Dupilumab.

Bei der Behandlung einer Neurodermitis mit Ciclosporin ist die Bestimmung der Ciclosporin-Tal-Blutspiegel nicht notwendig und wird daher nicht empfohlen. Während der Behandlung mit Ciclosporin sollten Schutzimpfungen mit lebend attenuierten Impfstoffen vermieden werden (Fachinformation Ciclosporin dura Weichkapseln, Stand Juli 2019).

Therapieempfehlung	Zustimmung
Der Einsatz von Ciclosporin kann zur kurz- und mittelfristigen Therapie der chronischen, schweren Neurodermitis im Erwachsenenalter erwogen werden.	Starker Konsens
Bei Einsatz von Ciclosporin bei der Indikation Neurodermitis ist das Verhältnis von zu erwartetem Nutzen zu Risiken vor dem Hintergrund therapeutischer Alternativen individuell zu prüfen.	Starker Konsens

Es wird eine Anfangsdosis von 2,5–5 mg/kg KG/Tag in zwei Einzeldosen empfohlen.	Starker Konsens
Es wird eine Induktionstherapie bei Neurodermitis empfohlen, wonach so lange mit einer wirksamen Dosis zwischen 2,5–5 mg/kg KG/Tag behandelt wird, bis eine weitgehende Besserung der Dermatose erreicht worden ist. Anschließend wird empfohlen, die Dosis schrittweise zu reduzieren. Nach Ansprechen kann eine Dosisreduktion auf die individuelle Erhaltungsdosis in zweiwöchigen Abständen (um 0,5–1,0 mg/kg KG/Tag) empfohlen werden.	Starker Konsens
Vor Behandlungsbeginn müssen Untersuchungen vor allem hinsichtlich des Blutdrucks und der Nierenfunktion durchgeführt werden.	Starker Konsens
Bei gutem Ansprechen wird eine Therapieunterbrechung nach 4–6 Monaten empfohlen.	Starker Konsens
Eine Therapie bei schwer verlaufender Neurodermitis kann (bei guter Verträglichkeit) über einen längeren Zeitraum als sechs Monate erwogen werden.	Starker Konsens
Ciclosporin kann auch zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen, die einen therapieresistenten, schweren Verlauf der Neurodermitis zeigen, als Therapieoption erwogen werden ( <i>Off-Label-Use</i> < 16 Jahre).	Starker Konsens
Aufgrund des erhöhten Hautkrebsrisikos soll eine Therapie mit Ciclosporin bei Neurodermitis nicht mit einer Phototherapie kombiniert werden.	Konsens
Während der Einnahme von Ciclosporin wird ein optimaler UV-Lichtschutz empfohlen.	Starker Konsens

### 3.13–3.16 Für die Therapie der Neurodermitis nicht zugelassene antiinflammatorische Medikamente

#### 3.13 Azathioprin

Azathioprin wird in angloamerikanischen Ländern seit vielen Jahren zur Therapie der Neurodermitis im Erwachsenenalter eingesetzt.

#### (Kontrollierte) klinische Studien zur Wirksamkeit

In einer randomisierten kontrollierten klinischen Studie mit einem Crossover-Design wurden 37 Patienten in der Altersgruppe 17 bis 73 Jahre untersucht [34]. Die Abbruch (*Drop-out*)-Rate war mit 16 Patienten hoch, wobei zwölf Patienten während der Behandlungsphase mit Azathioprin und vier während der Behandlung mit Placebo aus der Studie ausgeschieden. Jeder Behandlungszeitraum betrug drei Monate, wobei Azathioprin in einer Dosierung von 2,5 mg/kg KG/Tag eingesetzt wurde. Der Hautscore *Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis* (SASSAD) fiel um 26 % während der Behandlung mit Azathioprin versus 3 % während der Behandlung mit Placebo ( $P < 0,01$ ). Juckreiz, Schlaflosigkeit und Müdigkeit verbesserten sich signifikant während der aktiven Behandlungszeit, nicht jedoch in der Behandlung mit Placebo.

In einer weiteren doppelblinden placebokontrollierten Studie [35] wurden in Parallelgruppen im ambulanten Bereich 63 Patienten mit einer aktiven Neurodermitis untersucht. Azathioprin wurde hier bei 42 Patienten und Placebo bei 21 Patienten über den Zeitraum von zwölf Wochen angewendet. Nach einer Einleitungsphase wurde die Erhaltungsdosis von der Existenz eines Thiopurinmethyltransferase (TPMT)-Polymorphismus abhängig gemacht, der als Schlüsselfaktor die Azathioprin-induzierte Myelotoxizität anzeigen kann. Patienten mit einer normalen TPMT-Aktivität erhielten als Erhaltungsdosis 2,5 mg/kg KG Azathioprin, während Patienten mit einer reduzierten TPMT-Aktivität (heterozygoter Phänotyp) eine Erhaltungsdosis von 1,0 mg/kg KG erhielten. Insgesamt zeigte sich in dieser Studie eine deutliche therapeutische Wirkung von Azathioprin in beiden Patientenuntergruppen (Abnahme der Krankheitsaktivität über zwölf Wochen in der Behandlungsgruppe um 37 % versus 20 % in der Placebogruppe). Keiner der Patienten entwickelte Symptome der Myelotoxizität.

In einer retrospektiven Studie konnte von insgesamt 48 Kindern und Jugendlichen (6–16 Jahre) mit schwerer Neurodermitis bei 28 eine sehr gute Verbesserung und bei 13 eine gute Verbesserung nach drei Monaten Behandlung beobachtet werden, während bei sieben Kindern und Jugendlichen ein geringes beziehungsweise kein Therapieansprechen verzeichnet wurde. Bei keinem der Patienten wurde während der Therapie eine Neutropenie beobachtet. Bei allen Patienten war vor Behandlungsbeginn die TPMT-Aktivität bestimmt worden. Die initiale Therapiedosis lag bei 2 mg/kg KG/Tag, bei 14 Patienten wurde die Dosis aufgrund eines unzureichenden Therapieansprechens im Verlauf auf 3 mg/kg KG/Tag erhöht. Die mittlere Dauer bis zum Eintreten eines Therapieeffekts lag bei vier Wochen [36].

In einem systematischen Übersichtsartikel aus dem Jahr 2011 [37] wurden 43 Publikationen erfasst, die den Effekt von Azathioprin bei Neurodermitis untersuchten. Die

Autoren kommen zum Schluss, dass es einen hohen Evidenzgrad für die Aussage gibt, dass Azathioprin einen moderaten therapeutischen Effekt bei schwerer Neurodermitis hat. Zur Vorhersage der Myelotoxizität durch Azathioprin wird die Bestimmung der Thiopurinmethyltransferase (TPMT)-Aktivität empfohlen.

In einem Fallbericht weisen die Autoren auf eine lebensgefährliche Ausprägung einer Myelotoxizität in Folge einer Behandlung mit Azathioprin bei Neurodermitis bei normaler TPMT-Aktivität hin [38].

Hon et al. werteten retrospektiv 17 Fälle aus, in denen Azathioprin (mittlere Dosis 1,2–3,5 mg/kg KG/Tag) bei Kindern und jungen Erwachsenen (9,3 Jahre bis 22,1 Jahre) mit therapierefraktärer Neurodermitis eingesetzt worden war [39]. Eine signifikante Verbesserung des Hautzustandes war sowohl nach drei als auch nach sechs Monaten zu beobachten. Bei einer Patientin zeigte Azathioprin keinen ausreichenden Therapieerfolg, so dass dieses nach vier Monaten abgesetzt wurde. In dieser Studie zeigten Patientinnen nach sechs Monaten Therapie eine bessere Wirksamkeit.

In einer aktuelleren Untersuchung wurden zwölf Kinder mit schwerer Neurodermitis mit Azathioprin behandelt und prospektiv verfolgt [40]. Die Kinder und Jugendlichen waren zwei bis 18 Jahre alt und hatten eine moderate bis schwere Neurodermitis mit einem SCORAD-Index > 25. Patienten mit einer normalen TPMT-Aktivität wurden mit einer Dosis von 2,5 mg/kg KG/Tag behandelt. Die Therapie führte zur deutlichen klinischen Verbesserung bei elf der zwölf Patienten.

### Azathioprin versus Mycophenolatmofetil

In einer retrospektiven Auswertung von 28 pädiatrischen Patienten mit Neurodermitis aus North Carolina, USA, mit strukturiertem telefonischem Interview nach Behandlung wurden Behandlungseffekte und unerwünschte Arzneimittelwirkungen der Wirkstoffe Azathioprin und Mycophenolatmofetil miteinander verglichen. Insgesamt wurden 28 Patienten mit Azathioprin und zwölf Patienten mit Mycophenolatmofetil behandelt, wobei es in beiden Fällen in über 60 % zu einer deutlichen Verbesserung des Hautzustandes kam. Auch war der Anteil kutaner Infektionen in beiden Behandlungsgruppen gleich groß, während abnormale Laborparameter in der mit Azathioprin behandelten Gruppe häufiger beobachtet wurden [41].

### Azathioprin versus Methotrexat und Ciclosporin

Zur Abschätzung der Wirksamkeit und Verträglichkeit liegen vergleichende Daten aus den Niederlanden zum *drug survival* bei Patienten mit Neurodermitis für Methotrexat, Azathioprin und Ciclosporin vor. Azathioprin (nicht zugelassen) und

Ciclosporin (zugelassen) haben ein schlechteres *drug survival* als Methotrexat (nicht zugelassen) [25, 26].

### Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Sicherheitsprofil

Berth-Jones et al. folgerten, dass Azathioprin eine wirksame und nützliche Substanz zur Behandlung der schweren Neurodermitis bei einer allerdings recht hohen Rate unerwünschter Arzneimittelwirkungen ist [34]. Insbesondere müssen Leukozyten und Leberenzyme während der Behandlung kontrolliert werden. Aus der Liste der unerwünschten Arzneimittelwirkungen ließ sich entnehmen, dass bei der hohen Dosierung insbesondere gastrointestinale Probleme bei 14 Patienten auftraten; eine Leukopenie trat bei zwei Patienten auf und veränderte Leberenzyme bei acht Patienten.

### Zusammenfassende Beurteilung

Azathioprin ist zur Behandlung der schweren Neurodermitis geeignet.

Therapieempfehlung	Zustimmung
Azathioprin kann (Off-Label-Use) zur Therapie der chronischen, schweren Neurodermitis erwogen werden, wenn Dupilumab oder Ciclosporin nicht wirksam oder kontraindiziert sind.	Mehrheitliche Zustimmung*
Die Bestimmung des Enzyms Thiopurinmethyltransferase (TPMT) vor Therapieeinleitung wird empfohlen, um eine Dosisanpassung gegebenenfalls vornehmen zu können, um das Risiko der Knochenmarktoxizität zu verringern. Es wird in Abhängigkeit von der TPMT-Aktivität eine Dosis von 1–3 mg/kg KG/Tag empfohlen.	Konsens
Unabhängig hiervon muss die Azathioprin-Dosis auf ein Viertel der normalen Dosis reduziert werden, wenn Xanthinoxidase-Inhibitoren wie Allopurinol, Oxipurinol oder Thiopurinol gleichzeitig eingesetzt werden.	Starker Konsens
Eine Phototherapie unter Azathioprin wird nicht empfohlen.	Starker Konsens
Unter Einnahme von Azathioprin wird ein optimaler UV-Lichtschutz empfohlen.	Starker Konsens

\*Einige Nicht-Zustimmende bewerteten den Einsatz von Azathioprin (*Off-Label-Use*) als gleichwertig gegenüber Ciclosporin (*In-Label-Use*).

### 3.14 Mycophenolatmofetil

Mycophenolatmofetil (MMF) ist als Immunsuppressivum zur Behandlung einer Nephritis bei systemischen Lupus erythematoses und in der Transplantationsmedizin zugelassen.

#### Kontrollierte klinische Studien zur Wirksamkeit

Es liegen keine randomisierten, kontrollierten, klinischen Studien zum Einsatz von Mycophenolatmofetil bei Neurodermitis vor.

Es wurde eine Reihe von positiven Fallberichten, beziehungsweise positiven klinischen Studien mit offenem Design publiziert:

- ▶ Benez et al. [42]: MMF-Dosis 2 g/Tag Monat 1–5, 1 g/Tag Monat 6–16 bzw. 2 g/Tag für zwölf Monate,
- ▶ Grundmann-Kollmann et al. [43]: MMF-Dosis 2 g/Tag für zwei bzw. vier Wochen,
- ▶ Grundmann-Kollmann et al. [44]: MMF-Dosis 2 × 1 g/Tag Woche 1–4, 2 × 500 mg/Tag Woche 5–8,
- ▶ Hansen et al. [45]: MMF-Dosis 2 × 1 g/Tag für zwölf Wochen,
- ▶ Neuber et al. [46]: MMF-Dosis 1 g/Tag Woche 1, 2 g/Tag Woche 2–12.

Während Mycophenolatmofetil in einer ganzen Reihe von offenen Beobachtungen als effizient für die Neurodermitis im Erwachsenenalter beschrieben worden ist, wurden in einer retrospektiven Analyse aus New York 14 Kinder, die mit Mycophenolatmofetil behandelt worden waren, charakterisiert [47]. Acht dieser Kinder zeigten während der Behandlungszeit eine komplette beziehungsweise mehr als 95%ige Abheilung ekzematöser Hautveränderungen, fünf weitere verbesserten sich deutlich. Die maximalen Effekte traten langsam (im Mittel nach neun Wochen) ein. Bei insgesamt niedrigen Dosierungen (zwischen 30 bis 50 mg/kg KG) traten bei diesen Patienten keine ernstesten unerwünschten Arzneimittelwirkungen auf.

In einer im Jahr 2009 publizierten Fallserie bekamen Erwachsene (n = 10) mit schwerer Neurodermitis 720 mg Mycophenolsäure, eine Weiterentwicklung des Mycophenolatmofetils, das erst im Magen zur aktiven Mycophenolsäure hydrolysiert werden muss, zweimal täglich über die Dauer von sechs Monaten verordnet. Alle Patienten hatten bereits andere orale Immunsuppressiva bekommen, die aufgrund von unerwünschten Arzneimittelwirkungen oder Nichtwirksamkeit abgesetzt worden waren. Die Substanz erwies sich als wirksam im Hinblick auf die Reduktion des Ekzemscores und der Besserung von In-vitro-Parametern, die eine allergische Entzündung anzeigen. Allerdings ergab sich während der sechsmonatigen Behandlungszeit keine Reduktion

im Verbrauch topischer Glukokortikosteroide. Kein Patient brach die klinische Studie ab und es kam zu keinen relevanten unerwünschten Arzneimittelwirkungen [48].

In einer Untersucher-verblindeten, randomisierten kontrollierten Studie wurde Mycophenolatmofetil (*enteric-coated mycophenolate sodium*, EC-MPS) bei fünfundfünfzig erwachsenen Patienten mit schwerer Neurodermitis mit Ciclosporin verglichen [23]. Nach einer sechswöchigen Initialbehandlungsphase mit Ciclosporin (5 mg/kg KG) erhielten die Patienten entweder Ciclosporin (3 mg/kg KG) oder EC-MPS (1440 mg) über eine Erhaltungsphase von 30 Wochen. Es folgte dann eine zwölfwöchige Nachbeobachtungsphase. Beide Substanzen waren in der Erhaltungsphase gleich effektiv, wobei eine klinische Verbesserung unter EC-MPS vergleichsweise später eintrat. Nach Beendigung der Behandlung hielt der Therapieeffekt von EC-MPS länger an [23].

#### Weitere Studiendaten

Mycophenolsäurespiegel im Blut variieren deutlich. Niedrige Blutspiegel und eine erhöhte Enzymaktivität korrelieren mit dem Vorhandensein von UGT1A9-Polymorphismen. In einer retrospektiven Studie aus Utrecht wurden 65 erwachsene Patienten mit Neurodermitis, die mit Mycophenolsäure behandelt worden waren, als Ansprecher (*Responder*) oder Nicht-Ansprecher (*Nonresponder*) in Bezug auf die Therapie mit Mycophenolsäure klassifiziert [49]. UGT1A9-Polymorphismen wurden mittels PCR bestimmt. Bei „*Nonrespondern*“ wurde ein signifikant höherer Anteil von Patienten mit UGT1A9-Polymorphismen identifiziert. Umgekehrt waren 86 % aller Patienten mit einem UGT1A9-Polymorphismus *Nonresponder*. In einer binären logistischen Regressionsanalyse wurden Odds-Ratios von 8,65 (95 %-Konfidenzintervall [KI] 0,93–80,17) für das Risiko „*Nonresponder* auf Mycophenolsäure“ errechnet.

#### Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Sicherheitsprofil

Sowohl für Mycophenolsäure als auch für Mycophenolatmofetil wurde in Rote-Hand-Briefen darauf hingewiesen, dass die Substanzen beim Menschen stark teratogen wirken und bei Exposition in der Schwangerschaft die Raten an Fehlgeburten und kongenitalen Missbildungen erhöhen. Die Substanz ist bei Frauen im gebärfähigen Alter kontraindiziert, die keine hochwirksame Verhütungsmethode verwenden. Sie soll bei Frauen im gebärfähigen Alter ohne Vorlage des Ergebnisses eines Schwangerschaftstests nicht begonnen werden, um eine unbeabsichtigte Anwendung während der Schwangerschaft auszuschließen, und sie soll von stillenden Müttern nicht angewendet werden. Eine zuverlässige Kontrazeption soll nicht nur während der Behandlung, sondern auch für sechs Wochen nach Beendigung der Behandlung angewendet



werden. Sexuell aktiven Männern wird als Vorsichtsmaßnahme empfohlen, während der Behandlung und für mindestens 90 Tage nach Beendigung der Behandlung Kondome zu benutzen. Es wird für Partnerinnen von männlichen Patienten, die mit der Substanz behandelt werden, empfohlen, während der Behandlung und noch insgesamt 90 Tage nach der letzten Dosis eine hochwirksame Verhütungsmethode anzuwenden.

Bei MMF-Einnahme stehen Beschwerden im Magen-Darm-Bereich, das heißt Übelkeit oder Durchfälle, im Vordergrund. Außerdem kann die Zahl der Leukozyten sowie der Thrombozyten absinken. Gerade die unerwünschten Arzneimittelwirkungen im Magen-Darm-Bereich treten aber vor allem bei Behandlungsbeginn auf und sistieren in vielen Fällen im Verlauf.

### Zusammenfassende Beurteilung

Positive klinische Fallberichte beziehungsweise positive klinische Studien mit offenem Design sprechen für eine mögliche Wirksamkeit von MMF bei Neurodermitis.

Ähnlich wie Methotrexat ist auch Mycophenolatmofetil eine Therapiealternative im *Off-Label*-Bereich bei schwerer Neurodermitis.

Therapieempfehlung	Zustimmung
Im Einzelfall kann Mycophenolatmofetil ( <i>Off-Label-Use</i> ) zur Therapie der chronischen, schweren Neurodermitis, insbesondere zur Erhaltungstherapie, erwogen werden.	Konsens
Mycophenolatmofetil ist kontraindiziert bei Frauen und Männern mit aktuellem Kinderwunsch. Bezüglich notwendiger Verhütungsmaßnahmen auch über 90 Tage nach Beendigung der Therapie hinaus wird auf die Empfehlungen der Fachinformation hingewiesen.	Starker Konsens

## 3.15 Methotrexat

Das Immunsuppressivum Methotrexat (MTX) wird häufig zur Behandlung der Psoriasis eingesetzt, zur Therapie der Neurodermitis ist es nicht etabliert.

### (Kontrollierte) klinische Studien zur Wirksamkeit

#### Methotrexat bei Erwachsenen

Weatherhead et al. untersuchten in einer offenen Studie zwölf erwachsene Patienten über eine Periode von 24 Wochen mit ansteigender Dosierung von MTX, beginnend mit 10 mg pro

Woche und wöchentlicher Steigerung von 2,5 mg bis zur klinischen Wirksamkeit [50]. Nach 24 Wochen kam es zu einer 52%igen Besserung der Hautscores (SASSAD). Die mediane Dosis betrug 15 mg MTX/Woche. Neun Patienten hatten eine bleibende Besserung auch noch zwölf Wochen nach Beendigung der Therapie.

In einer offenen Studie im Jahr 2008 wurde erstmals die Effizienz von Methotrexat aus einer Fallserie publiziert. In einer Folgeuntersuchung aus Israel wurden neun Patienten mit Manifestation der Neurodermitis oder „idiopathischem Ekzem“ mit Methotrexat 10–20 mg oral einmal wöchentlich behandelt [51]. Bereits nach drei bis sieben Tagen wurde bei allen Patienten eine Besserung des Hautzustandes beobachtet. Sechs der neun Patienten hatten eine komplette Remission nach drei Monaten Behandlungszeit, die anderen drei Patienten zeigten eine deutliche Verbesserung.

In einer retrospektiven Analyse wurden Daten von 20 erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Neurodermitis, welche kein Therapieansprechen auf topische Glukokortikosteroide, Antihistaminika und „*Second-Line*-Behandlungen“ gezeigt hatten, mit Methotrexat 10–25 mg oral oder intramuskulär (mit Folsäure 5 mg 1 x Woche) wöchentlich über 8–12 Wochen behandelt [52]. Nach zwei Wochen bis drei Monaten zeigte sich bei 16 von 20 Patienten eine Besserung des Hautzustandes (SCORAD) und der Lebensqualität (DLQI), wobei drei von fünf Patienten, die erhöhte Leberenzyme unter der Therapie zeigten, diese beenden mussten. Ein Patient entwickelte außerdem eine periphere Neuropathie, die sich nach Absetzen der Therapie zurückbildete.

#### Methotrexat bei Kindern

In einer retrospektiven Analyse wurden 47 Verläufe von MTX-Behandlungen bei irischen Kindern mit Neurodermitis untersucht [53]. Nach einer Testdosis von einmalig 5 mg wurden die Kinder hier mit 0,3–0,5 mg/kg KG einmal pro Woche behandelt. Nur Kinder, die mindestens drei Monate mit MTX behandelt wurden, wurden wegen des langsamen Wirkungsbegins in die Auswertung aufgenommen. Der globale Hautscore IGA sank unter Behandlung mit MTX von 4,25 auf 2,8 Punkte nach 3–5-monatiger Behandlungsdauer und weiterhin auf 1,9 Punkte bei Patienten, die länger als 10 Monate behandelt wurden. Auch Indikatoren der Lebensqualität verbesserten sich deutlich zusammen mit dem Hautscore. Die Behandlung wurde gut vertragen, so dass die Autoren schlussfolgern, dass MTX eine effektive und sichere Behandlungsmethode bei schwer betroffenen Kindern mit AD darstellt.

#### Methotrexat versus Azathioprin

Zweiundvierzig erwachsene Patienten mit schwerer Neurodermitis wurden randomisiert und über zwölf Wochen

entweder mit Methotrexat (10–22,5 mg/Woche) oder mit Azathioprin (1,5–2,5 mg/kg KG/Tag) behandelt und dann über weitere zwölf Wochen nachbeobachtet. Die Untersucher waren bei Erstellung des Hautscores verblindet. Die klinischen Effekte waren vergleichbar: Nach zwölf Wochen hatte sich der Hautscore unter Methotrexat um durchschnittlich 42 % und unter Azathioprin um 39 % gebessert. Die Rate unerwünschter Arzneimittelwirkungen unterschied sich ebenfalls nicht [54].

Zur Abschätzung der Wirksamkeit und Verträglichkeit liegen vergleichende Daten aus den Niederlanden zum *drug survival* bei Patienten mit Neurodermitis für Methotrexat, Azathioprin und Ciclosporin vor. Methotrexat (nicht zugelassen) hat ein besseres *drug survival* als Ciclosporin (zugelassen) oder Azathioprin (nicht zugelassen) [25, 26].

### Zusammenfassende Beurteilung

Eine offene klinische Studie spricht für eine mögliche Wirksamkeit von MTX bei Neurodermitis. Bezüglich der Kontraindikationen (insbesondere Schwangerschaft; Kinderwunsch (auch bei Männern), Nieren- und Leberschädigungen) wird auf die aktuelle Fachinformation verwiesen.

Therapieempfehlung	Zustimmung
Der Einsatz von Methotrexat (Off-Label-Use) kann zur langfristigen Therapie der chronischen, schweren Neurodermitis erwogen werden.	Starker Konsens

### 3.16 Alitretinoin

Alitretinoin ist zur Behandlung von chronischen Handekzemen zugelassen und wirkt bei hyperkeratotischen Formen besonders gut. In einer Fallserie wurden sechs erwachsene Patienten mit Neurodermitis mit 30 mg Alitretinoin über zwölf Wochen zusätzlich zur topischen Therapie mit Prednicarbat, Mometason oder Tacrolimus behandelt, die alleine zuvor nicht ausreichend gewirkt hatte [55]. Die Behandlung führte sowohl zur deutlichen Besserung der palmaren als auch der extrapalmaren Läsionen bei den Patienten. Die Hautscores verbesserten sich insgesamt um > 50 %, keiner der Patienten klagte über Hauttrockenheit. Drei der sechs Patienten entwickelten Kopfschmerzen. Alitretinoin war in dieser offenen Fallserie von sechs Patienten mit Neurodermitis gut verträglich. Der Einsatz bei atopischem Handekzem ist aufgrund der zuvor durchgeführten kontrollierten Studien, aber auch aufgrund dieser Beobachtung möglich. Kontrollierte Studien sind allerdings notwendig, um einen Placeboeffekt hinsichtlich der Besserung des extrapalmaren Hautzustands sicher auszuschließen.

Therapieempfehlung	Zustimmung
Die Therapie des Handekzems mit Alitretinoin (Off-Label-Use) im Rahmen der zugelassenen Indikation kann auch dann erwogen werden, wenn gleichzeitig eine Neurodermitis vorliegt.	Starker Konsens
Bei Vorliegen eines atopischen Handekzems kann Alitretinoin als Systemtherapie erwogen werden.	Starker Konsens

## 3.17 Verfügbare Biologika ohne Zulassung zur Therapie bei Neurodermitis

### Monoklonale Anti-IgE-Antikörper

Anti-IgE (Omalizumab) ist zur Behandlung des allergischen Asthma bronchiale und bei schwerer Urtikaria zugelassen.

### Kontrollierte klinische Studien zur Wirksamkeit

Krathen et al. (2005) therapierten drei Patienten über den Zeitraum von vier Monaten mit Omalizumab. In dieser Fallserie wurde kein Effekt auf die Neurodermitis beobachtet [56].

Vigo et al. (2006) beobachteten in einer Fallserie von fünf Patienten zum Teil deutliche klinische Effekte auf die Neurodermitis [57].

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist es unklar, ob der therapeutische Effekt in der letztgenannten Fallserie mit dem insgesamt etwas niedrigerem Gesamt-IgE in Verbindung steht. In beiden Studien lag die Dosis von Omalizumab deutlich unterhalb der empfohlenen Dosis beim allergischen Asthma bronchiale. Die Gesamt-IgE-Konzentration im Serum lag bei den untersuchten Patienten mit Neurodermitis so hoch, dass eine dosisadaptierte Verwendung von Omalizumab nicht möglich war.

Belloni et al. publizierten für den Anti-IgE-Antikörper Omalizumab eine weitere Fallserie von elf Patienten [58]. Etwa die Hälfte besserte sich zum Teil sehr deutlich unter der (im Bezug auf die Dosisempfehlung beim allergischen Asthma bronchiale unterdosierten) Therapie mit dem Antikörper. Prädiktive Parameter für das mögliche Ansprechen von Patienten mit Neurodermitis auf Omalizumab konnten nicht herausgearbeitet werden.

In einer aus Wien publizierten kontrollierten Studie wurde Omalizumab oder Placebo über 16 Wochen bei 20 Patienten mit extrinsischer Form einer Neurodermitis eingesetzt [59]. Immunologische Parameter zeigten, dass Omalizumab Effekte auf IgE-Rezeptoren in Blut und Haut hat. Klinisch führte die Applikation des Antikörpers dagegen nicht zur Besserung des Ekzem-Scores, sondern nur zu vereinzelten Verbesserungen von Atopie-Patchtest-Reaktionen. Die Autoren schlussfolgern

vorsichtig, dass therapeutische Effekte eventuell bei verzögert einsetzenden Reaktionen möglich sind.

In einer Fallserie wurden vier Patienten mit Omalizumab in Kombination mit intravenösen Immunglobulinen (IVIg) behandelt. Es wurden 300 mg Omalizumab s.c. zusammen mit 10 g IVIg i.v. appliziert. Bereits nach sechs Wochen hatte sich der Hautzustand bei drei der vier Patienten um mehr als 50 % verbessert [60].

### Zusammenfassende Beurteilung

Die Wirksamkeit von Omalizumab auf die Neurodermitis ist nicht gesichert; positive Effekte wurden kasuistisch berichtet.

Therapieempfehlung	Zustimmung
Die Therapie der Neurodermitis mit Omalizumab wird nicht empfohlen.	Starker Konsens

### Ustekinumab

Ustekinumab ist für die Therapie der Psoriasis, Psoriasisarthritis und chronisch entzündliche Darmerkrankungen zugelassen. „Ustekinumab wird zur Induktionstherapie bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris empfohlen, wenn andere Therapieformen keinen ausreichenden Therapieerfolg gezeigt haben, unverträglich oder kontraindiziert sind“ [61].

Eyerich et al. untersuchten drei Patienten, bei denen die beiden Hautkrankheiten Neurodermitis und Psoriasis gleichermaßen diagnostiziert worden waren [62]. Die Behandlung von psoriasiformen Hautveränderungen mit einem TNF $\alpha$ -Hemmer führte zur Abheilung der psoriasiformen Läsionen mit gleichzeitiger Exazerbation von ekzematösen Hautveränderungen. Der Anti-IL-12/IL-23-Antikörper Ustekinumab führte dagegen zur Besserung sowohl von psoriasiformen als auch von ekzematösen Hautveränderungen.

Aus einer Fallserie wurden außerdem Daten aus Irland mit zehn Patienten mit schwerer Neurodermitis publiziert, von denen vier Patienten komplett oder nahezu komplett unter Therapie abheilten [63].

In einer größeren placebokontrollierten japanischen Studie wurden insgesamt 79 erwachsene Patienten mit Neurodermitis in drei Gruppen randomisiert (Ustekinumab 45 mg, 90 mg oder Placebo) [64]. Die Veränderungen im Hautscore EASI nach zwölf Wochen stellten das primäre Studienziel dar. In den drei Behandlungsarmen kam es im Mittel zur Reduktion des Hautscores zwischen 37,5 % und 39,8 % ohne signifikante Unterschiede zwischen Behandlungs- und Placebogruppe. Auch andere Studienparameter wie Juckreizreduktion, Veränderung der Lebensqualität und Veränderungen eines globalen Untersuchungsscores unterschieden sich nach zwölf Wochen nicht signifikant.

In einer US-amerikanischen Phase-II-Studie wurden 33 Patienten mit moderater bis schwerer Neurodermitis entwe-

der mit Ustekinumab oder mit Placebo behandelt [65]. Nach 16 Wochen fand ein Tausch (Crossover) der Behandlungsmodalitäten statt, die letzte Behandlung erfolgte nach 20 Wochen. Eine topische Therapie mit Glukokortikosteroiden war erlaubt. Der Anteil von Patienten in der Behandlungsgruppe, die eine Verringerung des SCORAD um 50 % nach 12, 16 und 20 Wochen erreichten, war im Vergleich zu Placebo in dieser Studie höher. Allerdings war die Differenz zwischen den Gruppen nicht statistisch signifikant. Die begleitend bestimmten Profile der Entzündungsmuster wiesen auf einen deutlichen therapeutischen Effekt der Behandlung mit Ustekinumab auf Th17-, aber auch auf Th2-Zytokine hin. Es wurden keine klinisch relevanten Nebenwirkungen dokumentiert.

Therapieempfehlung	Zustimmung
Die Therapie der Neurodermitis als alleinige Indikation für eine Behandlung mit Ustekinumab wird nicht empfohlen. Bei gleichzeitigem Vorliegen einer Psoriasis, Psoriasisarthritis, rheumatoiden Arthritis oder chronisch entzündlicher Darmerkrankung kann die Therapie mit Ustekinumab erwogen werden.	Starker Konsens

### Weitere Biologika

Aufgrund von positiven Fallberichten bestehen limitierte Erfahrungen für den Einsatz von Rituximab und Tocilizumab bei Neurodermitis.

### Rituximab

In einer Pilotstudie mit sechs Patienten führten zwei intravenöse Applikationen mit Rituximab im Abstand von zwei Wochen zu einer deutlichen Verbesserung der Neurodermitis [66]. Allerdings war der Hautscore vor Beginn der Therapie mit 30 (von 107) SCORAD-Punkten bei den Patienten im Mittel nicht sehr hoch, so dass abzuwarten bleibt, ob die Behandlung auch bei schwerer Neurodermitis effektiv ist. Auch stellten die geringe Patientenzahl und fehlende Placebokontrollen Einschränkungen der Aussagekraft dieser Studie dar. In einer Kasuistik aus dem Jahr 2010 wurde eine schwer betroffene Patientin mit Neurodermitis mit diesem Antikörper erfolgreich behandelt [67]: Bereits nach der ersten Infusion reduzierte sich der Befall der Körperoberfläche von 80 % auf 5 % und sie erlebte keine erneuten Schübe ihrer Erkrankung. Allerdings wurde vor der zweiten geplanten Infusion, das heißt 14 Tage nach der ersten Infusion, eine Schwangerschaft festgestellt. Sechsenddreißig Wochen nach einer unkomplizierten Schwangerschaft wurden Zwillinge *via* Sectio caesarea geboren. Die beiden Jungen waren zum Zeitpunkt der Publikation acht Monate alt und wiesen keine Erkrankungen auf.

## Tocilizumab

Der Anti-IL-6-Rezeptor-Antagonist Tocilizumab ist in Kombination mit Methotrexat für die Behandlung erwachsener Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis als Drittlinien (*Third-Line*)-Therapie zugelassen.

Tocilizumab wurde in einer Dosierung von 8 mg/kg KG einmal pro Monat erfolgreich bei drei Patienten mit schwerer, therapierefraktärer Neurodermitis eingesetzt [68]. Der Hautscore verbesserte sich bei zwei Patienten um mehr als 80 % und einem Patienten um 51 % innerhalb von drei bis sechs Monaten. Allerdings entwickelten zwei der drei Patienten eine bakterielle Superinfektion.

Therapieempfehlung	Zustimmung
Die Therapie der Neurodermitis mit Rituximab und Tocilizumab wird nicht empfohlen.	Starker Konsens

## 3.18 Apremilast

Ein topischer Phosphodiesterase (PDE)4-Inhibitor steht in den USA, nicht jedoch in Europa zur Therapie der Neurodermitis zur Verfügung. Daher werden hier Daten zur systemischen Anwendung des PDE4-Inhibitors (mit Zulassung zur Behandlung bei Psoriasis und einer Psoriasisarthritis) bei Neurodermitis zusammengefasst.

Aus einer Fallserie wurden Daten von vier Patienten, die bei chronischer schwerer Neurodermitis mit dem für die Psoriasis zugelassenen PDE4-Inhibitor Apremilast systemisch behandelt wurden, sowie ein fünfter atopischer Patient mit schwerem mit Hand- und Fußekzem veröffentlicht [70]. Die Patienten mit AD hatten zuvor bereits andere Systemtherapeutika verabreicht bekommen. Apremilast wurde gemäß der Empfehlung bei Psoriasis dosiert, innerhalb der ersten zwei bis vier Wochen berichteten alle Patienten über eine deutliche Verbesserung von Rötung, Schuppung und Trockenheit im Bereich der Hautläsionen. Auch der assoziierte Pruritus verbesserte sich und die vom Behandler bestimmten Hautscores reduzierten sich um circa 75 %. Der fünfte Patient mit Hand- und Fußekzem zeigte den größten Heilungserfolg (das heißt Abheilung der Hautläsionen um circa 90 %).

Zum Einsatz im Kindesalter wurde eine Kasuistik eines achtjährigen Jungen veröffentlicht [71]. Hier lag der Gesamt-IgE-Wert bei 11 769 U/ml, der relative Anteil der Eosinophilen betrug 8 %. Es waren Vortherapien mit topischen Glukokortikosteroiden, topischen Calcineurininhibitoren, systemischen Glukokortikosteroiden und Mycophenolatmofetil durchgeführt worden, ohne dass es zu einer befriedigenden Besserung der Hauterkrankung gekommen war. Auch eine Therapie mit Omalizumab, das wegen eines gleichzeitig bestehenden schweren Asthma bronchiale eingesetzt wurde, hatte nicht zur

weiteren Verbesserung der Hauterkrankung geführt. Apremilast wurde in einer Dosierung von 30 mg/Tag eingesetzt. Die Substanz führte zu einer raschen und deutlichen Besserung des Juckreizes innerhalb von zwei Wochen und einer Verbesserung der entzündlichen Hautveränderungen am Stamm.

In einer weiteren Studie wurde der Einsatz von Apremilast im Vergleich zu Placebo bei Neurodermitis prospektiv getestet (<https://clinicaltrials.gov>), die Daten wurden bislang nicht publiziert.

Therapieempfehlung	Zustimmung
Die Therapie der Neurodermitis mit Apremilast wird nicht empfohlen.	Starker Konsens

## Anmerkungen

In diese aktualisierte Fassung der Leitlinie vom August 2020 wurden Teile der Version aus dem Jahr 2008 [1, 69] übernommen. Die Entwicklungen zur Systemtherapie bei Neurodermitis nehmen aktuell einen rasanten Verlauf. Substanzen, für die nach Konsentierung dieses Leitlinienkapitels eine Zulassung für die Indikation Neurodermitis erfolgt, werden bei einer erneuten Aktualisierung berücksichtigt werden. Neuere Passagen zu Umfang, Konzept, Fallzahlen und Ergebnissen publizierter klinischer Studien wurden teilweise aus verschriftlichten Vortragspräsentationen übernommen (Werfel, Tagungshandbücher *Derma Update* 2009–2019).

Open Access Veröffentlichung ermöglicht und organisiert durch Projekt DEAL.

## Interessenkonflikt

Eine Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte findet in der auf der Internetseite der Arbeitsgemeinschaft medizinisch-wissenschaftlicher Fachgesellschaften ([www.awmf.org](http://www.awmf.org)) veröffentlichten Fassung.

## Korrespondenzanschrift

Prof. Dr. med. Thomas Werfel  
 Abteilung Immundermatologie und experimentelle Allergologie  
 Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie  
 Carl-Neuberg-Straße 1  
 30625 Hannover  
 E-Mail: [werfel.thomas@mh-hannover.de](mailto:werfel.thomas@mh-hannover.de)

## Literatur

- 1 Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W et al. Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2016; 14: e1–e75.
- 2 Werfel T, Aberer W, Ahrens F et al. S2k Leitlinie Neurodermitis. AWMF online: AWMF Leitlinienregister Nr. 013/027. 2015.

- 3 Augustin M, Werfel T, von Kiedrowski R. Checkliste: Indikationsstellung zur Systemtherapie der Neurodermitis bei Erwachsenen. 2018. Available from: <https://www.teledermatologikum.de/wp-content/uploads/AtopiTool-Checkliste-AM-Therapie-Neurodermitis.pdf>, 2018 [Last accessed September 16, 2020].
- 4 Fachinformation Dupixent 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Oktober 2019.
- 5 Fachinformation Dupixent 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Oktober 2019.
- 6 Thaci D, Simpson EL, Beck LA 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 (London, England)*. 2016; 387: 40–52.
- 7 Simpson EL, Gadkari A, Worm M 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* 2016; 75: 506–15.
- 8 Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E et al. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2016; 375(24): 2335–48.
- 9 Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389: 2287–303.
- 10 Tsianakas A, Luger TA, Radin A. Dupilumab treatment improves quality of life in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Br J Dermatol* 2018; 178: 406–14.
- 11 de Bruin-Weller M, Thaci D, Smith CH 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 CAFE). *Br J Dermatol* 2018; 178: 1083–101.
- 12 Wohlrab J, Werfel T, Wollenberg A. Pathomechanism of dupilumab-associated inflammatory eye symptoms. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019; 33(11): e435–6.
- 13 Wohlrab J, Wollenberg A, Reimann H et al. [Interdisciplinary recommendations for action in dupilumab-related inflammatory eye diseases]. *Hautarzt* 2019; 70: 64–7.
- 14 McGhee CN, Watson DG, Midgley JM et al. Penetration of synthetic corticosteroids into human aqueous humour. *Eye (Lond)* 1990; 4 (Pt 3): 526–30.
- 15 Wollenberg A, Ariens L, Thurau S et al. Conjunctivitis occurring in atopic dermatitis patients treated with dupilumab-clinical characteristics and treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6: 1778–80 e1.
- 16 Fleming P, Drucker AM. Risk of infection in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78: 62–69 e1.
- 17 Fachinformation: Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Sanofi, 2019.
- 18 Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC et al. Efficacy and safety of dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate to severe atopic dermatitis: a phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Dermatol* 2020; 156(1): 44–56.
- 19 Cork MJ, Thaci D, Eichenfield LF et al. Dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate-to-severe atopic dermatitis: results from a phase IIa open-label trial and subsequent phase III open-label extension. *Br J Dermatol* 2020; 182: 85–96.
- 20 Blauvelt A, Simpson EL, Tying SK et al. Dupilumab does not affect correlates of vaccine-induced immunity: A randomized, placebo-controlled trial in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80: 158–67 e1.
- 21 Mrowietz U, Klein CE, Reich K et al. Cyclosporine therapy in dermatology. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009; 7: 474–9.
- 22 Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess* 2000; 4: 1–191.
- 23 Haeck IM, Knol MJ, ten Berge O et al. Enteric-coated mycophenolate sodium versus ciclosporin A as long-term treatment in adult patients with severe atopic dermatitis: A randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64: 1074–84.
- 24 El-Khalawany MA, Hassan H, Shaaban D et al. Methotrexate versus ciclosporine in the treatment of severe atopic dermatitis in children: a multicenter experience from Egypt. *Eur J Pediatr* 2013; 172: 351–6.
- 25 Gerbens LAA, Hamann SAS, Brouwer MWD et al. Methotrexate and azathioprine for severe atopic dermatitis: a 5-year follow-up study of a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2018; 178: 1288–96.
- 26 van der Schaft J, Politiek K, van den Reek J et al. Drug survival for ciclosporin A in a long-term daily practice cohort of adult patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2015; 172: 1621–7.
- 27 Schmitt J, Schakel K, Folster-Holst R et al. Prednisolone vs. ciclosporin for severe adult eczema. An investigator-initiated double-blind placebo-controlled multicentre trial. *Br J Dermatol* 2010; 162: 661–8.
- 28 Czech W, Brautigam M, Weidinger G et al. A body-weight-independent dosing regimen of ciclosporine microemulsion is effective in severe atopic dermatitis and improves the quality of life. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 653–9.
- 29 Harper JL, Ahmed I, Barclay G et al. Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy. *Br J Dermatol* 2000; 142: 52–8.
- 30 Haw S, Shin MK, Haw CR. The efficacy and safety of long-term oral ciclosporine treatment for patients with atopic dermatitis. *Ann Dermatol* 2010; 22: 9–15.
- 31 Granlund H, Erkkö P, Remitz A et al. Comparison of ciclosporin and UVAB phototherapy for intermittent one-year treatment of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2001; 81: 22–7.
- 32 Zurbriggen B, Wuthrich B, Cachelin AB et al. Comparison of two formulations of ciclosporin A in the treatment of severe atopic dermatitis – A double-blind, single-centre, cross-over pilot study. *Dermatology* 1999; 198: 56–60.
- 33 Kim SW, Park YW, Kwon IH, Kim KH. Cyclosporin treatment of atopic dermatitis: is it really associated with infectious diseases? *Ann Dermatol* 2010; 22: 170–2.
- 34 Berth-Jones J, Takwale A, Tan E et al. Azathioprine in severe adult atopic dermatitis: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Br J Dermatol* 2002; 147: 324–30.
- 35 Meggitt SJ, Gray JC, Reynolds NJ. Azathioprine dosed by thiopurine methyltransferase activity for moderate-to-severe



- atopic eczema: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 839–46.
- 36 Murphy LA, Atherton D. A retrospective evaluation of azathioprine in severe childhood atopic eczema, using thiopurine methyltransferase levels to exclude patients at high risk of myelosuppression. *Br J Dermatol* 2002; 147: 308–15.
- 37 Schram ME, Borgonjen RJ, Bik C et al. Off-label use of azathioprine in dermatology a systematic review. *Arch Dermatol* 2011; 147: 474–88.
- 38 Wee JS, Marinaki A, Smith CH. Lesson of the week life threatening myelotoxicity secondary to azathioprine in a patient with atopic eczema and normal thiopurine methyltransferase activity. *BMJ* 2011; 342.
- 39 Hon KLE, Ching GKW, Leung TF et al. Efficacy and tolerability at 3 and 6 months following use of azathioprine for recalcitrant atopic dermatitis in children and young adults. *J Dermatolog Treat* 2009; 20: 141–5.
- 40 Caufield M, Tom WL. Oral azathioprine for recalcitrant pediatric atopic dermatitis: Clinical response and thiopurine monitoring. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68: 29–35.
- 41 Waxweiler WT, Agans R, Morrell DS. Systemic treatment of pediatric atopic dermatitis with azathioprine and mycophenolate mofetil. *Pediatr Dermatol* 2011; 28: 689–94.
- 42 Benez A, Fierlbeck G. Successful long-term treatment of severe atopic dermatitis with mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol* 2001; 144: 638–9.
- 43 Grundmann-Kollmann M, Korting HC, Behrens S et al. Successful treatment of severe refractory atopic dermatitis with mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol* 1999; 141: 175–6.
- 44 Grundmann-Kollmann M, Kaufmann R, Zollner TM. Treatment of atopic dermatitis with mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol* 2001; 145: 351–2.
- 45 Hansen ER, Buus S, Deleuran M, Andersen KE. Treatment of atopic dermatitis with mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol* 2000; 143: 1324–6.
- 46 Neuber K, Schwartz I, Itschert G, Dieck AT. Treatment of atopic eczema with oral mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol* 2000; 143: 385–91.
- 47 Heller M, Shin HT, Orlow SJ, Schaffer JV. Mycophenolate mofetil for severe childhood atopic dermatitis: experience in 14 patients. *Br J Dermatol* 2007; 157: 127–32.
- 48 van Velsen SGA, Haeck IM, Bruijnzeel-Koomen C, de Bruin-Weller MS. First experience with enteric-coated mycophenolate sodium (Myfortic®) in severe recalcitrant adult atopic dermatitis: an open label study. *Br J Dermatol* 2009; 160: 687–91.
- 49 Thijs JL, Van Der Geest BAM, Van Der Schaft J et al. Predicting therapy response to mycophenolic acid using UGT1A9 genotyping: towards personalized medicine in atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat* 2017; 28: 242–5.
- 50 Weatherhead SC, Wahie S, Reynolds NJ, Meggitt SJ. An open-label, dose-ranging study of methotrexate for moderate-to-severe adult atopic eczema. *Br J Dermatol* 2007; 156: 346–51.
- 51 Zoller L, Ramon M, Bergman R. Low dose methotrexate therapy is effective in late-onset atopic dermatitis and idiopathic eczema. *Isr Med Assoc J* 2008; 10: 413–4.
- 52 Lyakhovitsky A, Barzilai A, Heyman R et al. Low-dose methotrexate treatment for moderate-to-severe atopic dermatitis in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 43–9.
- 53 Dvorakova V, O'Regan GM, Irvine AD. Methotrexate for severe childhood atopic dermatitis: clinical experience in a tertiary center. *Pediatr Dermatol* 2017; 34: 528–34.
- 54 Schram ME, Roekevisch E, Leeflang MMG et al. A randomized trial of methotrexate versus azathioprine for severe atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 353–9.
- 55 Grahovac M, Molin S, Prinz JC et al. Treatment of atopic eczema with oral alitretinoin. *Br J Dermatol* 2010; 162: 217–8.
- 56 Krathen RA, Hsu S. Failure of omalizumab for treatment of severe adult atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 338–40.
- 57 Vigo PC, Girgis KR, Pfuetze BL et al. Efficacy of anti-IgE therapy in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 168–70.
- 58 Belloni B, Ziai M, Lim A et al. Low-dose anti-IgE therapy in patients with atopic eczema with high serum IgE levels. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1223–5.
- 59 Heil PM, Maurer D, Klein B et al. Omalizumab therapy in atopic dermatitis: depletion of IgE does not improve the clinical course – a randomized, placebo-controlled and double blind pilot study. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010; 8: 990–8.
- 60 Toledo F, Silvestre JF, Munoz C. Combined therapy with low-dose omalizumab and intravenous immunoglobulin for severe atopic dermatitis. Report of four cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 1325–7.
- 61 Nast A, Amelunxen L, Augustin M et al. S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris Update – Kurzfassung Teil 1 – Systemische Therapie. *J Dtsch Dermatol Ges* 2018; 16: 645–70.
- 62 Eyerich S, Onken AT, Weidinger S et al. Mutual antagonism of T cells causing psoriasis and atopic eczema. *N Engl J Med*. 2011; 365: 231–8.
- 63 Nic Dhonncha E, Clowry J, Dunphy M et al. Treatment of severe atopic dermatitis with ustekinumab: a case series of 10 patients. *Br J Dermatol* 2017; 177: 1752–3.
- 64 Saeki H, Kabashima K, Tokura Y et al. Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with severe atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study. *Br J Dermatol* 2017; 177: 419–27.
- 65 Khattri S, Brunner PM, Garcet S et al. Efficacy and safety of ustekinumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Exp Dermatol* 2017; 26: 28–35.
- 66 Simon D, Hosli S, Kostylina G et al. Anti-CD20 (rituximab) treatment improves atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 122–8.
- 67 Ponte P, Lopes MJP. Apparent safe use of single dose rituximab for recalcitrant atopic dermatitis in the first trimester of a twin pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63: 355–6.
- 68 Navarini AA, French LE, Hofbauer GFL. Interrupting IL-6-receptor signaling improves atopic dermatitis but associates with bacterial superinfection. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 1128–30.
- 69 Werfel T, Aberer W, Augustin M et al. Leitlinie Neurodermitis. AWMF online: AWMF Leitlinienregister Nr. 013/027, 2008: S2.
- 70 Abrouk M, Farahnik B, Zhu TH et al. Apremilast treatment of atopic dermatitis and other chronic eczematous dermatoses. *J Am Acad Dermatol* 2017; 77: 177–80.
- 71 Saporito RC, Cohen DJ. Apremilast Use for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis in Pediatric Patients. *Case Rep Dermatol* 2016; 8: 179–84.