

Aus der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie
der Medizinischen Fakultät Mannheim
(Direktor: Prof. Dr. med. S. Goerd)

Drug Survival Raten von Systemtherapien bei Atopischer Dermatitis

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität
zu
Heidelberg

vorgelegt von
Jehane Pino López

aus
Fontenay-sous-Bois
2022

Dekan: Prof. Dr. med. S. Goerd
Referentin: Priv.-Doz. Dr. med. M.-L. Schaarschmidt

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	1
1 EINLEITUNG	3
1.1 Atopische Dermatitis.....	3
1.1.1 Definition.....	3
1.1.2 Historische Grundlage	3
1.1.3 Epidemiologie	4
1.1.4 Pathogenese und Genetik	4
1.2 Klinische Aspekte der atopischen Dermatitis	6
1.2.1 Klinisches Bild, Diagnostik und Schweregradeinteilung	6
1.2.2 Komplikationen	12
1.2.3 Komorbiditäten und Belastung der Patienten	13
1.3 Therapie der atopischen Dermatitis.....	16
1.3.1 Therapieoptionen.....	16
1.3.2 Systemische Therapien	18
1.4 Therapieabbruch	23
1.4.1 Gründe für den Therapieabbruch	23
1.4.2 Drug Survival	23
1.5 Zielsetzung der Arbeit.....	24
2 MATERIAL UND METHODEN	26
2.1 Studienteilnehmer und Setting	26
2.2 Datenextraktion	26
2.3 Statistische Analyse	28
2.3.1 Drug Survival	28
2.3.2 Hazard Ratio.....	29
2.3.3 Gründe für den Therapieabbruch	30

3	ERGEBNISSE	31
3.1	Charakteristika der Studienkohorte	31
3.2	Therapie Charakteristika	35
3.3	Drug Survival	36
3.4	Gründe für den Therapieabbruch	40
4	DISKUSSION.....	44
4.1	Charakteristika der Studienkohorte	45
4.2	Drug Survival	47
4.3	Gründe für das Absetzen der Therapien	51
4.4	Limitationen der Studie.....	54
4.5	Fazit.....	55
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	58
6	LITERATURVERZEICHNIS.....	60
7	TABELLARISCHER ANHANG	74
7.1	Beschluss der Ethikkommission.....	74
7.2	Veröffentlichung– European Journal of Dermatology	75
8	LEBENS LAUF	81
9	DANKSAGUNG	82

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AD	atopische Dermatitis
AMP	antimikrobielle Peptide
AZA	Azathioprin
CI	Konfidenzintervall
CyA	Ciclosporin A
d	Tag
DLQI	Dermatology Life Quality Index
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DS	Drug Survival
DUP	Dupilumab
EAS	Erlangen-Atopie-Score
EASI	Eczema Area and Severity Index
EC-MPS	Enteric-coated Mycophenolsäure
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
FDA	U.S. Food and Drug Administration (amerikanische Behörde für Lebens- und Arzneimittel)
FLG	Filaggrin
HR	Hazard Ratio
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
IMPDH	Inosinmonophosphatdehydrogenase
IgE	Immunglobulin-E
IL	Interleukin
JAK	Janus-Kinase
k.A.	keine Anzahl
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
mg	Milligramm
MMF	Mycophenolat-Mofetil
MTX	Methotrexat

NHIS	National Health and Nutrition Examination Survey (Nationale Gesundheits- und Ernährungsumfrage)
NRS	Numerische Rating-Skala
p	Signifikanzwert
p.o.	per os
POEM	Patient-Oriented Eczema Measure
PUVA	Psoralen plus Ultraviolett A
RNS	Ribonukleinsäure
s.c.	Subkutan
SCORAD	Scoring Atopic Dermatitis
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
STAT	Signaltransduktoren und Aktivatoren der Transkription
Th-Zelle	T-Helferzelle
TPMT	Thiopurin-Methyltransferase
US	United States (Vereinigte Staaten)
UV	Ultraviolett
UVA	Ultraviolett A
VAS	Visuelle Analogskala
VRS	Verbal Rating Scale
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)
%	Prozent

1 EINLEITUNG

1.1 Atopische Dermatitis

1.1.1 Definition

Die atopische Dermatitis (AD; Synonym: atopisches Ekzem, endogenes Ekzem, Neurodermitis u.a.) gehört zu den häufigsten chronisch-persistierenden oder chronisch-rezidivierenden, nicht kontagiösen Hauterkrankungen. Sie geht mit einem ausgeprägten Juckreiz und diversen Komorbiditäten einher.^{1, 2} Die Erkrankung zeigt eine variable Akuität und weist in den einzelnen Lebensabschnitten ein topographisch und morphologisch unterschiedlich ausgeprägtes Erscheinungsbild auf.^{3, 4} Zusammen mit der Rhinitis allergica und dem allergischen Asthma bronchiale gehört die AD zum atopischen Formenkreis (atopos = fehl am Platz).

1.1.2 Historische Grundlage

Das 19. Jahrhundert repräsentiert die Zeit, in der die Dermatologie sich exponentiell entwickelte. Die englischen Ärzte Robert Willan (1757-1812) und Thomas Bateman (1778-1821) prägten den Begriff "Ekzem", um "einen Ausbruch winziger, dicht zusammengedrängter, nicht ansteckender Vesikel darzustellen, und die durch die Aufnahme von Flüssigkeit dünne Flocken oder Krusten bilden. Dieser Ausbruch ist in der Regel die Folge von Irritationen, egal ob intern oder extern angelegt".⁵ Im Laufe des 19. Jahrhunderts beschreiben mehrere Autoren Ekzeme, darunter chronische Ekzeme, Ekzeme von Kindern, Ekzeme von Kopf und Gesicht, bei denen wir unsere heutige AD erkennen können.⁶

Eine weitere herausragende Persönlichkeit in der Geschichte der AD war Sir Erasmus Wilson (1809-1884), der die Unterscheidung zwischen akutem und chronischem Stadium der Erkrankung postulierte.⁵ Gleichzeitig wurde in Wien eine weitere chronisch juckende Krankheit von Ferdinand von Hebra beschrieben, die er Prurigo nannte.⁶ 1933 wurde der Begriff "atopische Dermatitis" von Wise und Sulzberger geprägt, die die Störung als diffuse, juckende Erkrankung bei Personen mit einer familiären Vorgeschichte von Atopie und Beugenbefall beschrieben. Die ersten und heute noch weit verbreiteten diagnostischen Kriterien für die AD wurden 1980 von Hanifin und Rajka entwickelt.⁶

1.1.3 Epidemiologie

Weltweit leiden mehr als 230 Millionen Menschen an der AD.⁷ Aktuellste Studien berichten über eine Prävalenz der AD von ca. 20% bei Kindern und 2-10% bei Erwachsenen in Europa und den Vereinigten Staaten von Amerika, wobei sich zum Teil deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Ländern zeigen.⁷⁻⁹ In den vergangenen Jahrzehnten wurde ein deutlicher Anstieg der Prävalenz der AD verzeichnet.¹⁰ Veränderte Umweltbedingungen bzw. der westliche Lebensstil sowie auch eine erhöhte Aufmerksamkeit gegenüber der Erkrankung scheinen hierfür unter anderem ursächlich.

Die AD tritt in 70-85% der Fälle vor dem fünften Lebensjahr auf (50% manifestieren sich in den ersten 6 Lebensmonaten), wobei jedoch 60% der Kinder bis zum Erwachsenenalter Symptomfreiheit aufweisen.^{1, 11} Eine Persistenz der AD wird häufiger bei einem frühen Krankheitsbeginn, Vorliegen von Komorbiditäten aus dem atopischen Formenkreis, einem schweren Krankheitsverlauf sowie bei einer positive Familienanamnese bezüglich atopischer Erkrankungen beobachtet.¹²

1.1.4 Pathogenese und Genetik

Die AD ist eine multifaktorielle Erkrankung. Ein komplexes Zusammenspiel aus genetischer Prädisposition, gestörter Hautbarriere, fehlgeleiteter Typ-2-Immunantwort, reduzierter Diversität des Mikrobioms, exogenen Triggerfaktoren und Juckreiz tragen zur multimodalen Entstehung bei.¹³

Die AD ist ein polygenetisches Erkrankungsbild. Die Konkordanz bei monozygoten Zwillingen beträgt 77% gegenüber 15% bei heterozygoten Zwillingen.¹ Genetische Prädispositionen sind sowohl für die epidermale Barriere als auch für das angeborene und das adaptive Immunsystem beschrieben,¹³ dabei gelten Mutationen oder Polymorphismen im Filaggrin (FLG)-Gen als bedeutsamste Faktoren.¹⁴ So können bei ca. einem Drittel der europäischen AD-Patienten Loss-of-Function-Mutationen im FLG-Gen nachgewiesen werden.¹⁵ FLG ist ein Strukturprotein der Epidermis (v.a. des Stratum corneum) und spielt hier eine wichtige Rolle bei der Hydratation und Barrierebildung.¹⁶ Funktionsstörungen oder Fehlen von FLG führt zu einem transepidermalen Wasserverlust, zudem wurde eine verstärkte Besiedlung mit

Staphylokokkus aureus und erleichterte Penetration von Allergenen als Folgen dieser Mutation beschrieben.^{17, 18}

Die gestörte *Hautbarriere* ist ein grundlegender Aspekt der Pathogenese der AD, welche durch eine veränderte epidermale Struktur entsteht. Das Stratum corneum bildet bei Hautgesunden eine schützende Hautbarriere.¹⁹ Bei Patienten mit AD unterscheidet sich die Zusammensetzung der Lipide im Stratum corneum von der bei Hautgesunden und auch die Aktivität von Serinproteasen ist erhöht.¹³ Insgesamt kommt es durch die zuvor genannten Faktoren zum erhöhten transepidermalen Wasserverlust und damit zur Xerose der Haut, sowie zu einer erleichterten Penetration von sensibilisierenden oder toxischen exogenen Faktoren.¹³

Eine fehlgeleitete, überschießende *Typ-2-Immunantwort* gilt als weiterer wesentlicher Faktor bei der Entstehung der AD. Bereits in klinisch nicht betroffener Haut der Betroffenen ist eine vermehrte Zahl von T-Zellen in der Dermis zu verzeichnen. Dies kann in der Epidermis zur Apoptose von Keratinozyten und zu Spongiose führen.¹³ In Ekzempläsionen finden sich massenhaft T-Helfer (Th)2-Zellen, welche mit Hilfe von proinflammatorischen Interleukinen (IL) (u.a. IL-4, IL-5 und IL-13) kommunizieren. Die vermehrte Präsenz von IL-4 und IL-13 in betroffener Haut reduziert die FLG-Expression, senkt die Produktion antimikrobieller Peptide (AMP) in Keratinozyten und steigert die Expression und die Funktion von Serinprotease (z.B. Kallikrein 7) von Keratinozyten. Zudem induzieren die Th2-IL einen Immunglobulin-E (IgE)-Isotypen-Switch sowie die Differenzierung und Aktivierung von Mastzellen und eosinophilen Granulozyten.¹³

Während die akute Ekzemexazerbation durch Th2-Zellen geprägt ist, weisen chronische Läsionen zudem eine Infiltration von Th1-, Th17- und Th22-Zellen auf.¹³ Auch das angeborene Immunsystem spielt eine wichtige Rolle in der Pathogenese der AD. Letzteres reguliert u.a. die Mikrobiomdiversität und die Prädominanz von Staphylococcus aureus. AMP, die von der Haut selbst und von Kommensalen produziert werden, wirken stabilisierend auf Kommensalen und hemmend auf pathogene Bakterien, wodurch sie Infektionen bekämpfen.^{20, 21} Auch kommt Subpopulationen antigenpräsentierender Zellen (z.B. inflammatorische dendritische

epidermale Zellen) eine wichtige Rolle sowohl in der initialen Immunantwort als auch in der Rekrutierung weiterer Immunzellen im Verlauf der Ekzemreaktion zu.²²

Das *Mikrobiom* spielt eine weitere zentrale Rolle bei der Pathogenese der AD. Die Besiedelung der Haut und Schleimhäute mit Mikroorganismen wird in ihrer Gesamtheit als Mikrobiom bezeichnet. Patienten mit AD weisen im Vergleich zu nicht Betroffenen eine vermehrte Besiedelung der Haut mit *Staphylococcus aureus* sowie eine reduzierte Diversität des Mikrobioms auf.¹⁸ Dies führt zu einer progressiven Schädigung der epidermalen Barriere, was wiederum zu einer erhöhten Permeabilität der Epidermis führt und in der Folge die Immunreaktion stimuliert.^{11, 23}

Exogene Trigger und Umweltfaktoren tragen zum einen zu einer erhöhten Prädisposition bei und können andererseits zudem akute Ekzemexazerbationen auslösen. Wichtige Faktoren sind hier u.a. Barriere schädigende Maßnahmen wie sehr häufiges heißes Baden, weitere physikalische Faktoren (z.B. repetitiver Wasserkontakt, Reibung durch Kleidung und vor allem wiederholtes Kratzen), irritative Substanzen, geringe Luftfeuchtigkeit und erhöhte Lufttemperatur.¹⁸ Besonders im Kindesalter können Lebensmittelallergene neben Typ-I-allergischen Reaktionen auch Ekzempläsionen auslösen.²⁴ Im Erwachsenenalter können zumindest bei einem Teil der Betroffenen Aeroallergene zu Exazerbationen führen.^{24, 25} Das zunehmende Verständnis der Pathophysiologie der AD stellt die Basis für bestehende und zukünftige Therapieformen dar.

1.2 Klinische Aspekte der atopischen Dermatitis

1.2.1 Klinisches Bild, Diagnostik und Schweregradeinteilung

Klinisches Bild

Die klinischen Merkmale der AD sind je nach Stadium (akut oder chronisch) und Lebensalter unterschiedlich. Im akuten Stadium zeigt sich ein unscharf begrenztes Erythem, ödematöse Schwellungen, Infiltrate, Seropapeln, intraepidermale Bläschen, Erosionen und Krusten.²⁶ Das klinische Bild ist häufig nässend. Zudem besteht eine Neigung zu bakteriellen Superinfektionen. Im chronischen Stadium zeigt sich eine Xerose, infiltrierte Erytheme, Schuppung, Lichenifikation, Prurigo-Knoten und Exkoriationen.²⁶

Im frühen Kindersalter (0-2 Jahre) sind die Ekzeme häufig akut und befinden sich meist im Bereich des Gesichtes (Abbildung 1a), des Kapillitiums (z.B. Milchschorf), an den Streckseiten der Extremitäten und am Stamm, der Windelbereich bleibt oft ausgespart. Pruritus geht mit Weinen und Schlafstörungen einher.²⁶

Nach dem 1-2. Lebensjahr entwickeln sich die exsudativen Hautveränderungen in Richtung trockener Ekzempläsionen. Prädilektionsstellen sind v.a. die Gelenkbeugen (Eczema flexurarum) (Abbildung 1b und 1c), Nacken, Gesicht sowie Füße und Hände.²³

Im Erwachsenenalter können neben den Gelenkbeugen und Rumpf (Abbildung 1d) oft zusätzlich die Augenlider und die periorale Region betroffen sein.²⁶ Bei der Head-Neck-Shoulder-Dermatitis manifestiert sich die AD am Kopf-, Hals- und Schulterbereich. Bei dieser Unterform spielt die Besiedlung mit *Malassezia species* meist eine zentrale Rolle. Die Prurigoform ist durch stark juckende Knötchen und Knoten gekennzeichnet, die oft aufgekratzt werden, was oft zu Abwetzen und Polieren der Fingernägel (Glanznägel) führen kann.²⁶

Weitere lokalisierte Formen, Atopie-Stigmata und auch Sonderformen der AD sind bekannt (z.B. Hand- und/oder Fußekzeme (Abbildung 1e), nummuläres Ekzem, Lidexzem, Cheilitis, Perlèche, Pityriasis alba, Ohrläppchenrhagaden, Mamillenekzem oder Pulpitis sicca).²⁶

Eine seltene, schwerverlaufende Form der AD ist die Erythrodermie, bei der als Maximalform das gesamte Integument betroffen sein kann (Abbildung 1f und 1g).²⁶ Hierbei kommt es zu einer exfoliativen Dermatitis mit massivem Juckreiz. Sekundärinfektionen können bei dieser Form bedrohlich verlaufen.²³

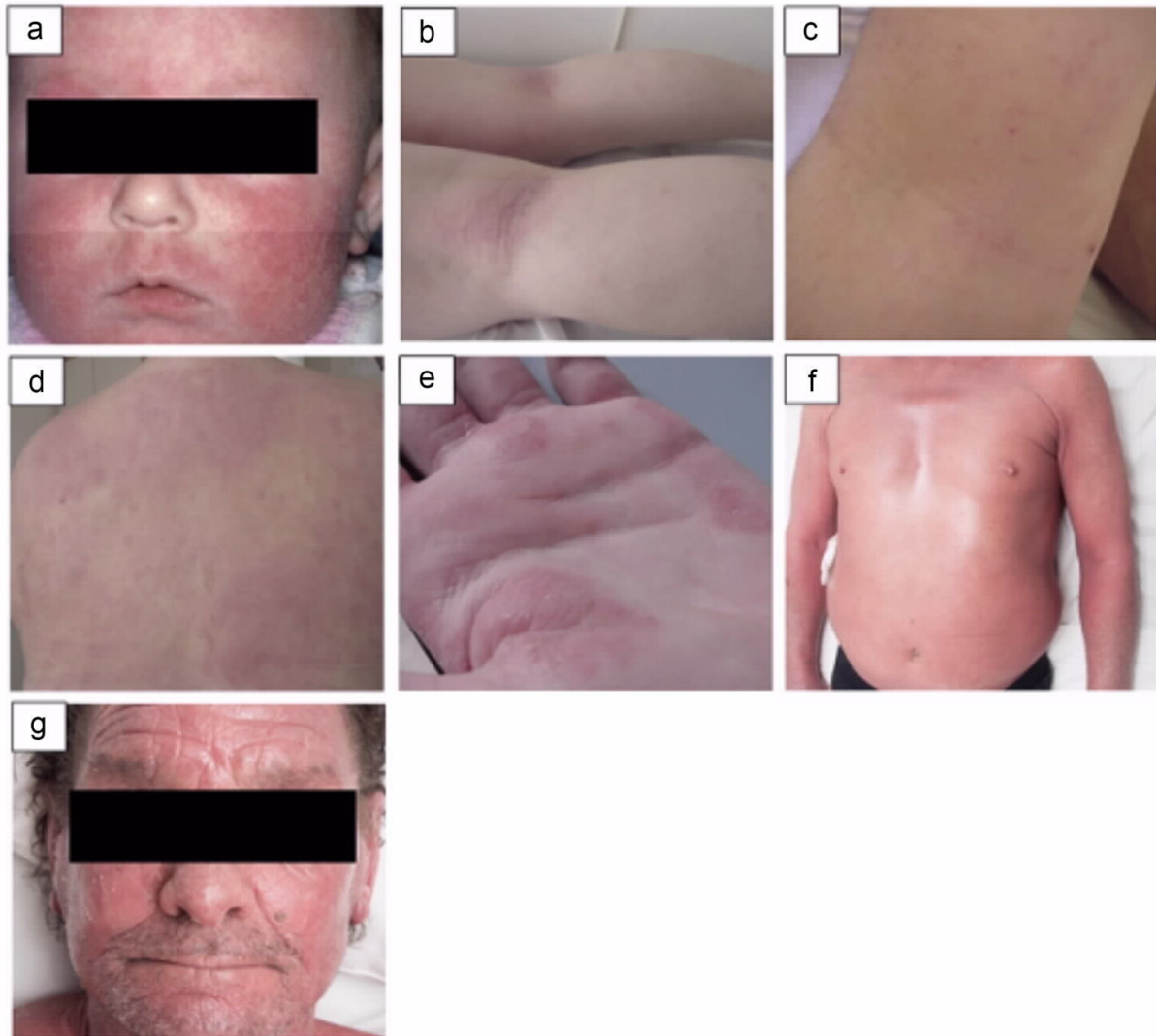


Abbildung 1. Klinische Bilder der atopischen Dermatitis

a. Ekzempläsionen im Gesicht eines Säuglings. **b.** Beugenekezem im Bereich der Kniekehlen beidseits. **c.** Beugenekezem im Bereich der Ellenbeuge links. **d.** Unschärf begrenzte, erythematöse, hyperkeratotische Plaques am Rücken. **e.** Unschärf begrenztes Erythem mit Hyperkeratosen und Lichenifikation palmar links (Handekzem). **f.** und **g.** Atopische Erythrodermie.

Quellen: **a:** aus dem dermatologischen Bildregister der Universität Erlangen.

b-e: mit freundlicher Genehmigung von Dr. Crépy, Paris. **f, g:** mit freundlicher Genehmigung von PD. Dr. med. Schaarschmidt, Mannheim.

Diagnostik

Die wichtigsten Säulen der Diagnostik der AD sind die Anamnese und die klinische Untersuchung des gesamten Integuments.^{27, 28}

Als diagnostischer Score wird häufig der Erlanger-Atopie-Score (EAS) von Diepgen et al.²⁹ verwendet, bei dem 24 Atopie-Kriterien (anamnestische Angaben, klinische Zeichen und Laborwerte; s.h. Tabelle 1) mit Punkten bewertet werden.³⁰ Die so

berechnete Gesamtpunktzahl kann dann einem Punktbereich zugeordnet werden, der die prozentuale Wahrscheinlichkeit für eine atopische Diathese eines Probanden angibt (Tabelle 2).³¹

Tabelle 1. Erlangen Atopie Score (EAS). Modifiziert nach Diepgen et al.²⁹

Erlanger Atopie-Kriterien zur Erkennung eines erhöhten Ekzemrisikos						
<i>Atop. Fam.anamnese (verw. 1. Grades)</i>	nein	ja	k. A.	Bemerkungen	Bewertung	Punktzahl
Ekzeme				wer:	max. 2 Pkt.	
Rhin./Asthma				wer:	max. 0,5 Pkt.	
Atopische Eigenanamnese						
Beugeekzem						
Rhin./Konjunktivitis					1 Pkt.	
Asthma allergicum					1 Pkt.	
Milchschorf					1 Pkt.	
Juckreiz verstärkt bei Schwitzen						
auf unbefallener Haut					3 Pkt.	
Textilunverträglichkeit					3 Pkt.	
Metallunverträglichkeit					1 Pkt.	
Photophobia					1 Pkt.	
Atop. Minimalformen (anamn./klinisch)						
Xerosis					3 Pkt.	
Ohrrhagaden					2 Pkt.	
sog. Dyshidrose					2 Pkt.	
Pityriasis alba					2 Pkt.	
sog. Winterfuß/Pulpitis sicca					2 Pkt.	
Brustwarzenekzem					2 Pkt.	
Perlèche					1 Pkt.	
Atopische Stigmata						
Palmare Hyperlinearität					2 Pkt.	
Hertoghe Zeichen					2 Pkt.	
sog. "dirty neck"					2 Pkt.	
Keratosis pilaris					1 Pkt.	
Dermales Neurovegetativum						
Weißer Dermographismus (unbef. Haut)					3 Pkt.	
Akrozyanose					1 Pkt.	
Laborwerte						
IgE über 150 U/ml					1 Pkt.	
IgE über 400 U/ml					1 Pkt.	
					Summe	

Tabelle 2. Beurteilung der summierten Punkte der Tabelle 1. Modifiziert nach Diepgen et al.²⁹

Atopie-Punkte	% Anteil (AD)	Beurteilung	Bewertung
0 – 3	0	keine atopische Hautdiathese	
4 – 7	5	atopische Hautdiathese unwahrscheinlich	
8 – 9	34	atopische Hautdiathese unklar	
10 – 14	78	atopische Hautdiathese	
15 – 19	97	atopische Hautdiathese	
über 20	100	atopische Hautdiathese	

In diagnostischen Zweifelsfällen kann die histopathologische Untersuchung einer Hautprobe erfolgen. Diese zeigt typischerweise eine superfizielle perivaskuläre und interstitielle lympho-histiozytäre Infiltration mit einer Spongiose sowie eine unterschiedlich ausgeprägte Akanthose und geringe Eosinophilie.³² Laboruntersuchungen sind nicht spezifisch für die AD-Diagnostik. Eine genetische Untersuchung wird bislang nicht routinemäßig empfohlen.

Hanifin und Rajka beschrieben im Jahr 1980 eine Liste von diagnostischen Kriterien, die in den relevanten wissenschaftlichen Arbeiten eingesetzt werden. Dabei kann die Diagnose AD gestellt werden, wenn mindestens 3 „Major“ und 3 zusätzliche „Minor“-Kriterien erfüllt sind:³³

Majorkriterien nach Hanifin und Rajka:³³

- Pruritus
- typische Morphologie und Verteilungsmuster (Erwachsene: Lichenifikation in den Beugen, Kinder: Gesicht und Streckseiten der Extremitäten)
- chronisch oder chronisch- rezidivierender Verlauf
- Atopische Eigen- oder Familienanamnese (atopisches Ekzem, Asthma bronchiale, allergische Rhinitis)

Minorkriterien nach Hanifin und Rajka:³³

- Xerosis
- Ichthyosis vulgaris / verstärkte Handlinienzeichnung / Keratosis pilaris
- Positiver Pricktest (sofortige Typ I Allergie)
- erhöhter Gesamt-IgE-Serumspiegel
- Junges Alter bei Erstdiagnose
- Neigung zu Hautinfektionen (S. aureus, Herpes simplex u.a.), zelluläre Immunschwäche
- Hand- und Fußekzem
- Mamillenekzem
- Cheilitis
- Rezidivierende Konjunktivitis
- Dennie-Morgan-Falte (doppelte Unterlidfalte)
- Keratokonus (Hornhautektasie)
- Anteriore subkapsuläre Katarakt
- halonierte Augen (dunkle Augenringe)
- Gesichtsblassheit / erythematöses Gesicht
- Pityriasis alba
- Dirty neck
- Juckreiz durch Schwitzen
- Unverträglichkeit auf Tierwolle
- Nahrungsmittelintoleranzen
- weißer Dermographismus
- pelzmützenartiger Stirnhaaransatz

Schweregradeinteilung

Auch wenn derzeit kein Goldstandard für die Evaluation des Schweregrades der AD existiert, gibt inzwischen diverse etablierte Fragebögen und Scores.³⁴⁻³⁶ Beispielsweise kommen der Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), der Eczema Area and Severity Index (EASI) und der Patient-oriented eczema Measure (POEM) in klinischen Studien häufig zur Anwendung.³⁴

Der SCORAD berücksichtigt sowohl objektive (Ausbreitung und Intensität der Hautläsionen) als auch subjektive (Juckreiz am Tag, Schlafstörungen) Kriterien.^{37, 38} Es lässt sich hieraus ein dimensionsloser Score zur Objektivierung des Schweregrades ermitteln (<25 leichte, 25-60 mittelschwere und 61-103 schwere AD). Der EASI erfasst dagegen nur klinische Symptome der AD und ist damit ein rein objektiver Score. Unter Berücksichtigung der betroffenen Körperfläche und dem

Ausprägungsgrad (durch die Bewertung des Erythems, der Exkoration, der Infiltration und Lichenifikation) der Hautläsionen ergibt sich ein Score zwischen 0 und 72, wobei ein höherer Wert einen ausgeprägteren Schweregrad widerspiegelt.^{35, 39} Der POEM wurde zur Quantifizierung des Schweregrades der AD aus Sicht des Patienten entwickelt. Die Häufigkeit des Auftretens von sieben verschiedenen Symptomen (Juckreiz, Schlafstörungen, Blutungen der Haut, nässende-, rissige-, schuppige- und trockene/raue Haut) innerhalb der vorangegangenen Woche wird durch diesen erfasst. Der Gesamtscore kann Werte zwischen 0 und 28 erreichen, wobei 28 dem sehr schweren Ekzem entspricht.⁴⁰

Der Einfluss der AD auf die Lebensqualität des Patienten kann beispielsweise mittels des „Dermatology life quality index“ (DLQI) evaluiert werden. Anhand von 10 Fragen erfasst dieser den Einfluss dermatologischer Erkrankung auf die Lebensqualität innerhalb der letzten Woche (0 (kein Effekt) - 30 (extremer Effekt) Punkte).⁴¹ Die Beurteilung des Pruritus kann mittels einer Numerischen Rating-Skala (NRS) oder durch eine Visuellen Analogskala (VAS) erfasst werden.^{42, 43}

1.2.2 Komplikationen

Das Hauptsymptom der AD ist ein starker Juckreiz, der häufig zu Exkorationen mit gelegentlichen bakteriellen Superinfektionen führt.⁴⁴ Hierbei gilt *Staphylococcus aureus* als Haupterreger der Haut- und Gewebeeinfektion. Eine Besiedlung der Hautflora mit diesem Keim ist bei mindestens 60% der AD-Patienten nachzuweisen, wobei 10–30% eine Methicillinresistenz aufweisen.^{45, 46}

Die virale Suszeptibilität umfasst sowohl kutane als auch extrakutane Manifestationen. Besonders dramatisch sind schwere, generalisierte Verläufe einer Herpes-simplex-Infektion mit einem konsekutiven Ekzema herpeticum, das auch zu lebensbedrohlichen Komplikationen führen kann.^{23, 47} Zudem ist es gut belegt, dass vor allem Kinder und Jugendliche, die an einer AD erkrankt sind, ein erhöhtes Risiko für virale Sekundärinfektionen zeigen: Molluscum contagiosum (Ekzema molluscatum), Coxsackien (Ekzema coxsackium) und Humane Papillomaviren (Verrucae vulgares).³⁸

Zudem können Komplikationen durch Pilze auftreten. Pilze der Gattung *Malassezia* sind Teil der Normalflora der Haut. Ihre Besiedelung kann eine allergische Sensibilisierung begünstigen, insbesondere bei Patienten mit einer Head-Neck-Shoulder-Variante der AD.^{38, 48}

1.2.3 Komorbiditäten und Belastung der Patienten

Die AD geht mit einer starken Belastung der Patienten und zahlreichen atopischen (Asthma bronchiale, allergische Rhinokonjunktivitis, Nahrungsmittelallergien und eosinophile Ösophagitis) und nicht atopischen (kardiovaskuläre Erkrankungen, ophthalmologische Erkrankungen, psychische Störungen und Adipositas) Erkrankungen einher.^{2, 49, 50} Der Zusammenhang zwischen AD und den genannten Erkrankungen erscheint multifaktoriell und bidirektional. Während einzelne Erkrankungen durch einen gemeinsamen Pathomechanismus erklärt werden können, können andere eher als sekundäre Folgen der Krankheitslast gewertet werden. Viele dieser komorbiden Zustände stehen zudem in direktem Zusammenhang mit der zugrundeliegenden Schwere der AD und einer unzureichenden Krankheitskontrolle.⁵¹ Im Folgenden werden wichtige Komorbiditäten exemplarisch aufgegriffen:

Atopische Komorbiditäten

Beim Asthma bronchiale, welches meist im frühen Kindesalter diagnostiziert wird, handelt es sich um eine chronisch entzündliche Erkrankung der Atemwege. Mindestens 50% der Säuglinge mit AD erkranken vor ihrem 3. Lebensjahr an einem Asthma bronchiale.⁵² Mutationen im FLG-Gen können eine erklärende Ursache für die Pathophysiologie dieser Erkrankung sein.⁵³⁻⁵⁵ Als Risikofaktoren für die spätere Entstehung eines Asthma bronchiale gelten eine positive Familienanamnese für AD, ein atopisches Ekzem in den ersten Lebensjahren und eine frühzeitige Sensibilisierung gegen Nahrungsmittel- und Inhalationsallergene.⁵⁶

Die allergische Rhinokonjunktivitis tritt erstmals meist bei Schulkindern und Jugendlichen auf und zeigt sich klinisch als Niesen, Juckreiz, Hypersekretion, nasale Obstruktion, vermindertes Riechvermögen und Konjunktivitis in heterogener Schwere.^{57, 58} Diese Symptome können einzeln oder in unterschiedlicher Kombination auftreten, die subjektive Beeinträchtigung durch die einzelnen Beschwerden ist dabei

individuell sehr unterschiedlich.⁵⁹ Bei der zugrundeliegenden Pathophysiologie dieser Erkrankung stehen komplexe Einflüsse aus Genetik, Epigenetik und Umwelt sowie deren Interaktion im Vordergrund.⁵⁹

Ungefähr ein Drittel der Kinder mit einer schwereren Ausprägung der AD leiden zusätzlich an einer Nahrungsmittelallergie.^{60, 61} Bis zu ca. 10% der Erwachsenen mit einer Nahrungsmittelallergie sind zusätzlich an einer AD erkrankt, im Vergleich zu 1,8% in der Allgemeinbevölkerung.⁶²

Die Nahrungsmittelallergie beruht auf einer fehlgeleiteten Immunantwort und Überempfindlichkeit des adaptiven Immunsystems gegen Nahrungsmittelproteine.⁶³ Je früher sich ein atopisches Ekzem bei Kindern manifestiert und je schwerer dieses ausgeprägt ist, umso häufiger lassen sich besonders hohe Sensibilisierungen gegen Grundnahrungsmittel, insbesondere gegen Kuhmilch, Hühnerei, Soja, Weizen, Fisch, Erdnuss oder Baumnüsse beobachten.^{64, 65} Dahingegen sind im Erwachsenenalter neben Seefisch und Krustentieren, Pollen-assoziierte Nahrungsmittel wie Rohgemüse, Nüsse und Obst die häufigsten Verursacher einer Nahrungsmittelallergie.⁶⁶

Das Vorliegen von atopischen Komorbiditäten kann sowohl einen negativen Einfluss auf das AD-Management haben als auch die zugrundeliegende AD verschlechtern.^{2,67}

Nicht atopische Komorbiditäten

Die AD geht mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung diverser Autoimmunkrankheiten einher, insbesondere Alopecia areata, systemischer Lupus erythematodes, Vitiligo, rheumatoide Arthritis sowie chronisch-entzündliche Darmerkrankungen.^{68, 69, 70}

Betrachtet man den Zusammenhang zwischen AD und kardiovaskulären Ereignissen, zeigt die Literatur unterschiedliche Ergebnisse. Studien aus den USA, Taiwan und England zeigen, dass die schwere AD mit einem erhöhten Risiko für einen Myokardinfarkt, eine instabile Angina pectoris sowie eine kardiovaskuläre Todesursache assoziiert sei.^{71, 72, 73} Des Weiteren stellen Paller und Kollegen fest, dass AD-Patienten ein 1,2- bis 1,33-fach erhöhtes Apoplexrisiko sowie ein 1,7-fach erhöhtes Herzinsuffizienzrisiko im Vergleich zu Patienten ohne AD aufweisen, wobei das Risiko mit der Schwere der AD steigt.⁷² Europäische und kanadische Studien konnten dagegen die Assoziation von AD und kardiovaskulären Risikofaktoren nicht verifizieren.^{74, 75}

Belastung der Patienten

Jene mit AD gehören zur Gruppe der in der Dermatologie am stärksten in der Lebensqualität beeinträchtigten Patienten, da sie sowohl an der Hautsymptomatik als auch unter den psychosozialen Folgen der Erkrankung leiden.^{76, 77} Gerade im Kindesalter kommt es nicht nur zur Einschränkungen der Lebensqualität der Betroffenen selbst, sondern auch deren Familien.⁷⁸

Juckreiz gehört zu den Hauptbeschwerden der AD und geht mit erheblichem Leidensdruck und Schlafstörungen einher.⁷⁹ Das häufige Kratzverhalten trägt dabei zur Aufrechterhaltung und Exazerbation der Symptomatik bei. Juckreiz, der im Rahmen der AD auftritt, ist eine der häufigsten Ursachen für Schlafstörungen bei Vorschulkindern.⁸⁰ Daraus resultierende Müdigkeit während des Tages, schlechtere Schulleistung und Verhaltensprobleme beeinträchtigen eine normale psychische und soziale Entwicklung.⁸¹

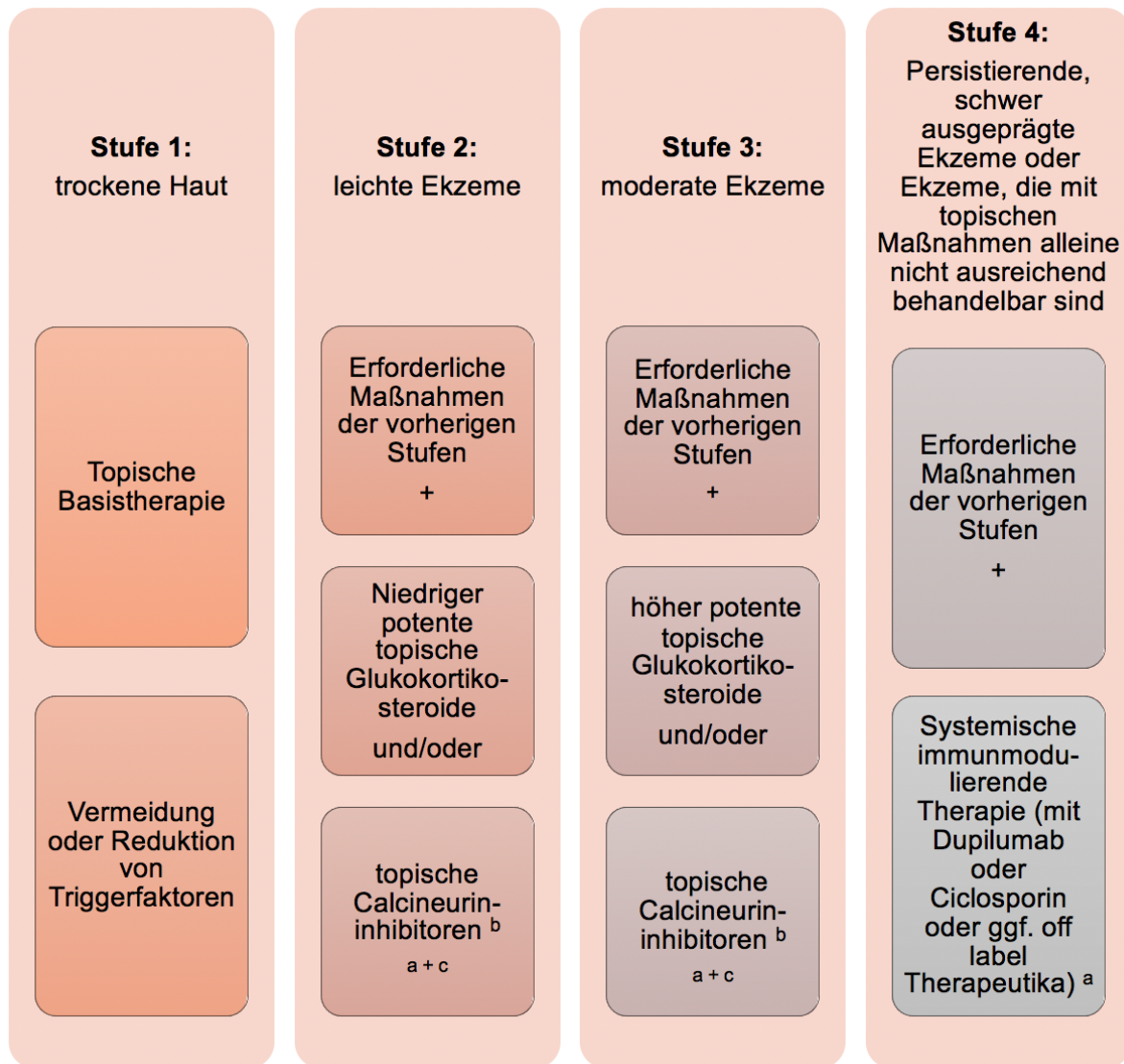
Inwiefern die AD ein unspezifischer Risikofaktor für psychiatrische Erkrankungen im Erwachsenenalter ist, lässt sich bislang nicht sicher abschätzen. Das Auftreten von Symptomen der AD mit Juckreiz, Schmerzen, Sichtbarkeit der Hauterscheinungen und die oftmals damit einhergehende Stigmatisierung der Betroffenen erzeugen eine größere Anfälligkeit für Stress auf interpersonelle Situationen.^{82, 83} Des Weiteren wurde beschrieben, dass aufgrund der Erkrankung Schuldgefühle, Hilflosigkeit, Angststörungen, Depressionen und Suizidgedanken entstehen können.^{11, 76, 84-86}

Als sichtbares Organ des "Ersten-Eindrucks" beeinflusst die AD zudem die Partnerwahl.⁸⁷ Gemäß einer Studie von Jowett und Ryan weisen fast 40% der AD-Erkrankten eine Einschränkung des Soziallebens auf, insbesondere in Form einer Einschränkung der Kleidungswahl, einer Minimierung von sportlichen Aktivitäten und einer Vermeidung sich mit Fremden zu unterhalten.⁸⁷ Schwierigkeiten bei der Berufsauswahl oder arbeitsplatzbezogene Probleme sind ebenfalls nicht selten bei den Betroffenen.⁸⁸⁻⁹⁰ Diverse Studien haben einen deutlichen Zusammenhang zwischen AD und krankheitsbedingter Abwesenheit vom Arbeitsplatz nachgewiesen.^{89, 91, 92} Der Verlust der Arbeitsproduktivität scheint dabei direkt mit der Schwere der AD zu korrelieren.⁹³ Neben den Belastungen für die Patienten führt dies zu erheblichen volkswirtschaftlichen Auswirkungen.⁹⁴

1.3 Therapie der atopischen Dermatitis

1.3.1 Therapieoptionen

Trotz intensiver Forschung ist die AD bisher nicht heilbar.²³ Hauptziel der Behandlung ist daher aktuell eine Linderung der Beschwerden, eine Vermeidung von Komplikationen und Verbesserung der Lebensqualität der Patienten.²³ Die Therapie der AD ist individuell zu gestalten und basiert auf der Reduktion und Vermeidung von Provokationsfaktoren, einer symptomorientierten Basistherapie (Hautpflege) sowie einer antiinflammatorischen Therapie.⁹⁵ Den Betroffenen kann häufig bereits mit einer intensivierten Lokalthherapie und ggf. einer UV-Therapie geholfen werden. Therapieresistente oder therapierefraktäre schwere Fälle benötigen jedoch eine systemische Therapie.^{11, 95} Gemäß aktuellen Leitlinien wird empfohlen, eine der klinischen Ausprägung angepasste Stufentherapie durchzuführen (Abbildung 2).⁹⁵ Im Folgenden wird näher auf die bei AD verfügbaren Systemtherapien bei erwachsenen Patienten eingegangen, die Gegenstand der vorgelegten Arbeit sind.



^a Eine UV- Therapie ist häufig ab Stufe 2 unter Berücksichtigung der Altersbeschränkung (nicht im Kindesalter) indiziert. Cave: keine Kombination mit Ciclosporin A und topischen Calcineurininhibitoren.

^b First-line Therapie: In der Regel topische Glukokortikosteroide, bei Unverträglichkeit/ Nichtwirksamkeit und an besonderen Lokalisationen (z.B. Gesicht, intertriginöse Hautareale, Genitalbereich, Capillitium bei Säuglingen) topische Calcineurininhibitoren.

^c Die zusätzliche Anwendung von antipruriginösen und antiseptischen Wirkstoffen können erwogen werden.

Abbildung 2. Stufentherapie der Neurodermitis. Entnommen aus der aktuellen S2k Leitlinie Neurodermitis.⁹⁵

1.3.2 Systemische Therapien

Für die Systemtherapie der AD war in Deutschland lange Zeit nur der orale Calcineurininhibitor Ciclosporin A (CyA), sowie der kurzfristige Gebrauch systemischer Glukokortikoide zugelassen.⁹⁶ Mit Dupilumab (DUP) steht seit 2017 der erste therapeutische Antikörper für die zielgerichtete Therapie der mittelschweren bis schweren Neurodermitis zur Verfügung,⁹⁷ zudem hat die Europäische Kommission im Oktober 2020 mit Baricitinib dem ersten Janus-Kinase (JAK)-Inhibitor zur Behandlung der Neurodermitis die Zulassung erteilt.⁹⁸ Im Jahr 2021 wurden außerdem der monoklonale Antikörper Tralokinumab⁹⁹ sowie Upadacitinib,¹⁰⁰ ein weiterer oraler JAK-Inhibitor, zur Therapie der AD in Deutschland zugelassen. Diese neuen Medikamente haben die systemische Therapie der Neurodermitis wesentlich bereichert, wenn nicht revolutioniert. Neben der Therapie mit zugelassenen Systemtherapien ist auch der „Off-label“ Gebrauch weiterer steroidsparender Immunsuppressiva (Methotrexat (MTX), Azathioprin (AZA) und Mycophenolat-Mofetil (MMF)) in den aktuellen Leitlinien empfohlen.⁹⁵

Das therapeutische Spektrum der Neurodermitis wird sich zudem voraussichtlich in naher Zukunft durch weitere Biologika (z.B. Lebrikizumab,¹⁰¹ Nemolizumab¹⁰² und JAK-Inhibitoren (z.B. Abrocitinib¹⁰³)), die sich aktuell in fortgeschrittener klinischer Prüfung befinden, entscheidend erweitern.

Die Wahl der systemischen Therapie ist stets eine individuelle Entscheidung unter Berücksichtigung der Wirtschaftlichkeit, der zu erwartenden Nebenwirkungen und Wirkung des Medikaments sowie der individuellen Patientenfaktoren wie Komorbiditäten, Wünsche und Bedürfnisse.

Für die Therapie der AD zugelassene Systemtherapien zum Zeitpunkt der Datenerhebung der vorgelegten Studie

Ciclosporin A

Der Calcineurininhibitor CyA wurde ursprünglich in der Transplantationsmedizin eingesetzt und ist seit 1997 für die Behandlung der schweren AD zugelassen. CyA bindet an das zytoplasmatische Rezeptormolekül Cyclophilin und inhibiert dadurch die Bildung proinflammatorischer Zytokine, v.a. in T-Zellen.¹⁰⁴

CyA wird regelhaft in einer Dosis von bis zu 5mg/kg/KG/Tag in 2 Einzeldosen p.o. appliziert (beschriebene Dosierungsschemata: "Step-up" Schema (Beginn mit < 3,5 mg/kgKG/Tag und schrittweise in Wochen bis Monaten auf maximal 5 mg/kg erhöhen) und "Step-down" Schema (Start mit >3,5-5 mg/kgKG/Tag und langsame Reduktion)).¹⁰⁵ Die Therapie führte zu einer raschen und höchst signifikanten Verbesserung hinsichtlich der Krankheitsaktivität, des Pruritus und der Schlafstörungen.¹⁰⁶ Die Metabolisierung von CyA in Leber und Darm ist u.a. CYP3A4 abhängig, was zu Arzneimittelinteraktionen mit diversen Medikamenten führt. Nebenwirkungen umfassen u.a. Nephrotoxizität, Hypertonie, Gingivahyperplasie, Infektionen, Tremor, sowie bei Langzeitanwendung ein erhöhtes Risiko für Lymphome und Karzinome.¹⁰⁷ Die kombinierte Exposition mit UVA-Licht oder eine der CyA Anwendung vorausgehende Psoralen plus Ultraviolett A (PUVA)-Therapie, potenzieren das Risikos für nichtmelanozytären Hautkrebs.^{11, 104} Aufgrund des Nebenwirkungsprofils sind regelmäßige laborchemische Kontrollen notwendig und eine Langzeittherapie wird nicht empfohlen.¹⁰⁸ Die aktuelle deutsche Leitlinie empfiehlt bei schwerer Neurodermitis die Durchführung einer Kurzzeit- bzw. Intervalltherapie, so wird bei gutem Ansprechen eine Therapieunterbrechung nach 4-6 Monaten empfohlen.⁹⁵

Orale Glukokortikosteroide

Bei systemischen Glukokortikosteroiden handelt es sich um lipophile Hormone, die eine genomische und eine nicht genomische Wirkung (Interaktionen mit Membranen) entfalten.¹⁰⁴ Unter Langzeitanwendung zeigen sich multiple Nebenwirkungen wie Suppressionsphänomene der adrenalen Achse, Osteoporose, zentralnervöse Symptome, Myopathie, Blutbildveränderungen, Wachstumsretardierung, Kataraktentwicklung, Diabetes und gastrointestinale Ulzera.¹⁰⁴ In den aktuellen Leitlinien wird aufgrund der unerwünschten Arzneimittelwirkungen keine längerfristige Therapie der AD mit systemischen Glukokortikosteroiden empfohlen.⁹⁵ Eine Kurzzeittherapie (d.h. wenige Wochen, Dosis $\leq 0.5\text{mg/kgKG/Tag}$ Prednisolonäquivalent) kann jedoch zu deutlichen Therapieeffekten führen und so zur Unterbrechung des akuten Schubes in Kombination mit einem Therapiekonzept für die Anschlussbehandlung erwogen werden.⁹⁵

Dupilumab

DUP wurde 2017 in Europa als erstes Biologikum zur Therapie der mittelschweren bis schweren AD bei erwachsenen Patienten, die für eine Systemtherapie in Betracht kommen, zugelassen.⁷⁴ DUP ist ein vollständig humaner monoklonaler Antikörper, der an die α -Kette des IL-4-Rezeptors bindet und so die Aktivierung der intrazellulären Signalkaskade von IL-4 und IL-13 inhibiert.¹¹ Im Erwachsenenalter erfolgt nach einer Initialdosis von 600 mg subkutan (s.c.) die weitere Gabe von 300mg s.c. in 2 wöchentlichen Intervallen.¹⁰⁸ Die vorliegenden klinischen Studien weisen bei der Mehrzahl der Teilnehmer einen soliden therapeutischen Effekt auf den objektivierbaren Schweregrad der AD und den Juckreiz auf^{11, 109} Die beiden einzigen Nebenwirkungen, die im Studienprogramm im DUP-Arm häufiger aufgetreten sind als in den Placebogruppen, sind Lokalreaktionen an der Injektionsstelle und eine nicht-infektiöse Konjunktivitis.¹¹⁰ Zur Behandlung der zuletzt genannten Nebenwirkung werden in Zusammenarbeit mit den Augenärzten eine Hydratation des Augapfels mit Tränenersatzmittel und eine Lokaltherapie mit Glukokortikosteroiden empfohlen.¹¹¹ Nach Ausschluss einer Infektion können zudem ggf. CyA-haltige Augentropfen empfohlen werden.⁹⁵

Weitere für die Therapie der AD neu zugelassenen Systemtherapien (Stand Oktober 2021), die in der vorgelegten Studie sowie in der aktuellen Leitlinie⁹⁵ nicht berücksichtigt werden konnten

Baricitinib und Upadacitinib

Im Oktober 2020 hat die Europäische Kommission Baricitinib als erstem JAK-Inhibitor die Zulassung für die Therapie Erwachsener mit mittelschwerer bis schwerer AD erteilt.⁹⁸ Im August 2021 wurde dann Upadacitinib, ebenfalls ein JAK-Inhibitor, zur Behandlung der mittelschweren bis schweren AD bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zugelassen.¹⁰⁰ JAK sind zytoplasmatische Tyrosinkinase, die mit Zytokinrezeptoren assoziiert sind. Über den JAK-STAT (Signaltransduktoren und Aktivatoren der Transkription)-Signalweg vermitteln sie Effekte ins Zellinnere.¹¹² Dies führt zu antiinflammatorischen und antiproliferativen Effekten.¹¹³ Die Gabe erfolgt täglich oral.¹¹⁴ Multiple Studien konnten unter den genannten Therapien eine signifikante und vor allem schnelle Besserung der klinischen Zeichen und der subjektiven Symptome bei Erwachsenen mit AD nachweisen.^{98-100,115-118} Zu den

häufigsten in den Studien beobachteten Nebenwirkungen gehören unter anderem Infektionen, Blutbildveränderungen, Akne, Diarrhöe, Cephalgien und eine erhöhte Kreatin-Phosphokinase.^{100, 115, 117}

Tralokinumab

Tralokinumab ist das erste Biologikum, das gezielt IL-13, welches eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie der AD einnimmt, neutralisiert.¹¹⁹ Im Juni 2021 wurde die Therapie zur Behandlung der mittelschweren bis schweren AD bei Erwachsenen, die für eine Systemtherapie in Frage kommen, in Deutschland zugelassen.¹²⁰ Nach einer Initialdosis von 600 mg s.c. erfolgen die weiteren Gaben (300mg) s.c. in 2 wöchentlichen Intervallen.^{120, 121} Bei sehr gutem Ansprechen kann nach 16 Wochen eine 4-wöchige Gabe in Betracht gezogen werden.¹²¹ Der Einsatz von Tralokinumab erwies sich in den bisherigen klinischen Studien als effektiv und sehr gut verträglich.^{122, 123} In gepoolten Analysewaren wurden am häufigsten Infekte der oberen Atemwege und Konjunktividen als unerwünschte Ereignisse beschrieben.¹²⁴

Für die Therapie der AD in der aktuellen Leitlinie⁹⁵ empfohlene, jedoch nicht zugelassene Systemtherapien

Azathioprin

AZA wird in Nieren und Leberzellen nichtenzymatisch in seinen aktiven Metaboliten 6-Mercaptopurin umgewandelt.¹²⁵ Der Abbau der Substanz erfolgt wesentlich über die Thiopurinmethyltransferase (TPMP) und wird weiter in verschiedene Metaboliten gespalten, die die DNS- und RNS-Synthese und somit die Klonalisierung von T- und B-Zellen unterdrücken.¹⁰⁴ Die empfohlene Dosierung beträgt in Abhängigkeit der TPMT-Aktivität 1 - 3 mg/kg KG/Tag p.o..¹¹ Gemäß den aktuellen deutschen Leitlinien hat AZA einen moderaten therapeutischen Effekt bei schwerer AD und soll off-label erwogen werden, wenn CyA oder DUP nicht wirksam waren oder kontraindiziert sind.⁹⁵ Ein Therapieeffekt von AZA ist nach ca. vier Wochen zu erwarten.¹²⁶ Mögliche Nebenwirkungen umfassen eine Myelotoxizität, eine Infektanfälligkeit, gastrointestinale Symptome, Hepatotoxizität, das Arzneimittel-Überempfindlichkeitssyndrom, das Risiko für Arzneimittel-Wechselwirkungen (z. B. Allopurinol) sowie ein erhöhtes Risiko für nichtmelanozytären Hautkrebs in Assoziation mit UV-Licht.^{104, 108}

Mycophenolat-Mofetil

Die Wirkung von MMF, einem vor allem in der Transplantationsmedizin eingesetzten Medikament, erfolgt durch die Hemmung der Inosinmonophosphatdehydrogenase (IMPDH), einem bedeutsamen Enzym bei der DNA-Synthese, insbesondere in Lymphozyten.^{1, 104} Die Gabe erfolgt bei der AD im Dosisbereich von 0,5–1,0 g 2-mal/Tag p.o..¹⁰⁴ Klinische Fallberichte bzw. klinische Studien mit offenem Design sprechen für eine mögliche Wirksamkeit von MMF bei AD.⁹⁵ Gastrointestinale Symptome, Infektionen und Blutbildveränderungen (v.a. Leukozytopenie oder Thrombozytopenie) sind potentielle Nebenwirkungen dieser Therapie.¹¹ MMF ist zudem stark teratogen.^{11, 95} Die aktuelle deutsche Leitlinie empfiehlt im Einzelfall die off-label Therapie der chronischen, schweren AD, insbesondere zur Erhaltungstherapie, zu erwägen.⁹⁵

Methotrexat

MTX ist ein Zytostatikum, das die Dihydrofolatreduktase, welche als Schlüsselenzym der Folsäuresynthese fungiert und somit eine Voraussetzung für die RNS- und DNS-Synthese schafft, hemmt. Dadurch werden antiproliferative und antiinflammatorische Effekte induziert.¹⁰⁴ In der Dosierung zwischen 10-25 mg/Woche p.o. oder s.c. gibt es für die Anwendung bei der AD gute klinische Evidenz.¹¹ Wesentliche Nebenwirkungen sind gastrointestinale Symptome, Knochenmarksdepression, Hepatotoxizität, Alveolitis bzw. Lungenfibrose, Nierenfunktionsstörungen und Arzneimittelwechselwirkungen.¹⁰⁸ Zudem ist MTX teratogen. Alkohol sollte unter der Therapie konsequent gemieden werden und regelmäßige laborchemische Kontrollen sind obligat.⁹⁵ Durch die Gabe von 5mg Folsäure p.o. 1 Tag nach der Applikation kann Nebenwirkungen vorgebeugt werden. Laut der aktuellen deutschen Leitlinie kann der off-label Einsatz von MTX zur langfristigen Therapie der chronischen, schweren AD erwogen werden.⁹⁵

1.4 Therapieabbruch

1.4.1 Gründe für den Therapieabbruch

Die AD ist eine chronische, nicht heilbare Dermatose und erfordert daher meist eine langfristige oder sogar lebenslange Therapie. Das Ziel ist es, Symptome zu lindern, Komplikationen vorzubeugen und eine angemessene Lebensqualität für die Betroffenen zu erreichen. In mittelschweren und schweren Fällen ist eine systemische Therapie notwendig, wenn Lokal- und Lichttherapie keinen ausreichenden oder längerfristigen Effekt erzielen. Natürlich wäre es optimal die Erkrankung kontinuierlich mit einem einzigen Medikament kontrollieren zu können. Dies ist jedoch zum aktuellen Zeitpunkt in den überwiegenden Fällen nicht möglich. Zu den häufigsten Gründen für die Beendigung einer Systemtherapie oder einen Wechsel des Medikaments gehören primäres oder sekundäres Therapieversagen, Nebenwirkungen, Non-Compliance und seltener auch die Remission der Erkrankung.⁹⁵

Nebenwirkungen sind laut bisheriger Literatur bei den bereits seit längerem angewandten Systemtherapien CyA, AZA und MTX der häufigste Grund für deren Absetzen.¹²⁷⁻¹²⁹ MMF und DUP wurden laut bisheriger Studien am häufigsten aufgrund von Ineffektivität abgesetzt.¹³⁰⁻¹³² Non-Compliance führt dazu, dass sich Patienten nicht zu Folgeuntersuchungen vorstellen ("Lost for follow up") und/oder die Therapie nicht wie verordnet weiterführen. Dies wirkt sich negativ auf die Patientenmorbidity aus, hat erhöhte Kosten für das Gesundheitssystem zur Folge und beeinflusst die Validität von Studien.¹³³

1.4.2 Drug Survival

Der Begriff „Drug Survival (DS)“ ist definiert als der Zeitraum zwischen Beginn und Abbruch einer medikamentösen Therapie. DS kann als umfassender Indikator des Therapieerfolgs dienen, da die Therapiewirksamkeit im Zeitverlauf, die Therapiesicherheit und Verträglichkeit sowie zudem die Lebensqualität und weitere patientenorientierte Faktoren abgebildet werden.¹³⁴

Die „Überlebenswahrscheinlichkeit“ (survival probability) kann mittels Kaplan-Meier-Kurven dargestellt werden.¹³⁵ Auf dem Gebiet der chronisch entzündlichen Dermatosen wurden Daten zum DS beispielsweise für die Systemtherapien der

Psoriasis und der Pustulosis palmoplantaris publiziert.^{134, 136-138} Für Biologika wurde hier ein längeres DS als für andere Systemtherapien beobachtet.^{134, 136, 139}

Bisher wurden wenige Studien zu DS Raten der einzelnen Systemtherapien der AD durchgeführt.^{127-130, 140-143} Bei diesen Untersuchungen wurde das DS meist nur für einzelne oder wenige Medikamente beschrieben beziehungsweise verglichen. Bisher liegen nur wenige Erkenntnisse über das DS von CyA und den weiteren regelhaft off-label genutzten Immunsuppressiva im Vergleich zu dem Biologikum DUP im klinischen Alltag vor.^{129, 132, 143} Dieser Vergleich ist jedoch für die tägliche klinische Therapieentscheidung ausgesprochen wichtig, ebenso wie die Evaluation der für die Therapieabbrüche und der Einflussfaktoren auf das DS.

1.5 Zielsetzung der Arbeit

Bei steigender Anzahl zur Verfügung stehender Systemtherapien der AD, stellt sich im klinischen Alltag immer häufiger die Frage, mit welchem Medikament ein Patient am besten versorgt werden kann. Vor diesem Hintergrund ist es wichtig, DS Raten für die vorhandenen Systemtherapien genauer zu untersuchen und zu vergleichen.

Primäres Ziel dieser retrospektiven Studie war es, DS-Raten für systemische Therapien der AD, welche „in- und off-label“ zwischen 01/2007 und 12/2018 durch die Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Universitätsmedizin Mannheim und die Hautklinik der HELIOS Dr. Horst Schmidt Kliniken Wiesbaden verordnet wurden, zu ermitteln und miteinander zu vergleichen.

Als sekundäre Studienziele sollten Gründe für den Therapieabbruch und Einflussfaktoren auf das DS erhoben werden.

Folgende Arbeitshypothesen sollten geprüft werden:

Hypothese 1: Das Drug Survival des Biologikums DUP ist höher als das DS der anderen untersuchten Systemtherapien CyA, MTX, AZA und MMF bei der Indikation AD.

Hypothese 2: Das DS der Systemtherapien für die AD wird beeinflusst durch folgenden Variablen:

- a) Alter bei Therapiebeginn
- b) Geschlecht
- c) Systemische Vortherapien

Hypothese 3: Die häufigsten Ursachen für den Therapieabbruch sind Nebenwirkungen und Ineffektivität.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Studienteilnehmer und Setting

Patienten mit AD, die zwischen 01/2007 und 12/2018 ambulant in der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Universitätsklinik Mannheim oder der Dermatologie Helios-Dr.-Horst-Schmidt-Kliniken Wiesbaden behandelt wurden, wurden retrospektiv anhand ihres ICD-10-Codes (L20) ermittelt. Die medizinischen Daten jedes Falles wurden einzeln analysiert und in die vorliegende Studie aufgenommen, wenn im In-Label- oder im Off-Label-Use mindestens ein Therapiezyklus mit CyA, MTX, AZA, MMF oder DUP verabreicht wurde. Das DS von oralen Glukokortikosteroiden wurde nicht analysiert, da diese an beiden Zentren leitliniengerecht bei der AD nur als Kurzzeittherapie eingesetzt wird. Baricitinib, Upadacitinib und Tralokinumab konnten nicht berücksichtigt werden, da diese zum Zeitpunkt der Datenerhebung und -analyse noch nicht außerhalb von Studien bei der AD zur Anwendung kamen. Andere Systemtherapien wurden aufgrund zu geringer Fallzahlen nicht aufgenommen.

Die Studie wurde nach den Prinzipien der Deklaration von Helsinki durchgeführt und durch die Medizinische Ethik-Kommission II der Medizinischen Fakultät Mannheim genehmigt (Referenznummer 2018-856R-MA, Anlage 7.1)

2.2 Datenextraktion

Die Datenextraktion erfolgte in strikt retrospektiver Form. Dabei wurden den Krankenakten folgende Daten entnommen:

- Art der Systemtherapie (CyA, MTX, AZA, MMF und DUP)
- Geschlecht
- Alter in Jahren bei Erstdiagnose der AD
- Alter in Jahren bei Therapiebeginn
- Familienanamnese für Atopie
- Komorbiditäten (Asthma bronchiale, allergische Rhinokonjunktivitis, kardiovaskuläre Erkrankungen, psychiatrische Erkrankungen und Kontaktallergie)
- Nikotinabusus
- Anzahl von systemischen Vortherapien (CyA, MTX, AZA, MMF und DUP)

- Komedikation mit Glukokortikosteroiden (systemisch/lokal)
- Komedikation mit Antihistaminika
- Dosierungsschema der Systemtherapien
- Dauer der Systemtherapie in Monaten
- Gründe für den Therapieabbruch der Systemtherapie (falls zutreffend)

Die Behandlungsdauer (d.h. das „DS“) wurde als die Zeit von der ersten bis zur letzten eingenommenen Dosis des Medikaments (in Monaten) definiert. Eine Unterbrechung der Therapie von mehr als drei Monaten wurde als Therapieabbruch gewertet. Der Behandlungsverlauf der Patienten, die mehr als ein systemisches Medikament erhalten hatten, wurde in unserer Studie separat betrachtet. Therapien, die über das Ende der Beobachtungszeit (31.12.2018) hinaus verwendet wurden, galten als zensiert und wurden so statistisch analysiert. DS-Raten wurden nach einem Jahr, zwei Jahren, drei Jahren und fünf Jahren bestimmt, indem der Prozentsatz der Patienten berücksichtigt wurde, der sich zu diesem Zeitpunkt noch unter der Medikation befand.

Die Gründe für den Therapieabbruch (falls zutreffend) wurden in folgenden Kategorien unterteilt:

- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Nebenwirkungen)
- Ineffektivität
- Remission der AD
- Andere Gründe

Die Nebenwirkungen wurden im Anschluss in Unterkategorien eingeteilt:

- Gastrointestinale Symptome
- Blutbildveränderungen
- Leberwerterhöhungen
- Kreatinin-Anstieg
- Andere Nebenwirkungen

Ineffektivität wurde angenommen, wenn ein unzureichender subjektiver oder objektiver Therapieerfolg als Beendigungsgrund der Therapie dokumentiert wurde. Die Remission wurde definiert als die subjektive Linderung der von den Patienten empfundenen Beschwerden sowie ein zufriedenstellendes medizinisches Ergebnis.

War mehr als ein Grund zur Beendigung der Therapie beschrieben, so wurde nur der führende, dokumentierte Grund gewählt. Alle Gründe gingen in die statistische Analyse ein.

2.3 Statistische Analyse

Alle Analysen wurden mittels SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) für Macintosh, Version 25 durchgeführt. Die Abbildungen des vorliegenden Skriptes wurden mittels Microsoft Excel und Microsoft Word Version 16.43 erstellt.

2.3.1 Drug Survival

Das mittlere DS für jedes individuelle Medikament wurde als Median mit 95%-Konfidenzintervall (CI) berechnet und die Überlebenskurven wurden mittels des Kaplan-Meier-Verfahrens dargestellt. Beobachtungen von Therapieverläufe, für welche am Ende des Beobachtungszeitraums kein Ereignis eingetreten war (d.h. Therapieabbruch) wurden zensiert. Die Kaplan-Meier Survival-Analyse integriert Informationen über Patientendaten mit unterschiedlichen Beobachtungszeiten in einem Modell und basiert auf dem folgenden Prinzip (Abbildung 3): wenn ein Patient ein Ereignis (hier Therapieabbruch) zu einem bestimmten Zeitpunkt des Beobachtungsintervalls erlebt, führt dies zum stufenweisen Absinken des Kurvenverlaufs. Dabei ist das kumulative Survival auf der Y-Achse aufgetragen und der Zeitverlauf auf der X-Achse. Dadurch kann die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Ereignisses (hier Weiterführung der Behandlung) zu jedem Zeitpunkt abgelesen und so das kumulative Survival (Überlebensrate) geschätzt werden.

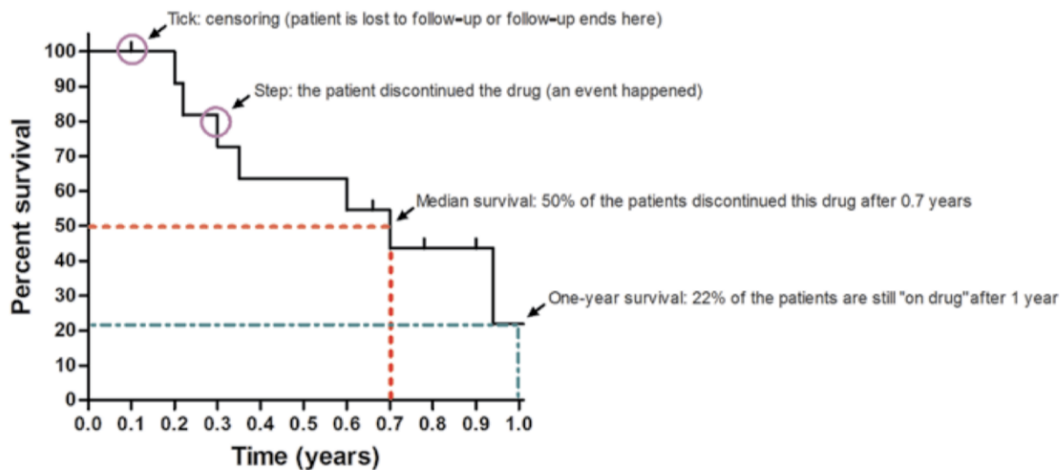


Abbildung 3. Graphische Erklärung einer Kaplan-Meier DS-Kurve.

Aus van den Reek et al.¹³⁵

2.3.2 Hazard Ratio

„Hazard“ bezeichnet die Wahrscheinlichkeit, dass ein bestimmtes Ereignis innerhalb eines definierten Zeitraums eintritt. Die Hazard Ratio (HR) gibt das Risikoverhältnis zwischen verschiedenen Behandlungsgruppen an.¹⁴⁴ HRs für den Therapieabbruch der einzelnen Medikamente wurden durch Cox-Regressionen berechnet. Cox Regressionen werden genutzt, um die Effekte mehrerer Einflussgrößen auf eine Zielvariable gleichzeitig zu untersuchen. Somit kann ein Therapieeffekt adjustiert für anderen Einflussgrößen geschätzt werden.¹⁴⁵

Eine wichtige Voraussetzung für die Anwendung von Cox Regressionen ist die Annahme, dass die Effekte der Variablen auf die Survival-Rate über die Zeit hinweg konstant sind (Proportionalitätsannahme).¹⁴⁵ Diese Annahme kann getestet und erfüllt werden, indem ein Interaktionsterm der Zeit mit der jeweiligen Variablen in das Modell aufgenommen wird, d.h. die unabhängige Variable (Zeit) wirkt unterschiedlich auf die abhängige Variablen ein.¹⁴⁶

In der vorgelegten Arbeit wird das Risiko eines Therapieabbruches des jeweiligen Medikamentes gegenüber dem Risiko eines Therapieabbruches von CyA angegeben. CyA wurde aus verschiedenen Gründen als Referenz gewählt. Einerseits wurde es bereits im Jahr 1997 in Deutschland zur Behandlung der AD zugelassen und kommt

seitdem kontinuierlich zur Anwendung, andererseits ist CyA das Therapeutikum, welches am häufigsten vom Patientenkollektiv der vorgelegten Studie genutzt wurde. Ist beispielsweise die HR für AZA 1,24, bedeutet dies, dass das Risiko eines Abbruchs der AZA-Therapie um 24% höher ist als das Risiko für den Abbruch der Therapie mit CyA. Das 95%-CI stellt das Intervall dar, in dem sich der Werte mit einer 95%-igen Sicherheit befinden.

In der vorliegenden Studie wurden verschiedene aufeinander aufbauende Cox-Modelle berechnet, um den Effekt von Einflussfaktoren auf den Therapieabbruch eines Medikamentes zu ermitteln. Während Modell 1 nicht adjustiert ist, wurden in die darauffolgenden Modelle schrittweise folgende Parameter integriert:

Modell 1: nicht adjustiert

Modell 2: adjustiert für Alter bei Therapiebeginn und Geschlecht

Modell 3: adjustiert für Alter bei Therapiebeginn, Geschlecht und systemische Vortherapie mit AZA, MTX, CyA, MMF oder DUP ("keine Vortherapie" versus „≥ 1 Vortherapie").

2.3.3 Gründe für den Therapieabbruch

Bei allen nicht-zensierten Therapien wurde mittels der retrospektiven Aktenanalyse der Grund für den Therapieabbruch ermittelt. Dabei wurde jedem Therapieabbruch ein Grund zugeordnet. Hatten mehrere Gründe zur Beendigung der Therapie geführt, wurde nur die führende Ursache gewählt. Die Prozentsätze der Therapieabbruchgründe der einzelnen Kategorien wurden mittels Chi-Quadrat Tests verglichen.

3 ERGEBNISSE

3.1 Charakteristika der Studienkohorte

Von den 2552 Patienten, die sich im Beobachtungszeitraum von 2007 bis 2018 ambulant in einem der Studienzentren aufgrund einer AD vorstellten, erhielten 94 mindestens einen Therapiezyklus mit CyA, MTX, AZA, MMF oder DUP und konnten somit in die Studie eingeschlossen werden: 68 Patienten erhielten eine Therapie mit CyA, 34 mit MMF, 16 mit DUP, 12 mit AZA und 9 mit MTX (Abbildung 4). Insgesamt konnten demnach 139 Therapiezyklen analysiert werden.

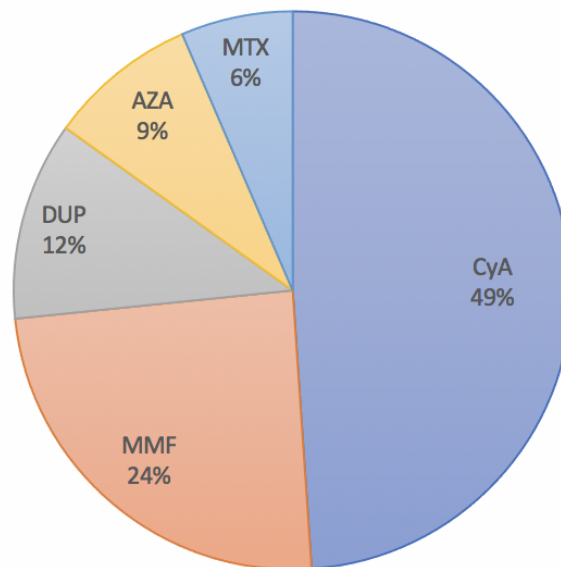


Abbildung 4. Verteilung der systemischen Therapien innerhalb der gesamten Therapiezyklen (n=139)

69,1% der Therapien wurden männlichen Patienten appliziert (Tabelle 3). Das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose der AD betrug 22,2 (Standardabweichung (Standard Deviation; SD) \pm 24,8) Jahre (Verteilung der Altersgruppen s.h. Abbildung 5).

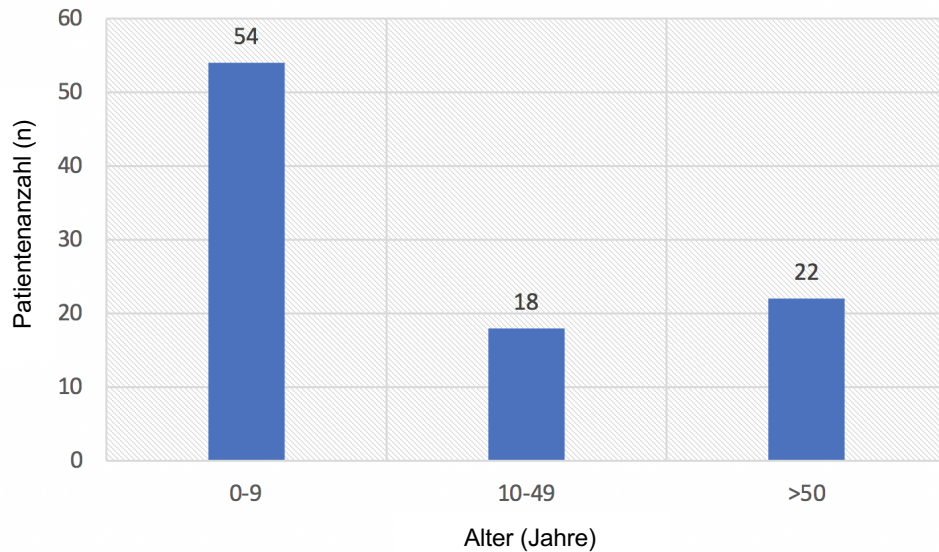


Abbildung 5. Alter bei Erstdiagnose der AD in Jahren

Im Durchschnitt waren die Teilnehmer 46,3 Jahre ($SD \pm 15,7$ Jahre) bei Beginn der jeweiligen systemischen Therapie (Tabelle 3). Es fällt auf, dass Patienten unter einer Therapie mit MTX im Vergleich zu jenen mit CyA, DUP, AZA und MMF bei der Erstdiagnose ($33,6 \pm 27,4$ Jahre) und bei Therapiebeginn ($55,8 \pm 12,5$ Jahre) älter waren. Patienten unter einer Therapie mit CyA waren dagegen im Durchschnitt zu Beginn der Behandlung ($42,4 \pm 15,1$ Jahre) und bei der Erstdiagnose ($17,6 \pm 23,4$ Jahre) jünger als die Patienten, die eine Therapie mit MTX, AZA, MMF und DUP erhielten.

Die Familienanamnese bezüglich atopischer Erkrankungen war bei 33,1% ($n= 46$) der Patienten positiv, bei 19,40% ($n= 27$) negativ und bei 47,50% ($n= 66$) nicht dokumentiert (Tabelle 3).

Komorbiditäten wurden bei einem hohen Anteil aller Patienten dokumentiert (90,6%, $n = 126$). Häufige Begleiterkrankungen waren erwartungsgemäß die Rhinokonjunktivitis (60,4%) und das Asthma bronchiale (36,7%) (Abbildung 6).

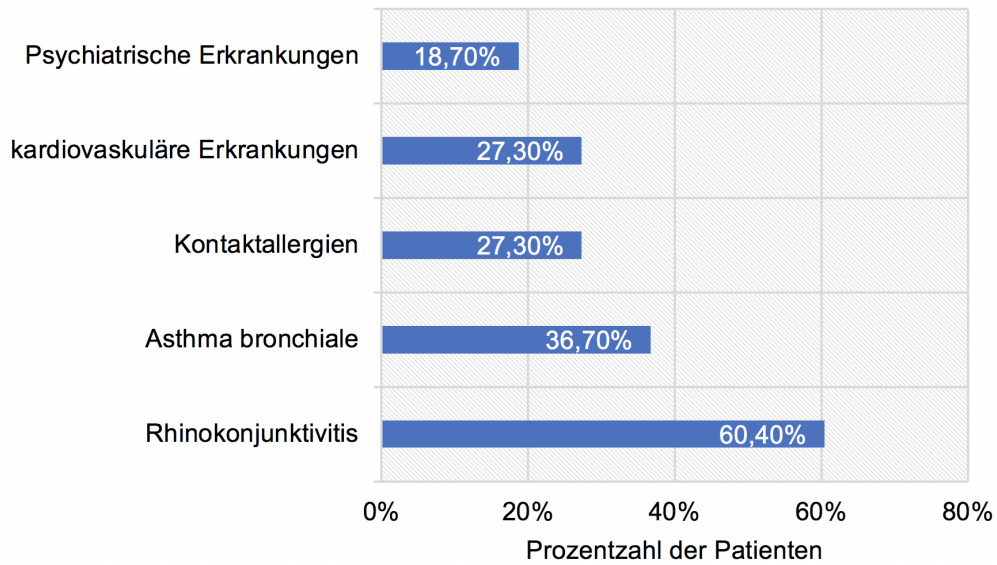


Abbildung 6. Komorbiditäten der Studienkohorte

23,0% (n= 32) der Patienten waren Raucher, während 56,1% (n= 78) Nichtraucher waren. Bei 20,9% (n= 29) der Patienten wurden keine Informationen zur Raucheranamnese erhoben (Tabelle 3).

Im Allgemeinen waren die Patientencharakteristika zwischen den einzelnen Medikamenten vergleichbar (Tabelle 3).

Tabelle 3. Charakteristika der Studienkohorte

	Alle	CyA	DUP	AZA	MMF	MTX
Anzahl der Behandlungen	139	68	16	12	34	9
Männlich, n (%)	69 (69,1)	46 (67,6)	11 (68,8)	11 (91,7)	23 (67,6)	5 (55,6)
Alter (Jahre), Median (SD)						
Bei Erstdiagnose	22,2 (24,8)	17,6 (23,4)	24,6 (22,0)	27,8 (28,3)	25,4 (26,2)	33,6 (27,4)
Bei Therapiebeginn	46,3 (15,7)	42,4 (15,1)	50,1 (14,7)	48,3 (13,7)	49,0 (17,3)	55,8 (12,5)
Positive Familienanamnese für atopische Erkrankungen^a, n (%)	46 (33,1)	25 (36,8)	3 (18,8)	3 (25,0)	12 (35,3)	3 (33,3)
Komorbiditäten, n (%)						
Rhinokonjunktivitis	84 (60,4)	43 (63,2)	11 (68,8)	7 (58,3)	17 (50,0)	6 (66,7)
Asthma bronchiale	51 (36,7)	29 (42,6)	5 (31,3)	5 (41,7)	10 (29,4)	2 (22,2)
Kontaktallergie	38 (27,3)	13 (19,1)	6 (37,5)	5 (41,7)	12 (35,3)	2 (22,2)
Kardiovaskuläre Erkrankungen ^b	38 (27,3)	13 (19,1)	4 (25,0)	4 (33,3)	14 (41,2)	3 (33,3)
Psychiatrische Erkrankungen ^c	26 (18,7)	13 (19,1)	2 (12,5)	0 (0)	8 (23,5)	3 (33,3)
Nikotinabusus, n (%)						
Ja	32 (23,0)	15 (22,1)	2 (12,5)	3 (25,0)	8 (23,5)	4 (44,4)
Nein	78 (56,1)	36 (52,9)	14 (87,5)	6 (50,0)	18 (52,9)	4 (44,4)
Nicht bekannt	29 (20,9)	17 (25,0)	0 (0)	3 (25,0)	8 (23,5)	1 (11,1)

^a Atopische Erkrankung wurde als Vorhandensein einer allergischen Rhinokonjunktivitis und / oder einem Asthma bronchiale und / oder einer atopischen Dermatitis definiert.

^b Kardiovaskuläre Erkrankungen umfassten koronare Herzerkrankungen (n = 13), Myokardinfarkte (n = 13), Apoplexe (n = 2), periphere arterielle Verschlusskrankheiten (n = 36), chronische Herzinsuffizienzen (n = 3) und Herzrhythmusstörungen (n = 6). Einige Patienten litten an mehr als einer Herz-Kreislauf-Erkrankung.

^c Psychiatrische Erkrankungen umfassten Depressionen (n = 26) und Schizophrenien (n = 3). Einige Patienten litten an mehr als einer psychiatrischen Störung.

3.2 Therapiecharakteristika

Die Anzahl systemischer Vortherapien betrug im Median 1,6 (SD \pm 1,0). Während bei CyA hier der niedrigste Wert erreicht wurde (1,1 \pm 0,3), waren bei DUP die meisten Vortherapien zu verzeichnen (2,1 \pm 1,7). Vor der Therapie mit MTX, MMF und AZA waren im Durchschnitt 1,6 \pm 1,1, 1,7 \pm 0,7 und 1,9 \pm 0,8 Vortherapien erfolgt. Eine

Übersicht über die Anzahl der systemischen Vortherapien der einzelnen Medikationen wurde in Tabelle 4 und in Abbildung 7 dargestellt.

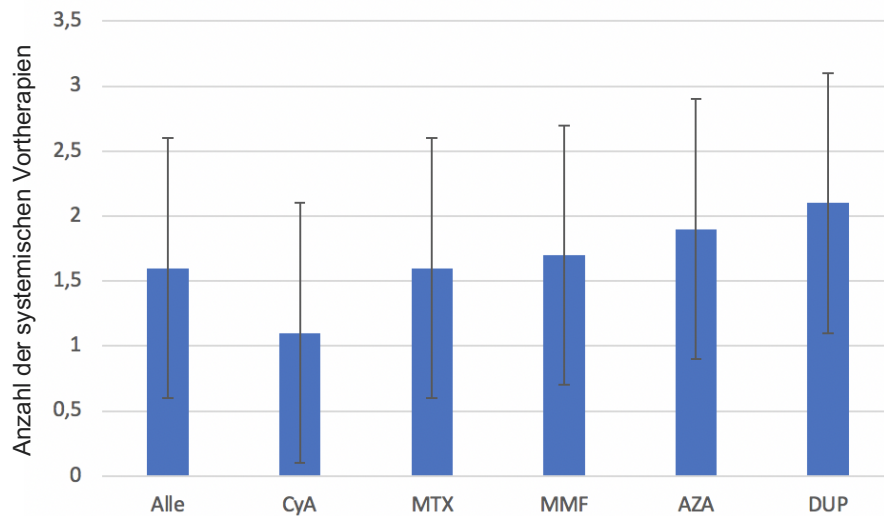


Abbildung 7. Anzahl der systemischen Vortherapien
(Median mit Standardabweichung)

Die meisten Patienten erhielten mindestens eine der untersuchten Komedikationen der AD zusätzlich zur ausgewerteten systemischen Therapie. Am häufigsten wurden topische Steroide (98,6%) und Antihistaminika (95,7%) verwendet, während nur wenige (7,9%) eine orale Steroidtherapie erhielten (Tabelle 4).

Die mittlere Dosierung von CyA, AZA, MMF und MTX lag in leitliniengerechten Bereichen (Tabelle 4). MTX wurde subkutan verabreicht in Kombination mit 5 mg Folsäure oral am Folgetag. Patienten, die DUP bekamen, erhielten alle die laut Zulassung empfohlene Erhaltungsdosis für die AD.

Tabelle 4. Therapie-assoziierte Charakteristika

	Alle	CyA	DUP	AZA	MMF	MTX
Anzahl der Behandlungen	139	68	16	12	34	9
Anzahl systemischer Vortherapie^a, Median (SD)	1,6 (1,0)	1,1 (0,3)	2,1 (1,7)	1,9 (0,8)	1,7 (0,7)	1,6 (1,1)
Komedikation^b, n (%)						
topische Glukokortikosteroide	137 (98,6)	68 (100)	14 (87,5)	12 (100)	34 (100)	9 (100)
orale Glukokortikosteroide	11 (7,9)	5 (7,4)	0 (0)	2 (16,7)	3 (8,8)	1 (11,1)
orale Antihistaminika	133 (95,7)	67 (98,5)	12 (75,0)	12 (100)	34 (100)	8 (88,9)
Dosis, Median (SD)	k.A.	2,8 (0,9) ^c	16 (100%) ^d	1,6 (0,8) ^c	1888,8 (319,4) ^c	13,9 (3,9) ^e

^a Es wurden nur frühere systemische Behandlungen mit AZA, CyA, DUP, MMF und MTX zur Behandlung der AD berücksichtigt.

^b Behandlungszyklen kombiniert mit topischen Glukokortikosteroiden, oralen Glukokortikosteroiden bzw. oralen Antihistaminika.

^c Einheit: mg/kgKG/Tag.

^d Für DUP ist die Anzahl der Patienten (%) dargestellt, die die Standard-Erhaltungsdosis für AD erhielten (d. h. 300 mg jede zweite Woche subkutan).

^e MTX (Einheit: mg/Woche) wurde subkutan in Kombination mit 5 mg Folsäure oral am nächsten Tag verabreicht.

3.3 Drug Survival

Das mediane DS aller Therapiezyklen betrug 12,0 Monate (95%-CI 8,9-15,0). Die Therapie mit dem längsten medianen DS war CyA (12,0 Monate (8,7-15,3)), gefolgt von MMF (9,0 Monate (2,4-15,6)), MTX (5,0 Monate (0-10,8)) und AZA (3,0 Monate (0-11,5)) (Abbildung 8). Nur ein Patient setzte die Therapie mit DUP innerhalb des Beobachtungszeitraums ab. Die restlichen 15 Patienten (93,8%), die DUP als systemische Therapie erhielten, führten die Medikation am Ende der Datenerhebung fort (mediane Behandlungszeit am Ende des Beobachtungszeitraumes: 10,0 Monate, Spannweite: 3 bis 16 Monate).

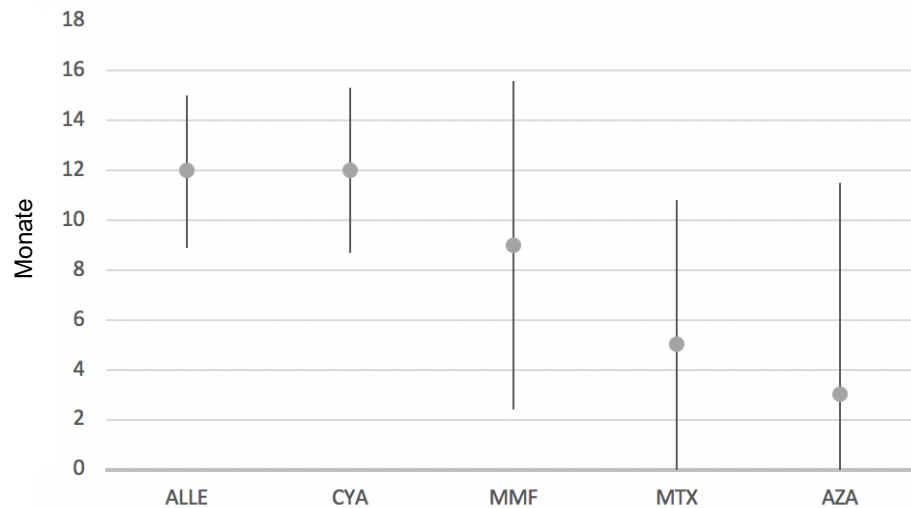


Abbildung 8. Mittleres Drug Survival und Konfidenzintervalle der Therapien (in Monaten)

Gemäß der theoretischen Schätzung des kumulativen Survivals mithilfe des Cox-Modells, weist DUP die höchste Wahrscheinlichkeit eines Therapieverbleibs auf, also das höchste kumulative Survival, gefolgt von CyA, MMF, MTX und AZA (Abbildung 9a). Ähnliche Ergebnisse zeigen sich im tatsächlichen Kurvenverlauf, berechnet mittels der Kaplan-Meier Methode (Abbildung 9b). Aufgrund der kurzen Beobachtungszeit für DUP besteht allerdings eine reduzierte tatsächliche Survival-Kurve im Vergleich zu den anderen Therapien.

Während gemäß der theoretischen Schätzung des kumulativen Survivals CyA eine ähnliche Survival-Kurve wie MMF aufweist, sank die tatsächliche Survival-Kurve von CyA im Zeitverlauf unter die Kurven von AZA und MMF.

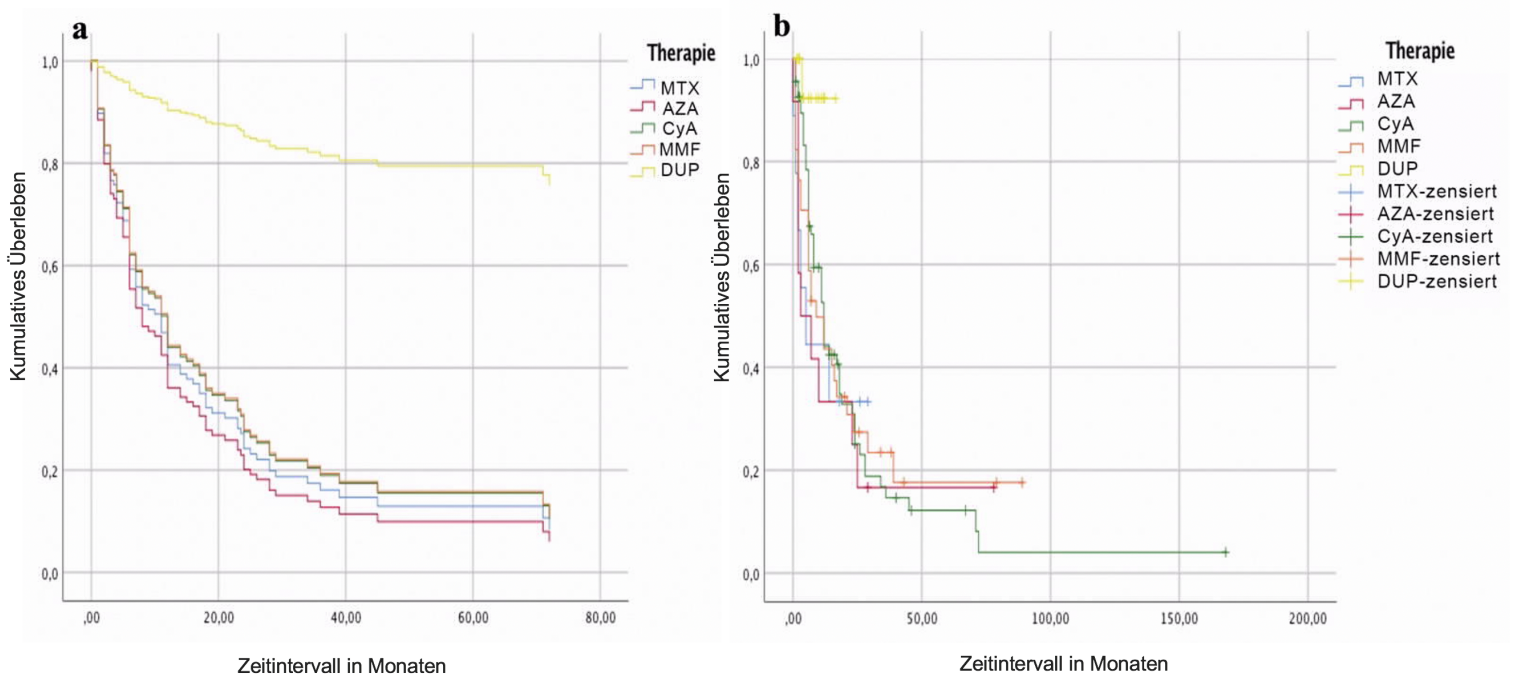


Abbildung 9. Verlauf der Survival-Kurven der individuellen Therapien.

- a) Theoretisch errechnete Survival-Kurven (Cox-Modell).
- b) Tatsächliche Survival-Kurven (Kaplan-Meier-Analyse).

Die kumulative 1-Jahres-, und wenn verfügbar 2-Jahres-, 3-Jahres- und 5-Jahres-Survival-Raten (Überlebensraten) von CyA, AZA, MMF und MTX sind in Tabelle 5 dargestellt. DUP konnte bei dieser Auswertung nicht berücksichtigt werden, da nur ein Patient die Therapie beendet hatte bei Beobachtungsstopp. Während die 1-Jahres Survival-Raten bei den untersuchten Therapien noch sehr große Ähnlichkeit aufweisen, zeigt MMF mit 43, 27, 23 und 18% Therapiekontinuität nach 1, 2, 3 und 5 Jahren die höchsten Survival-Raten im Verlauf. Die geringsten Survival-Raten über den untersuchten Zeitraum wies MTX auf (44, 33, 0 und 0%).

Tabelle 5. Kumulative Survival-Raten für CyA, AZA, MMF und MTX

	CyA	AZA	MMF	MTX
1-Jahres Überleben, %	44	33	43	44
2-Jahres Überleben, %	25	25	27	33
3-Jahres Überleben, %	14	17	23	0 ^a
5-Jahres Überleben, %	12	17	18	0

^a Kein Therapie mit MTX wurde nach 29 Monate fortgesetzt

Die HR für einen Behandlungsabbruch wurden anhand von Cox-Regressionen mit CyA als Referenzkategorie berechnet (Tabelle 6). Im nicht adjustierten Modell (Modell 1) zeigte sich für DUP (HR = 0,12) eine signifikant geringere HR für einen Behandlungsabbruch im Vergleich zu CyA. Dagegen war die HR für den Abbruch einer Therapie mit AZA (HR = 1,24), MTX (HR = 1,10) und MMF (HR = 0,99) im Vergleich zu CyA nicht signifikant erhöht oder erniedrigt.

Das Rohmodell wurde in einem ersten Schritt für Alter bei Therapiebeginn und Geschlecht adjustiert (Modell 2). Im Anschluss erfolgte die weitere Adjustierung unter zusätzlicher Berücksichtigung der Anzahl von systemischen Vortherapien ("keine Vortherapie" versus „≥ 1 Vortherapie“; Modell 3).

Die Wahrscheinlichkeit für einen Therapieabbruch erwies sich unter der Therapie mit DUP im Vergleich zu CyA in allen Modellen als konstant signifikant niedriger (HR: 0,12, 0,11 bzw. 0,10). Die HR für den Behandlungsabbruch der anderen Therapien wiesen auch in Modell 2 und 3 im Vergleich zu CyA keinen signifikanten Unterschied auf. Während das Geschlecht in keinem Modell einen Einfluss auf das DS zeigte, war ein erhöhtes Alter bei Therapiebeginn in Modell 2 mit einem zwar geringen, jedoch statistisch signifikant höheren Risiko verbunden, die Therapie abubrechen (HR = 1,03). Dieser Effekt konnte aber nach Adjustierung für die Anzahl der systemischen Vortherapien in Modell 3 nicht mehr nachgewiesen werden.

In Modell 3 erwies sich die Wahrscheinlichkeit für einen Behandlungsabbruch höher, wenn Patienten mindestens eine systemische Vortherapie erhalten hatten (HR = 2,09).

Tabelle 6. Cox-Regressionsmodelle zur Vorhersage des Absetzens des Arzneimittels (Referenzwert CyA)

	Modell 1 HR ^c (95%CI)	p	Modell 2 HR ^c (95%CI)	p	Modell 3 HR ^c (95%CI)	p
MTX	1,10 (0,47-2,56)	0,828	0,97 (0,40-2,31)	0,936	0,87 (0,35-2,13)	0,755
AZA	1,24 (0,63-2,45)	0,533	1,09 (0,54-2,21)	0,803	1,18 (0,55-2,49)	0,674
MMF	0,99 (0,62-1,58)	0,963	0,93 (0,58-1,50)	0,763	0,98 (0,60-1,59)	0,918
DUP	0,12 (0,02-0,90)	0,039	0,11 (0,02-0,78)	0,027	0,10 (0,01-0,73)	0,024
Geschlecht^a			0,93 (0,59-1,47)	0,754	0,81 (0,51-1,29)	0,376
Alter bei Therapiebeginn			1,03 (1,01-1,05)	0,004	1,01 (1,0-1,03)	0,074
≥ 1 systemische Vortherapie^b					2,09 (1,08-4,05)	0,028

Signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) sind fett hervorgehoben. Die 95%-Konfidenzintervalle sind in Klammern angegeben. $HR > 1$ zeigt für die jeweilige Variable ein höheres Risiko für einen Therapieabbruch an.

Modell 1: nicht adjustiert

Modell 2: adjustiert für Alter und Geschlecht

Modell 3: Modell 2 zusätzlich adjustiert für Anzahl der systemischen Vortherapien ("keine Vortherapie" versus „≥ 1 Vortherapie“)

^a Die Referenzkategorie für Geschlecht war männlich.

^b Es wurden nur Behandlungen mit AZA, CyA, DUP, MMF und MTX zur Behandlung der AD berücksichtigt. Die Referenzkategorie war keine vorherige systemische Behandlung.

^c HR für das Absetzen des Arzneimittels im Vergleich zu CyA.

3.4 Gründe für den Therapieabbruch

Ein Therapieabbruch wurde bei 96 der insgesamt 139 Therapiezyklen im Beobachtungszeitpunkt dokumentiert, was einer Abbruchrate von 69,1% entspricht. Im Beobachtungszeitraum wurde am seltensten die Behandlung mit DUP abgesetzt (6,3%), während die Abbruchrate von AZA (83,3%) am höchsten war. Die Abbruchquoten von CyA, MMF und MTX lagen bei 77,9%, 76,5% und 66,7%.

Führende Ursachen für einen Therapieabbruch wurden im Rahmen der vorgelegten Studie eruiert. Nebenwirkungen (43,8%) und Ineffektivität (22,9%) waren dabei am häufigsten dokumentiert, gefolgt von Remission (15,6%) und sonstigen Gründen (17,8%) (Abbildung 10).

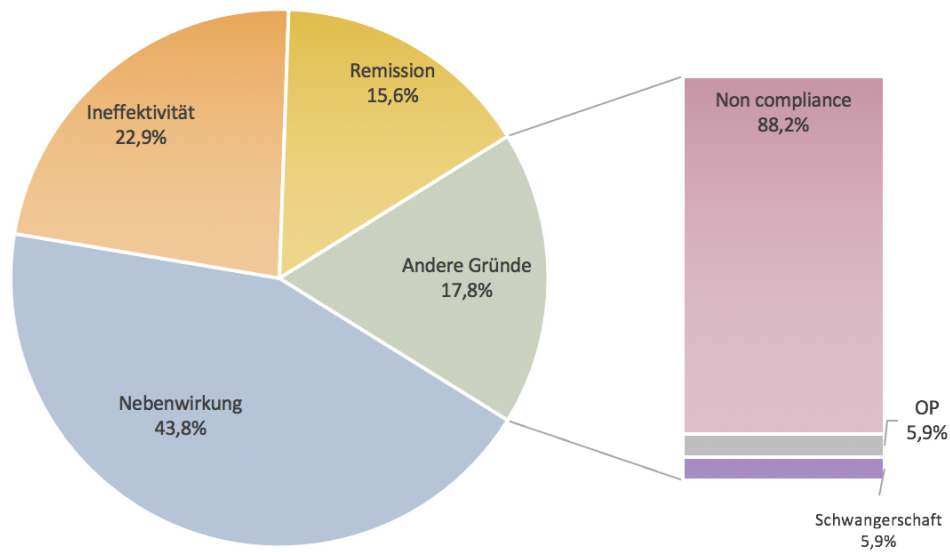


Abbildung 10. Gründe für den Therapieabbruch

Die Gründe für den Abbruch der individuellen Therapien sind in Tabelle 7 angegeben. Während AZA, CyA und MTX am häufigsten wegen Nebenwirkungen (jeweils 70,0%, 47,2% und 66,7%) abgebrochen wurden, wurde MMF am häufigsten aufgrund von Ineffektivität (26,9%) und Non-Compliance (30,8%) beendet. Der Behandlungsabbruch aufgrund von unerwünschten Arzneimittelwirkungen war unter den Therapien mit MMF (23,1%) signifikant weniger häufig zu verzeichnen als bei CyA ($p = 0,039$), MTX ($p = 0,038$) und AZA ($p = 0,009$). Ineffektivität war die einzige Ursache für das Absetzen von DUP (100%), wobei in der vorgelegten Studie auch nur 1 Patient DUP im Beobachtungszeitraum beendete.

Tabelle 7. Therapieabbruchquote und Gründe für den Therapieabbruch

	All	CyA	DUP	AZA	MMF	MTX
Anzahl der Behandlungen	139	68	16	12	34	9
Therapieabbruch^a, n (%)	96 (69,1)	53 (77,9)	1 (6,3)	10 (83,3)	26 (76,5)	6 (66,7)
Gründe für den Therapieabbruch^b, n (%)						
Nebenwirkungen	42 (43,8)	25 (47,2)	0 (0)	7 (70,0)	6 (23,1)	4 (66,7)
Ineffektivität	22 (22,9)	12 (22,6)	1 (100)	2 (20,0)	7 (26,9)	0 (0)
Remission	15 (15,6)	9 (17,0)	0 (0)	0 (0)	5 (19,2)	1 (16,7)
Andere Gründe ^c	17 (17,8)	7 (13,2)	0 (0)	1 (10,0)	8 (30,8)	1 (16,7)

^a Die Behandlung wurde bis zum Ende des Beobachtungszeitraums abgebrochen.

^b Prozentsatz aller Patienten, die die jeweilige Behandlung abgebrochen haben.

^c Andere Gründe für den Abbruch der Behandlung waren Non-Compliance (n = 15), geplanter Abbruch aufgrund einer Operation (n = 1 unter CyA) und geplante Schwangerschaft (n = 1 unter CyA).

Unter den dokumentierten Nebenwirkungen, die zu einem Abbruch der Therapien geführt haben, waren gastrointestinale Symptome (28,6%), Kreatinin-Anstieg (26,2%) und Veränderungen des Blutbildes (11,9%) am häufigsten genannt (Tabelle 8). Zusätzlich waren Veränderungen des Blutbildes bei AZA (57,1%), gefolgt von gastrointestinalen Symptomen bei MMF (50%) und Kreatinin-Anstieg bei CyA (40%) die häufigsten Nebenwirkungen. Dagegen verteilen sich die häufigsten Nebenwirkungen bei MTX jeweils mit 25% auf gastrointestinale Symptome, Kreatinin-Anstieg, Anstieg der Leberwerte und andere unerwünschte Ereignisse (Schwindel).

Tabelle 8. Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Arzneimittelwirkungen

	Alle	CyA	DUP	AZA	MMF	MTX
Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen, n (%)^a	42 (43,8)	25 (47,2)	0 (0)	7 (70,0)	6 (23,1)	4 (66,7)
gastrointestinale Symptome^b	12 (28,6)	7 (28,0)	0 (0)	1 (14,3)	3 (50,0)	1 (25,0)
Kreatinin-Anstieg^b	11 (26,2)	10 (40,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (25,0)
Blutbildveränderungen^b	5 (11,9)	0 (0)	0 (0)	4 (57,1)	1 (16,7)	0 (0)
Anstieg der Leberwerte^b	4 (9,5)	2 (8,0)	0 (0)	1 (14,3)	0 (0)	1 (25,0)
Andere unerwünschte Ereignisse^c	10 (23,8)	6 (24,0)	0 (0)	1 (14,3)	2 (33,3)	1 (25,0)

^a Prozentsatz aller Patienten, die die jeweilige Behandlung abgebrochen haben.

^b Prozentsatz aller Patienten, die die jeweilige Behandlung wegen Nebenwirkungen abgebrochen haben.

^c Andere unerwünschte Ereignisse umfassten kardiale Ereignisse (n = 4), neurologische Ereignisse (n = 4) und Infektionen (n = 2).

4 DISKUSSION

Der oft chronische Verlauf der mittelschweren bis schweren AD erfordert in vielen Fällen langfristige Therapien und Behandlungsstrategien, was für den behandelnden Dermatologen eine große Herausforderung darstellen kann. Im Falle von persistierenden, schwer ausgeprägten Ekzemen oder Exazerbationen, die mit topischen Maßnahmen alleine nicht ausreichend behandelbar sind, empfiehlt die aktuelle Deutsche Leitlinie Neurodermitis die Anwendung von immunsuppressiven bzw. immunmodulatorischen Systemtherapeutika.⁹⁵ Bei der Wahl des Medikaments gilt es dann für den individuellen Patienten eine möglichst nachhaltige, wirksame und sichere Therapie zu wählen. Bei der Therapieentscheidung spielen multiple Faktoren eine Rolle. So müssen neben der Indikation und der Wirtschaftlichkeit beispielsweise auch die zu erwartende Effektivität, potenzielle Nebenwirkungen, Arzneimittelinteraktionen, Komorbiditäten, Bedürfnisse und Wünsche des Patienten berücksichtigt werden.

Der Erfolg einer Behandlung wird im Verlauf durch die Therapiewirksamkeit, aber auch durch die Therapiesicherheit und Verträglichkeit sowie die Lebensqualität, Compliance, Therapiezufriedenheit und weitere patientenorientierte Faktoren abgebildet.¹³⁴ Ein Parameter, der alle diese Aspekte widerspiegelt, ist das DS.

Mit dieser retrospektiven Studie wurden DS-Raten aller von 2007 bis 2018 in der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Universitätsklinik Mannheim und der Dermatologie den Helios-Dr.-Horst-Schmidt-Kliniken Wiesbaden gängigen zur systemischen Behandlung der AD eingesetzten Therapeutika (CyA, MTX, AZA, MMF und DUP) ermittelt. Zudem wurden Einflussfaktoren auf das DS und Gründe für den Therapieabbruch identifiziert. Nach dem Kenntnisstand der Autorin der vorgelegten Arbeit ist dies eine der ersten Studien, die das DS aller zum Zeitpunkt der Datenerhebung in der Deutschen Leitlinie Neurodermitis (S2k) empfohlenen systemischen Medikamente unter realen, klinischen Bedingungen über einen langen Beobachtungszeitraum vergleicht.

Ein grundlegendes Ergebnis der Studie ist, dass das DS des Biologikums DUP wesentlich länger erscheint als das der Nicht-Biologika CyA, MMF, MTX und AZA. Während CyA, AZA und MTX am häufigsten aufgrund unerwünschter Ereignisse abgesetzt wurden, wurde MMF am häufigsten aufgrund von Non-Compliance beendet.

Nur ein Patient brach die Therapie mit DUP zum Ende des Beobachtungszeitraums ab, was auf Ineffektivität zurückzuführen war.

4.1 Charakteristika der Studienkohorte

Soziodemographische Charakteristika

Das Alter bei Therapiebeginn lag im Mittel bei 46,3 Jahren. Während das Kollektiv damit durchschnittlich etwas älter war als in einigen vergleichbaren Studien zum DS,^{127, 130, 140-143, 147} berichtete Dal Bello et al.¹²⁹ von einem vergleichbaren Altersdurchschnitt in den untersuchten Kohorten. Der Anteil der Männer (69,1%) war, wie auch in anderen Studien zum DS bei AD größer als der Frauenanteil.^{128, 130, 140, 141, 143} Eine positive Familienanamnese bezüglich atopischer Erkrankungen lag bei 33,1% der Patienten vor. Diese Beobachtung ist vergleichbar mit der Studie von Christoffers et al. zum DS von CyA bei Patienten mit Handekzem, bei der 42,2% der Teilnehmer diese aufwiesen.¹⁰⁵ Weitere sozioökonomische Variablen wie Bildungsniveau, soziale Unterstützung, Beschäftigungsstatus und kulturelle Unterschiede könnten einen Einfluss auf die Ergebnisse haben. Diese Parameter sind multifaktoriell und schwer in retrospektiven Analysen zu berücksichtigen.

Gesundheitsassoziierte Charakteristika

Das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose lag bei 22,2 Jahren, dies spiegelt den häufig frühen Erkrankungsbeginn und die Chronizität bei vielen Betroffenen wider. Bei einem sehr hohen Prozentsatz (90,6%) lag mindestens eine der untersuchten Begleiterkrankungen (allergische Rhinokonjunktivitis, Asthma bronchiale, Kontaktallergie, kardiovaskuläre Erkrankungen, psychiatrische Erkrankungen) vor. Erwartungsgemäß waren die Erkrankungen des atopischen Formenkreises besonders häufig, so war die allergische Rhinokonjunktivitis mit einer Prävalenz von 60,4% die häufigste der untersuchten Komorbiditäten. Der erhobene Wert ist gut vereinbar mit den Ergebnissen einer kürzlich veröffentlichten Metaanalyse, welche die Prävalenz der Rhinokonjunktivitis bei Patienten mit moderater bis schwerer AD mit 51,8% angab.¹⁴⁸ Die Prävalenz der Rhinokonjunktivitis in der Allgemeinbevölkerung wird hingegen auf nur ca. 18,0% geschätzt.¹⁴⁸ Auch die Prävalenzen von Asthma bronchiale, Kontaktallergien und kardiovaskulären Erkrankungen lagen in der vorgelegten Studie höher als die geschätzten Prävalenzen innerhalb der Allgemeinbevölkerung¹⁴⁹⁻¹⁵¹ und waren vergleichbar mit Studien zur AD^{2, 152, 153}.

Psychiatrische Erkrankungen waren bei 18,7% unserer Patienten dokumentiert. Dies passt gut zu den Ergebnissen von Hsu et al., nach welchen bei ca. 16% der Patienten mit AD eine psychiatrische Erkrankung vorliegt¹⁵⁴ sowie zu den Ergebnissen einer Metaanalyse von Patel und Kollegen,⁸⁵ die ein erhöhtes Risiko für Depressionen (20,1%) bei Patienten mit AD beschreibt.

Die Prävalenz des aktiven Rauchens wird innerhalb der deutschen Allgemeinbevölkerung auf ca. 30% geschätzt,¹⁵⁵ was etwas höher liegt als der in der vorgelegten Studie erfassten Raucheranteil (23%). Die Dokumentation bezüglich des Nikotinabusus fehlte jedoch bei 20,9% der Patienten.

Bei der Interpretation der Prävalenzen der Komorbiditäten muss im Allgemeinen beachtet werden, dass die Datenerhebung in der vorgelegten Studie mittels einer retrospektiven Aktenanalyse erfolgte. Die Dokumentation der Komorbiditäten erfolgt in den berücksichtigten Zentren im Regelfall anamnestisch während der klinischen Visite und wird nicht validiert.

Therapiecharakteristika

Am häufigsten erhielten die Teilnehmer eine Therapie mit CyA (48,9%), gefolgt von MMF (24,5%), DUP (11,5%), AZA (8,6%) und MTX (6,5%).

Dies ist am ehesten durch die Marktzulassung/Verfügbarkeit der verschiedenen Medikamente zum Zeitpunkt der Datenerhebung zu begründen. Während CyA in Deutschland zum Zeitpunkt der Datenerhebung bereits über Jahrzehnte für die Therapie der AD zugelassen war, war die Zulassung für DUP erst 2018 erfolgt.¹⁵⁶ Die anderen untersuchten Medikamente kamen nur Off-label zum Einsatz. Es ist davon auszugehen, dass sich der Anteil der Patienten, die DUP für die Therapie der AD erhalten, seit der Zulassung dieser Therapie stetig erhöht hat. Durchschnittlich hatten die Patienten 1,6 Vortherapien erhalten, wobei am wenigsten Vortherapien vor CyA verabreicht wurden (1,1) und die höchste durchschnittliche Anzahl an vorherigen Therapien bei Patienten unter DUP zu verzeichnen war (2,1). Der durchschnittliche Gesamtwert lag damit etwas niedriger als in der Studie von Pereyra-Rodriguez et al. (2,6), welche das DS von CyA, AZA, MMF, MTX und DUP bei Patienten mit mittelschweren-bis-schweren AD untersuchten.¹³² Die Unterschiede bezüglich der Anzahl an Vortherapien der beiden für die AD zugelassenen Systemtherapien CyA und DUP lässt sich ebenfalls sehr gut durch den Zeitpunkt der Markteinführung erklären. Es ist davon auszugehen, dass CyA während der Beobachtungszeit oft

indikationsgerecht first-line eingesetzt wurde und DUP möglicherweise direkt nach der Zulassung gehäuft bei therapierefraktären Patienten zum Einsatz kam.

Die zusätzlich topische Anwendung von Kortikosteroiden war sehr häufig zu verzeichnen (98,6%), dies passt sehr gut zu den Daten anderer Studien, die das DS systemischer Therapien bei AD untersuchten.^{142,147,157} Insgesamt ist diese Beobachtung nicht überraschend, da die topische Anwendung von Kortikosteroiden auch gemäß der aktuellen S2k Leitlinie Neurodermitis als Akuttherapie sowie als proaktive Nachbehandlung an zuvor erkrankten Arealen empfohlen wird.⁹⁵ Im Gegensatz dazu nahmen nur 7,9% der Patienten zusätzlich systemische Kortikosteroide ein. Der Anteil an systemischer Begleitmedikation mit Steroiden lag in vergleichbaren Studien zum DS bei AD teilweise deutlich höher (29%¹²⁸ bzw. 55-58%¹³⁰). Es ist anzunehmen, dass die dargestellten Unterschiede aus den unterschiedlichen länder- oder auch klinik- bzw. arzt-spezifischen Verschreibungsverhalten resultieren.¹⁵⁸ Die Anwendung oraler Glukokortikoide wird durch die in dieser Studie berücksichtigten Zentren leitliniengerecht nur kurzzeitig und nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung durchgeführt. Eine Komedikation mit Antihistaminika erfolgte bei 95,7% unserer Patienten. Gemäß der aktuellen S2k Leitlinie Neurodermitis ist eine Begleitmedikation mit H1 Antihistaminika aufgrund der Juckreizreduktion und der Sedierung gerechtfertigt.⁹⁵ Es liegen aus anderen Studien zum DS bei AD keine Daten zur Komedikation mit Antihistaminika vor, die zum Vergleich herangezogen werden können.

Insgesamt erscheint die Anwendungshäufigkeit der Komedikationen in der untersuchten Kohorte demnach sehr plausibel. Das Vorgehen bezüglich der Verordnung der untersuchten Begleitmedikationen scheint konform mit den Empfehlungen der aktuellen Deutschen S2k Leitlinie Neurodermitis⁹⁵ und repräsentiert so den klinischen Alltag.

4.2 Drug Survival

Nach dem Wissen der Autorin dieser Arbeit existieren bislang nur wenige Studien, die das DS der Nicht-Biologika CyA, MTX, AZA und MMF mit dem des Biologikums DUP bei Patienten mit AD vergleichen.^{129, 132, 143} In einer retrospektiven, multizentrischen, spanischen Studie an 240 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD, wurde das

DS von CyA (n=180 Therapiezyklen), MTX (n=78), AZA (n=62), MMF (n=33), DUP (n=47) und intravenösen Immunglobulinen (n=20) über einen Zeitraum von 20 Monaten untersucht.¹³² In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der vorgelegten Studie war die kumulative Survival-Kurve von DUP in dieser Studie signifikant höher als die der anderen Therapien. Die durchschnittlichen DS-Raten der einzelnen Therapien nach 20 Monaten (CyA 36,67%, MTX 32,05%, AZA 27,41%, MMF 36,36% und DUP 93,62%) ähneln ebenfalls den vorgelegten Ergebnissen nach 2 Jahren.¹³² Eine italienische Studie analysiert retrospektiv über einen Zeitraum von 16 Monaten das DS von DUP (n=149 Therapiezyklen) und CyA (n=102) bei 251 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD.¹²⁹ Auch hier war das kumulative DS von DUP am Ende des Beobachtungszeitraums signifikant höher als das von CyA (82% versus 11%).¹²⁹ Spekhorst und Kollegen präsentierten kürzlich Daten zum zweijährigen DS von DUP, CyA und MTX bei 847 Patienten mit AD, die in das niederländische BioDay-Register aufgenommen wurden.¹⁴³ Die Autoren geben nach der Analyse von 402 Patienten unter DUP, eine mittlere Behandlungsdauer von 15,1 Monaten zum Zeitpunkt der Datenerfassung an. Übereinstimmend zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie waren die durchschnittlichen DS-Raten von DUP (91% nach 1 Jahr und 88% nach 2 Jahren) signifikant höher als die von MTX (jeweils 41% und 33%) und CyA (jeweils 37% und 20%).¹⁴³ Zusammenfassend weisen also sowohl die Daten der vorgelegten Studie als auch die Daten der genannten Studien ein höheres DS von DUP im Gegensatz zu den Nicht-Biologika (CyA, MTX, AZA und MMF) bei der Indikation AD nach. Ursachen hierfür könnten die in multiplen Studien belegte gute Wirksamkeit,¹⁵⁹ hohe Sicherheit^{160,161} und die signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität¹⁶² unter der Therapie mit DUP sein. Zudem könnte auch die komfortable Anwendungsweise von DUP für das gute DS mitverantwortlich sein. DUP wird in der Langzeittherapie nur alle 2 Wochen subkutan gespritzt, während MTX alle 7 Tage verabreicht wird. CyA, AZA und MMF sollen hingegen täglich oral eingenommen werden. Die vereinfachte Applikation und langen Applikationsintervalle bieten einen höheren Anwendungskomfort, was auch die Compliance verbessert und die Therapiezufriedenheit erhöht.

Studien zum DS einzelner systemischer Therapien für die AD oder zum Vergleich des DS zwischen den Nicht-Biologika CyA, AZA, MMF bzw. MTX miteinander, sind in der

Literatur häufiger zu finden und werden im Folgenden für die einzelnen Therapien beleuchtet.^{127, 128, 130, 140-142, 163}

Die vorgelegte Arbeit zeigt ein etwas höheres medianes DS (12,0 Monate) sowie leicht höhere Überlebensraten (44% nach 1 Jahr, 25% nach 2 Jahren, 14% nach 3 Jahren und 12% nach 5 Jahren) für CyA als vergleichbare Studien. So zeigte eine retrospektive Studie von van der Schaft und Kollegen aus dem Jahr 2015 aus zwei niederländischen Kliniken, die das DS von CyA (n=356 Erwachsene) zwischen 1991-2013 analysierte, ein medianes DS von 256 Tagen (entspricht ca. 8,53 Monaten).¹⁴⁰ Die DS-Raten betragen in der genannten Studie 34% nach 1 Jahr, 18% nach 2 Jahren, 12% nach 3 Jahren und 4% nach 6 Jahren.¹⁴⁰ In Übereinstimmung mit diesen Beobachtungen wird in einer monozentrischen retrospektiven Arbeit von Daguze et al. aus dem Jahr 2017 nach einer Analyse von 16 Monaten (05/2014 bis 08/2015), ein mittleres DS von 8,23 Monaten für die Therapie mit CyA (76 Erwachsene und 12 Kinder) angegeben.¹⁶³ Das DS betrug 34,1% nach einem Jahr.¹⁶³ Eine retrospektive Studie aus drei französischen dermatologischen Kliniken, welche zwischen 2007 und 2016 die DS Raten von MTX (n=31 Therapiezyklen) und CyA (n= 25) als first-line Therapien untersuchte, ermittelte ein kürzeres medianes DS für CyA (8 Monaten) im Vergleich zu MTX (23 Monate).¹⁴² Nach 1 Jahr wurde eine Survival Rate von 38% für CyA und von 71% für MTX festgestellt.¹⁴²

Das DS von MTX (n=9) lag gemäß der vorgelegten Studie im Mittel bei 5,0 Monaten. Nach einem Jahr waren noch 44% bzw. nach zwei Jahren noch 33% unter dieser Therapie. Diese Beobachtungen passen gut zu den Ergebnissen der bereits zuvor erwähnten Studie von Spekhorst und Kollegen.¹⁴³ Diese ermittelten in einer Kohorte von 89 Patienten unter MTX ein mittleres DS von 7,3 Monaten sowie DS Raten von 41% und 33% nach 1 bzw. 2 Jahren.¹⁴³ Ein etwas höheres mittleres DS (9,8 Monate) wird für MTX in der zuvor genannten niederländischen Studie von Politiek und Kollegen angegeben.¹²⁸ Die dort angegebenen DS-Raten von 41% nach 1 Jahr und von 34% nach 2 Jahren sind wiederum gut mit den vorgelegten Ergebnissen übereinstimmend.¹²⁸ Im Gegensatz hierzu stehen die Ergebnisse der erwähnten Studien von Law Ping Man et al.¹⁴² und von Gerbens et al.¹⁴¹. Letztere untersuchte in einer monozentrischen nicht verblindeten (open-label) 5-jährigen-follow-up klinischen Studie die Langzeiteffektivität, Sicherheit und DS von MTX (n=17) und AZA (n=18).¹⁴¹

Sowohl Law Ping Man et al. als auch Gerbens et al. wiesen ein längeres DS für MTX auf (23¹⁴² bzw. 28,8 Monate¹⁴¹). Nach 1 Jahr wurde eine Survival Rate von 71%¹⁴² bzw. 76%¹⁴¹ für MTX festgestellt. Dies liegt deutlich über den in der vorliegenden Studie ermittelten Raten.

Gemäß der vorgelegten Studie lag das DS von AZA (n=12) im Mittel bei 3,0 Monaten. Demgegenüber stehen Ergebnisse der zuvor zitierten Studie von van der Schaft und Kollegen.¹³⁰ Hier wurde ein längeres Survival für AZA ermittelt (6,7 Monate) und Survival Raten von 44%, 26% und 14% nach 1 bzw. 2 und 3 Jahren festgestellt.¹³⁰ Dies wiederum ist vereinbar mit den in der vorliegenden Studie ermittelten Survival-Raten (33% nach 1 Jahr, 25% nach 2 Jahren, 17% nach 3 Jahren und 17% nach 5 Jahren). Die bereits zuvor genannte Studie von Gerbens und Kollegen wies ein mittleres Survival von sogar 11,5 Monaten für AZA auf.¹⁴¹ Während in dieser Studie nach 1 bzw. 2 Jahren eine Survival Rate von jeweils 44% festgestellt wurde, sank nach 5 Jahren das ermittelte DS auf 6%.¹⁴¹ Eine multizentrische dänische Studie untersuchte retrospektiv die Survival Raten von AZA bei Erwachsenen (n=60) mit schwerer AD.¹²⁷ Nach 1, 2, 3, 4 und 5 Jahren wurde eine Survival Rate von jeweils 43%, 17%, 8%, 2% und 0% festgestellt.¹²⁷

Die bereits zuvor genannte Studie von van der Schaft und Kollegen ist bislang die einzige, die das DS von MMF untersuchte.¹³⁰ Sie berichtet über ein mittleres DS für enteric-coated Mycophenolsäure (EC-MPS) von 322 Tagen (entspricht etwa 10,6 Monaten). Nach 1, 2 und 3 Jahren betrug der jeweilige Prozentsatz der Patienten, die EC-MPS erhielten, 45%, 36% und 27%.¹³⁰ Dies stimmt mit den Ergebnissen der vorgelegten Studie gut überein, in der das mediane DS für MMF (n=34) 9,0 Monate betrug und nach 1, 2 und 3 Jahren eine Survival Rate von 43%, 27% und 23% festgestellt wurde.

In der vorgelegten Studie wurden 15 von 16 Therapiezyklen mit DUP bis zum Ende des Beobachtungszeitraums fortgesetzt (93,8%). Dabei lag das DS von DUP im Mittel bei 10,0 Monaten. Aufgrund der relativ neuen Zulassung von DUP als AD-Therapie sind Daten aus dem klinischen Alltag rar, jedoch gut kompatibel.^{132, 143, 164} In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen zeigten Khosravi et al.¹⁶⁴, Spekhorst et al.¹⁴³ und Pereyra-Rodriguez et al.¹³², dass DUP ein vielversprechendes DS aufweist.

Auch wenn zusammenfassend vergleichbare Studien die Ergebnisse der vorgelegten Untersuchung stützen, so fallen auch einzelne Diskrepanzen auf, was auf diverse Faktoren zurückzuführen sein könnte.

Es ist zu vermuten, dass die unterschiedlichen länderspezifischen Verordnungsvoraussetzungen und Leitlinienempfehlungen für die systemischen Therapien der AD Auswirkungen auf das DS haben könnten.¹⁶⁵ Zusätzlich sind wahrscheinlich sozioökonomische Aspekte sowie unterschiedliche Erfahrungen und Präferenzen der behandelnden Ärzte Faktoren, die DS beeinflussen.¹⁶⁶ Auch die Einführung neuer Therapien zur Behandlung der AD könnten Auswirkungen auf das DS haben. Stehen alternative Wirkstoffe zur Verfügung, wird die Indikation zum Wechsel einer Therapie bei Nebenwirkungen oder nicht ausreichender Effektivität sicher großzügiger gestellt als bisher. So bleibt es abzuwarten, inwieweit die Einführung neuer Biologika und JAK-Inhibitoren Einfluss auf das DS der bisherigen Therapien der AD nehmen.

Auch die zwischen den Studien stark schwankende Anzahl der Studienteilnehmer und die damit verbundene zum Teil sehr geringe Subgruppengröße könnte sich auf die Ergebnisse ausgewirkt haben. Denkbar ist zudem, dass unterschiedliche Dosierungsschemata in den einzelnen Untersuchungen auf das DS Einfluss nahmen. Auch individuelle Patientencharakteristika nehmen vermutlich Einfluss auf das DS der Therapien. In der vorgelegten Studie wurde beispielsweise die Einnahme einer systemischen Vortherapie der AD als negativer prädiktiver Faktor für das Survival von Immunsuppressiva identifiziert. Dies stimmt überein mit den Ergebnissen der zuvor genannten Studie von van der Schaft und Kollegen, in der das DS von CyA bei AD untersucht wurde.¹⁴⁰ Auch hier zeigte sich eine signifikante Verlängerung des DS von CyA, wenn Patienten Immunosuppressiva-naiv waren.¹⁴⁰

4.3 Gründe für das Absetzen der Therapien

69,1% der 139 untersuchten Therapiezyklen wurden bis zum Ende des Beobachtungszeitraums abgebrochen. Das Auftreten von Nebenwirkungen (43,8%) war insgesamt der häufigste Grund für das Absetzen der Therapien, gefolgt von Ineffektivität der Medikation (22,9%), sonstigen Abbruchgründen (17,8%) und Remission der AD (15,6%). Die einzelnen Medikamente zeigten zum Teil deutliche Unterschiede bezüglich Abbruchgründe. So wurden CyA, AZA und MTX am häufigsten aufgrund unerwünschter Ereignisse abgesetzt, während MMF am häufigsten aufgrund

von Non-Compliance beendet wurde. Nur ein Patient brach die Therapie mit DUP bis zum Ende des Beobachtungszeitraums ab, dies wurde durch Ineffektivität begründet.

CyA wurde nach unseren Ergebnissen hauptsächlich aufgrund von aufgetretenen Nebenwirkungen (47,2%) abgebrochen, insbesondere aufgrund des Kreatinin-Anstiegs. Dagegen nannten sowohl van der Schaft und Kollegen¹⁴⁰ als auch Daguze und Kollegen¹⁶³ die Remission der AD (26,4%¹⁴⁰ bzw. 45,5%¹⁶³) als häufigsten Grund für die Beendigung der Therapie mit CyA in deren Untersuchungen. In der Studie von Law Ping Man und Kollegen war im Gegensatz zu den genannten Ergebnissen die Ineffektivität von CyA mit 31% die häufigste Ursache für ein Therapieende.¹⁴² Die Abbruchquote von CyA aufgrund von unerwünschten Arzneimittelwirkungen liegt in den genannten Studien deutlich unter denen der hier vorgelegten Studie (47,2% vs. 27,7%¹⁶³, 22,2%¹⁴⁰ und 16%¹⁴²).

Die genannten Unterschiede könnten multifaktoriell bedingt sein. Die Inhomogenität der Studienkohorten ist dabei sicherlich ein zu berücksichtigender Faktor. Beispielsweise war das Durchschnittsalter bei Therapiebeginn mit CyA in der vorgelegten Studie (42,4 Jahre) höher als in den zum Vergleich herangezogenen Studien (37,6¹⁴⁰, 32,0¹⁴² bzw. 29,4¹⁶³ Jahre), was einen negativen Einfluss auf die Verträglichkeit des Medikaments in der untersuchten Kohorte gehabt haben könnte. Auch wenn es sich gemäß Studien und klinischer Erfahrungswerte bei CyA um ein wirksames Medikament zur Therapie der AD handelt, so wird eine kontinuierliche Langzeittherapie aufgrund des Nebenwirkungsprofils (u.a. Nephrotoxizität) nicht empfohlen.¹²⁶ Es ist also auch nicht verwunderlich, dass andere Studien beobachtet haben, dass bei Remission der Therapieabbruch erfolgte.

Nach den Ergebnissen der vorgelegten Studie wurde MTX hauptsächlich aufgrund von Nebenwirkungen (66,7%) abgebrochen, gefolgt von Remission der AD (16,7%). Dagegen wurde kein Therapieabbruch aufgrund von Ineffektivität beobachtet. Nebenwirkungen waren mit 25% ebenfalls der häufigste Grund für den Abbruch einer Therapie mit MTX in der Untersuchung von Politiek und Kollegen.¹²⁸ Im Gegensatz dazu berichtet die zuvor genannte Studie von Law Ping Man et al.¹⁴² über einen Abbruch der Therapie mit MTX am häufigsten aufgrund von Remission (55%) und die Arbeit von Gerbens und Kollegen¹⁴¹ aufgrund von Ineffektivität (41,7%) und Nebenwirkungen (33,3%). Die nur sehr kleine Subgruppe an Patienten unter Therapie

mit MTX sowie die klinische Variabilität zwischen den Kohorten lässt nur eine begrenzte Vergleichbarkeit der genannten Ergebnisse zu. Die verfügbaren Daten zur Arzneimittelsicherheit für MTX stammen größtenteils aus anderen niedrig dosierten Indikationen für MTX wie z.B. Psoriasis. Diese weisen darauf hin, dass unerwünschte Ereignisse (meist hepatisch oder gastrointestinaler) der häufigste Grund für das Absetzen von MTX sind.^{136, 166, 167} Sicherheitsdaten sollten jedoch nicht unüberlegt unter den Indikationen verallgemeinert werden. Tatsächlich hängt nicht nur die Wirksamkeit, sondern auch das Auftreten und der Schweregrad der Nebenwirkungen von der verwendeten Dosierung ab. Die wöchentlichen MTX- Dosierungen waren jedoch vergleichbar zwischen den oben genannten Studien und der vorgelegten Arbeit.

Nebenwirkungen waren in dieser retrospektiven Analyse der Hauptgrund (70%) für das Absetzen von AZA, während Ineffektivität seltener (20%) zum Abbruch führte. In der Studie von Gerbens et al. brachen 17 der 18 untersuchten Patienten unter AZA die Behandlung ab, hauptsächlich aufgrund von Ineffektivität (n=7) oder Remission (n=6) und nur in geringerem Maße wegen unerwünschter Ereignisse (n=1).¹⁴¹ In Übereinstimmung mit den vorgelegten Ergebnissen waren sowohl in der Studie von van der Schaft et al.¹³⁰ als auch von Thomsen et al.¹²⁷ unerwünschte Arzneimittelwirkungen der häufigste Grund für das Absetzen der Therapie mit AZA gefolgt von Ineffektivität. Es scheint demnach erforderlich Patienten gut bezüglich potentieller Nebenwirkungen vor Einleitung der Therapie mit AZA aufzuklären und regelmäßig klinische und laborchemische Kontrollen durchzuführen.

Unsere Ergebnisse bezüglich MMF deuten darauf hin, dass die Therapieabbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen (23,1%) signifikant niedriger als die von CyA, MTX und AZA war. MMF wurde am häufigsten aufgrund von Non-Compliance (30,8%) und Ineffektivität (26,9%) abgesetzt. Ineffektivität war ebenfalls die häufige Ursache für den Therapieabbruch von MMF in den zwei bereits genannten Studien von van der Schaft et al.¹³⁰ und Pereyra-Rodriguez et al.¹³² Auch wenn MMF demnach eine bessere Verträglichkeit als die anderen untersuchten Nicht-Biologika zur Therapie der AD aufzuweisen scheint, sollte individuell abgewogen werden, ob der zu erwartende Therapieerfolg ausreichend ist.

DUP wurde nach unseren Ergebnissen aufgrund von Ineffektivität bei 1 von 16 Patienten zum Ende des Beobachtungszeitraumes abgebrochen. Aufgrund der erst kürzlich erfolgten Zulassung von DUP zur Behandlung der AD bleibt es ungewiss, ob sich die Effektivität von DUP über einen längeren Zeitraum in einem linearen Trend fortsetzen wird. Dennoch sind die hier präsentierten Daten vielversprechend und diese Beobachtung aus dem klinischen Alltag verifiziert die in Phase-III-Studien beobachtete gute Wirksamkeit und Verträglichkeit der Therapie.^{110, 131, 169, 170}

4.4 Limitationen der Studie

Das retrospektive Studiendesign sollte bei der Interpretation der Daten bedacht werden. Die Datengenerierung war dadurch abhängig von der Qualität und der Vollständigkeit der medizinischen Unterlagen und eine Untererfassung von Ereignissen oder Charakteristika ist möglich. Komorbiditäten wurden beispielsweise nur über die Anamnese erfasst und nicht validiert. Natürlich wäre es wünschenswert gewesen, wenn Komorbiditäten, wie z.B. Depressionen, durch validierte Scores systematisch erfasst worden wären. Zudem wurde die Schwere der AD an beiden Kliniken nicht regelhaft anhand eines objektiven Scores erfasst und konnte somit nicht in die Analyse der Daten aufgenommen werden.

Die Erhebung an nur zwei Zentren, die geringe Größe des Studienkollektivs sowie zum Teil kleine Subgruppengrößen schränkt die Verallgemeinerbarkeit unserer Ergebnisse zudem ein. Eine größer angelegte Studie wäre wünschenswert, um die erzielten Ergebnisse zu untermauern und damit die Ergebnisse auch auf Patienten aus anderen Institutionen, mit anderer ethnischer Herkunft sowie aus anderen Gesundheitssystemen übertragen werden könnten.

Die häufige Gabe einer Komedikation mit Glukokortikosteroiden und/oder Antihistaminika hat möglicherweise das DS der einzelnen Medikationen beeinflusst. Die aktuellen Leitlinien empfehlen jedoch diese Komedikationen bei der AD⁹⁵, womit die Daten den realen klinischen Alltag widerspiegeln. Weiter muss bedacht werden, dass durch das Konzept des DS keine intermittierende Anwendung berücksichtigt werden kann, wie aktuell für CyA empfohlen.^{95, 106} Das DS von DUP muss unter Berücksichtigung des kurzen Zulassungszeitraums während des Beobachtungsintervalls interpretiert werden. Auch hier ist eine weiterführende Studie mit einem größeren Patientenkollektiv anzustreben, um die erzielten Ergebnisse zu untermauern. Obwohl wir das Regressionsmodell für diverse Variablen angepasst

haben, ist nicht mit letzter Sicherheit auszuschließen, dass weitere, nicht berücksichtigte Faktoren, Einfluss nehmen.

4.5 Fazit

Das Hauptziel dieser Studie war es, die DS-Raten aller zwischen 01/2007 und 12/2018 für die systemische Therapien der AD geläufig durch die Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Universitätsmedizin Mannheim und die Hautklinik der HELIOS Dr. Horst Schmidt Kliniken Wiesbaden eingesetzten Medikamente retrospektiv zu ermitteln und miteinander zu vergleichen. Das DS wurde für jedes systemische Medikament individuell analysiert. So erfolgte eine theoretische Schätzung des kumulativen Survivals mithilfe des Cox-Modells sowie die tatsächliche Darstellung des Kurvenverlaufs, berechnet mittels der Kaplan-Meier Methode. Die HRs für den Therapieabbruch wurden mit CyA als Referenzwert in den Cox-Regressionsmodellen bestimmt, in die auch diverse Variablen aufgenommen wurden, um deren Einfluss auf den Behandlungsabbruch genauer zu evaluieren.

Drei Hypothesen wurden in Kapitel 1.5 formuliert, die nun im Folgenden geprüft werden sollen.

Hypothese 1: Das DS von DUP ist höher als das DS der anderen untersuchten Systemtherapien CyA, MTX, AZA und MMF bei der Indikation AD.

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass das DS von DUP im Vergleich zu den anderen Nicht-Biologika Systemtherapien (CyA, MTX, AZA und MMF) signifikant höher war. Sowohl in der theoretischen Berechnung als auch in den tatsächlichen kumulativen Survival-Kurven hatte DUP das höchste kumulative Survival. Die Kurve von DUP war allerdings kürzer im Vergleich zu den anderen Therapien, da die Therapie erst 2017 zugelassen wurde. Das mittlere DS aller Therapiezyklen lag bei 12,0 Monaten (95% CI 8,9-15,0). CyA zeigte ein medianes DS von 12,0 Monaten (8,7-15,3), gefolgt von MMF (9,0 Monate (2,4-15,6)), MTX (5,0 Monate (0-10,8)) und AZA (3,0 Monate (0-11,5)). Das DS von DUP kann sowohl aufgrund der kürzlichen Zulassung des Medikaments als auch aufgrund der Fortsetzung der Therapie bei 93,8% der Patienten bei Ende der Datenerhebung nicht ermittelt werden.

In den Cox-Regressionsmodellen war die HR für einen Therapieabbruch von DUP im Vergleich mit CyA in allen Modellen stabil signifikant niedriger. So lag die HR für eine Beendigung der Therapie mit DUP je nach Modell zwischen 0,10 und 0,12. Zusammenfassend trifft die Hypothese 1 für DUP zu. Bei der Interpretation der vielversprechenden Ergebnisse muss allerdings die geringe Patientenzahl unter DUP und der kurze Zulassungszeitraum berücksichtigt werden. Weitere Studien sind wünschenswert, um zu überprüfen, ob sich das DS von DUP über einen längeren Therapiezeitraum stabil zeigt.

Hypothese 2: Das DS der Systemtherapien für die AD wird beeinflusst durch folgende Variablen:

- a) Alter bei Therapiebeginn: Lediglich im Modell 2, welches für Alter bei Therapiebeginn und Geschlecht adjustiert wurde, zeigte sich ein höheres Alter bei Therapiebeginn mit einem signifikant niedrigeren DS assoziiert (HR = 1,03). In den anderen untersuchten Modellen (Modell 1(nicht adjustiert) und 3 (zusätzlich adjustiert für systemische Vortherapie)) konnte dieser Zusammenhang jedoch nicht bestätigt werden. Die Hypothese kann demnach nicht sicher angenommen werden.
- b) Geschlecht: Diese Hypothese basiert auf Ergebnissen zweier vorausgegangener Studien, in denen das DS für CyA und MMF bei männlichen Patienten signifikant niedriger war.^{130, 140} In der vorliegenden Studie konnte jedoch kein Einfluss des Geschlechts auf die Wahrscheinlichkeit für einen Therapieabbruch aufgezeigt werden. Die Hypothese muss demnach für die untersuchte Kohorte verworfen werden.
- c) Systemische Vortherapien: Die Wahrscheinlichkeit für einen Therapieabbruch war bei Patienten, die mindestens eine systemische Vortherapie für die AD erhalten hatten, signifikant höher als bei jenen die bisher keine erhalten hatten (HR 2,09). Die Hypothese konnte also bestätigt werden.

Hypothese 3: Die häufigsten Ursachen für den Abbruch der Behandlung sind Nebenwirkungen und Ineffektivität.

Nebenwirkungen (43,8%) und Ineffektivität (22,9%) waren, wenn man alle Therapiezyklen berücksichtigt, tatsächlich die häufigsten Gründe für den Therapieabbruch in der untersuchten Kohorte.

Betrachtet man jedoch die einzelnen Medikamente, so können deutliche Unterschiede bezüglich der Gründe für deren Beendigung festgestellt werden. Während Nebenwirkungen der häufigste Grund für den Abbruch der Behandlung mit CyA, MTX und AZA waren, war Non-Compliance der Hauptgrund für den Abbruch der Behandlung mit MMF. Nur ein Patient unter der Therapie mit DUP hat die Therapie innerhalb des Beobachtungszeitraums beendet, dies aufgrund von Ineffektivität.

Die Hypothese, dass Nebenwirkungen und Ineffektivität die Hauptgründe für den Therapieabbruch sind, konnte für das Gesamtkollektiv bestätigt werden. Die Gültigkeit der Hypothese kann jedoch nicht uneingeschränkt auch auf die einzelnen Medikamente übertragen werden.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Die atopische Dermatitis (AD) ist eine häufig chronisch-persistierende oder chronisch-rezidivierende Hauterkrankung, die mit starkem Juckreiz, Komorbiditäten und psychosozialen Belastungen einhergehen kann. Bei therapieresistenten oder therapierefraktären mittelschweren-schweren Fällen, die mit Lokal- und Lichttherapie alleine nicht ausreichend behandelbar sind, ist eine systemische Therapie indiziert, welche häufig langfristig eingesetzt werden muss. Nachdem für die Erhaltungstherapie der AD in Deutschland lange Zeit nur Ciclosporin A (CyA) zugelassen war, steht mit Dupilumab (DUP) seit 2017 der erste therapeutische Antikörper für die zielgerichtete Therapie der AD zur Verfügung. Auch der „Off-label“ Gebrauch von Methotrexat (MTX), Azathioprin (AZA) und Mycophenolat Mofetil (MMF) kann leitliniengerecht erwogen werden. Bei der Auswahl einer Behandlungsstrategie ist das Drug Survival (DS) ausgesprochen wichtig. Es definiert den Zeitraum zwischen der ersten Einnahme und dem Absetzen eines Arzneimittels und ist ein guter Indikator für den Erfolg einer Therapie im klinischen Alltag, die Sicherheit, Wirksamkeit, Verträglichkeit und Patientenzufriedenheit umfasst.

Das Hauptziel dieser retrospektiven Studie war es, die Drug Survival-Raten aller zwischen dem 01.01.2007 und dem 31.12.2018 für die systemische Therapien der AD geläufig durch die Ambulanz der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Universitätsmedizin Mannheim und die Ambulanz der Dermatologie der HELIOS Dr. Horst-Schmidt-Kliniken Wiesbaden eingesetzten Medikamente zu ermitteln und miteinander zu vergleichen. Als sekundäre Studienziele sollten Gründe für den Therapieabbruch und Faktoren, die das DS beeinflussen, identifiziert werden. Klinische und soziodemographische Daten wurden aus den Patientenakten entnommen. Durch Kaplan-Meier Analysen wurde das mittlere DS für jede Medikation untersucht und tatsächliche Survival-Kurven erstellt. Die theoretische Schätzung des kumulativen Survivals wurde unter Verwendung von Cox-Modellen berechnet. Die Hazard Ratio (HR) für den Therapieabbruch wurde mit CyA als Referenzwert für multivariante Cox-Regressionen berechnet und Einflussfaktoren (Alter bei Therapiebeginn, Geschlecht sowie systemische Vortherapie) analysiert.

In der vorgelegten Studie konnten 94 Patienten mit insgesamt 139 Therapiezyklen aufgenommen und untersucht werden. Die DS Analyse ergab, dass DUP sowohl in

der theoretischen Berechnung als auch in den tatsächlichen kumulativen Survival-Kurven das höchste kumulative Survival im Vergleich zu CyA, MTX, AZA und MMF hatte.

In den Cox-Regressionsmodellen war die HR für einen Therapieabbruch von DUP im Vergleich zu CyA in allen Modellen signifikant niedriger. Die Anwendung einer systemischen Vortherapie für die AD war mit einem höheren Risiko für das Absetzen der Medikation assoziiert, während das Geschlecht keinen Einfluss auf das DS nahm. Der Einfluss des Alters bei Therapiebeginn auf das DS konnte gemäß den vorgelegten Analysen nicht sicher bestätigt werden.

69,1% aller Therapiezyklen wurden abgebrochen, wobei Unterschiede bezüglich der Abbruchgründe der einzelnen Arzneimittel festgestellt werden konnten. Betrachtet man alle Behandlungsabbrüche, so waren unerwünschte Arzneimittelwirkungen (43,8%) und Ineffektivität (22,9%) die häufigsten Gründe für die Therapiebeendigung. Bei CyA, MTX und AZA waren Nebenwirkungen der häufigste Abbruchgrund, während Non-Compliance der Hauptgrund für den Abbruch der MMF-Therapie darstellte. Nur ein Patient beendete die Therapie mit DUP, dies aufgrund von Ineffektivität. Dies deutet auf eine bessere Verträglichkeit und Sicherheit von DUP im Vergleich zu den anderen untersuchten Systemtherapien hin.

Das retrospektive Studiendesign, die Erhebung an nur zwei Zentren, die geringe Größe des Studienkollektivs sowie die zum Teil kleinen Subgruppengrößen sind wesentliche Limitationen der Studie. Das DS von DUP muss zudem unter Berücksichtigung des kurzen Zulassungszeitraums zum Zeitpunkt der Datenerhebung interpretiert werden. Es handelt sich jedoch um eine der ersten Arbeiten, in der das DS von CyA, MTX, AZA, MMF und DUP unter Alltagsbedingungen verglichen wird.

Wir hoffen, dass die Integration der vorgelegten Ergebnisse in die gemeinsame therapeutische Entscheidungsfindung dazu beitragen kann, dass eine individuell möglichst nachhaltig effektive, sichere und zufriedenstellende Systemtherapie identifiziert werden kann. Da das Repertoire an systemischen Behandlungen für die AD stetig erweitert wird, wird es interessant sein, DS Raten für Systemtherapien der AD in naher Zukunft erneut zu bewerten.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Heratizadeh, A, Werfel, T, Rosner, LM: [Adaptive immune response and associated trigger factors in atopic dermatitis]. *Hautarzt*, 66: 96-102, 2015.
2. Silverberg, JI: Comorbidities and the impact of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 123: 144-151, 2019.
3. Moyle, M, Cevikbas, F, Harden, JL, Guttman-Yassky, E: Understanding the immune landscape in atopic dermatitis: The era of biologics and emerging therapeutic approaches. *Exp Dermatol*, 28: 756-768, 2019.
4. Sanchez-Borges, M, Capriles-Hulett, A, Ortega-Martell, JA, Zubeldia, IA: New and Potential Treatments for Atopic Dermatitis: Biologicals and Small Molecules. *Curr Allergy Asthma Rep*, 19: 18, 2019.
5. Kramer, ON, Strom, MA, Ladizinski, B, Lio, PA: The history of atopic dermatitis. *Clin Dermatol*, 35: 344-348, 2017.
6. Bhattacharya, T, Strom, MA, Lio, PA: Historical Perspectives on Atopic Dermatitis: Eczema Through the Ages. *Pediatr Dermatol*, 33: 375-379, 2016.
7. Weidinger, S, Beck, LA, Bieber, T, Kabashima, K, Irvine, AD: Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers*, 4: 1, 2018.
8. Harrop, J, Chinn, S, Verlati, G, Olivieri, M, Norback, D, Wjst, M, Janson, C, Zock, JP, Leynaert, B, Gislason, D, Ponzio, M, Villani, S, Carosso, A, Svanes, C, Heinrich, J, Jarvis, D: Eczema, atopy and allergen exposure in adults: a population-based study. *Clin Exp Allergy*, 37: 526-535, 2007.
9. Barbarot, S, Auziere, S, Gadkari, A, Girolomoni, G, Puig, L, Simpson, EL, Margolis, DJ, de Bruin-Weller, M, Eckert, L: Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey. *Allergy*, 73: 1284-1293, 2018.
10. Wolkewitz, M, Rothenbacher, D, Low, M, Stegmaier, C, Ziegler, H, Radulescu, M, Brenner, H, Diepgen, TL: Lifetime prevalence of self-reported atopic diseases in a population-based sample of elderly subjects: results of the ESTHER study. *Br J Dermatol*, 156: 693-697, 2007.
11. Simon, D, Wollenberg, A, Renz, H, Simon, HU: Atopic Dermatitis: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2019. *Int Arch Allergy Immunol*, 178: 207-218, 2019.
12. Williams, HC: Epidemiology of atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol*, 25: 522-529, 2000.
13. Scheerer, C, Eyerich, K: [Pathogenesis of atopic dermatitis]. *Hautarzt*, 69: 191-196, 2018.
14. Smith, FJ, Irvine, AD, Terron-Kwiatkowski, A, Sandilands, A, Campbell, LE, Zhao, Y, Liao, H, Evans, AT, Goude, DR, Lewis-Jones, S, Arsecularatne, G, Munro, CS, Sergeant, A, O'Regan, G, Bale, SJ, Compton, JG, DiGiovanna, JJ, Presland, RB, Fleckman, P, McLean, WH: Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nat Genet*, 38: 337-342, 2006.
15. Grobe, W, Bieber, T, Novak, N: Pathophysiologie der atopischen Dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges*, 17: 433-441, 2019.

16. Williamson, S, Merritt, J, De Benedetto, A: Atopic dermatitis in the elderly: a review of clinical and pathophysiological hallmarks. *Br J Dermatol*, 182: 47-54, 2020.
17. Zaniboni, MC, Samorano, LP, Orfali, RL, Aoki, V: Skin barrier in atopic dermatitis: beyond filaggrin. *An Bras Dermatol*, 91: 472-478, 2016.
18. Tsakok, T, Woolf, R, Smith, CH, Weidinger, S, Flohr, C: Atopic dermatitis: the skin barrier and beyond. *Br J Dermatol*, 180: 464-474, 2019.
19. Kanitakis, J: Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin. *Eur J Dermatol*, 12: 390-399; quiz 400-391, 2002.
20. Kopfnagel, V, Harder, J, Werfel, T: Expression of antimicrobial peptides in atopic dermatitis and possible immunoregulatory functions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 13: 531-536, 2013.
21. Clausen, ML, Slotved, HC, Krogh, KA, Andersen, PS, Agner, T: In vivo expression of antimicrobial peptides in atopic dermatitis. *Exp Dermatol*, 25: 3-9, 2016.
22. Wollenberg, A, Rawer, HC, Schaubert, J: Innate immunity in atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol*, 41: 272-281, 2011.
23. Weidinger, S, Novak, N: Atopic dermatitis. *Lancet*, 387: 1109-1122, 2016.
24. Bergmann, MM, Caubet, JC, Boguniewicz, M, Eigenmann, PA: Evaluation of food allergy in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 1: 22-28, 2013.
25. Werfel, T, Heratizadeh, A, Niebuhr, M, Kapp, A, Roesner, LM, Karch, A, Erpenbeck, VJ, Losche, C, Jung, T, Krug, N, Badorrek, P, Hohlfeld, JM: Exacerbation of atopic dermatitis on grass pollen exposure in an environmental challenge chamber. *J Allergy Clin Immunol*, 136: 96-103 e109, 2015.
26. Plewig, G: Atopisches Ekzem. In: *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie*. 6 ed. Berlin, Heidelberg, Springer, 2015, pp 508-528.
27. Frazier, W, Bhardwaj, N: Atopic Dermatitis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*, 101: 590-598, 2020.
28. Eichenfield, LF, Tom, WL, Berger, TG, Krol, A, Paller, AS, Schwarzenberger, K, Bergman, JN, Chamlin, SL, Cohen, DE, Cooper, KD, Cordoro, KM, Davis, DM, Feldman, SR, Hanifin, JM, Margolis, DJ, Silverman, RA, Simpson, EL, Williams, HC, Elmets, CA, Block, J, Harrod, CG, Smith Begolka, W, Sidbury, R: Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*, 71: 116-132, 2014.
29. Diepgen, TL, Sauerbrei, W, Fartasch, M: Development and validation of diagnostic scores for atopic dermatitis incorporating criteria of data quality and practical usefulness. *J Clin Epidemiol*, 49: 1031-1038, 1996.
30. Uter, W, Schwanitz, HJ, Pfahlberg, A, Gefeller, O: Atopic signs and symptoms: assessing the 'atopy score' concept. *Dermatology*, 202: 4-8, 2001.
31. Breuer, K, Werfel, T: Atopic Dermatitis. In: *Kanerva's Occupational Dermatology*. Springer International Publishing, 2019, pp 1-17.
32. Vakharia, PP, Silverberg, JI: Adult-Onset Atopic Dermatitis: Characteristics and Management. *Am J Clin Dermatol*, 20: 771-779, 2019.

33. Hanifin, JM, Rajka, G: Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)*, 92 suppl.: 44-47, 1980.
34. Schmitt, J, Langan, S, Williams, HC, European Dermato-Epidemiology, N: What are the best outcome measurements for atopic eczema? A systematic review. *J Allergy Clin Immunol*, 120: 1389-1398, 2007.
35. Chopra, R, Silverberg, JI: Assessing the severity of atopic dermatitis in clinical trials and practice. *Clin Dermatol*, 36: 606-615, 2018.
36. Thomas, KS, Apfelbacher, CA, Chalmers, JR, Simpson, E, Spuls, PI, Gerbens, LAA, Williams, HC, Schmitt, J, Gabes, M, Howells, L, Stuart, BL, Grinich, E, Pawlitschek, T, Burton, T, Howie, L, Gadkari, A, Eckert, L, Ebata, T, Boers, M, Saeki, H, Nakahara, T, Katoh, N: Recommended core outcome instruments for health-related quality of life, long-term control and itch intensity in atopic eczema trials: results of the HOME VII consensus meeting. *Br J Dermatol*, 185 (1): 1-8, 2020.
37. Kunz, B, Oranje, AP, Labreze, L, Stalder, JF, Ring, J, Taieb, A: Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology*, 195: 10-19, 1997.
38. Werfel, T, Heratizadeh, A, Aberer, W, Ahrens, F, Augustin, M, Biedermann, T, Diepgen, T, Folster-Holst, R, Gieler, U, Kahle, J, Kapp, A, Nast, A, Nemat, K, Ott, H, Przybilla, B, Roecken, M, Schlaeger, M, Schmid-Grendelmeier, P, Schmitt, J, Schwennesen, T, Staab, D, Worm, M: S2k guideline on diagnosis and treatment of atopic dermatitis--short version. *J Dtsch Dermatol Ges*, 14: 92-106, 2016.
39. Schmitt, J, Langan, S, Deckert, S, Svensson, A, von Kobyletzki, L, Thomas, K, Spuls, P, Harmonising Outcome Measures for Atopic Dermatitis, I: Assessment of clinical signs of atopic dermatitis: a systematic review and recommendation. *J Allergy Clin Immunol*, 132: 1337-1347, 2013.
40. Charman, CR, Venn, AJ, Williams, HC: The patient-oriented eczema measure: development and initial validation of a new tool for measuring atopic eczema severity from the patients' perspective. *Arch Dermatol*, 140: 1513-1519, 2004.
41. Silverberg, JI, Gelfand, JM, Margolis, DJ, Fonacier, L, Boguniewicz, M, Schwartz, LB, Simpson, E, Grayson, MH, Ong, PY, Fuxench, ZCC: Severity strata for POEM, PO-SCORAD, and DLQI in US adults with atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 121: 464-468 e463, 2018.
42. Langner, MD, Maibach, HI: Pruritus measurement and treatment. *Clin Exp Dermatol*, 34: 285-288, 2009.
43. Yosipovitch, G, Reaney, M, Mastey, V, Eckert, L, Abbe, A, Nelson, L, Clark, M, Williams, N, Chen, Z, Ardeleanu, M, Akinlade, B, Graham, NMH, Pirozzi, G, Staudinger, H, Plaum, S, Radin, A, Gadkari, A: Peak Pruritus Numerical Rating Scale: psychometric validation and responder definition for assessing itch in moderate-to-severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol*, 181: 761-769, 2019.
44. Rangel, SM, Paller, AS: Bacterial colonization, overgrowth, and superinfection in atopic dermatitis. *Clin Dermatol*, 36: 641-647, 2018.

45. Kim, J, Kim, BE, Ahn, K, Leung, DYM: Interactions Between Atopic Dermatitis and Staphylococcus aureus Infection: Clinical Implications. *Allergy Asthma Immunol Res*, 11: 593-603, 2019.
46. Erfurt-Berge, C, Schmidt, A, Angelovska, I, Mahler, V: [Occupationally acquired MRSA colonization and occupational dermatological assessments (BK-No. 3101 in the German list of Occupational Diseases) : Analysis of the DGUV documentation and expert opinion on a case with work-related MRSA-triggered atopic dermatitis]. *Hautarzt*, 71: 613-623, 2020.
47. Ong, PY, Leung, DY: Bacterial and Viral Infections in Atopic Dermatitis: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*, 51: 329-337, 2016.
48. Hort, W, Nilles, M, Mayser, P: [Malassezia yeasts and their significance in dermatology]. *Hautarzt*, 57: 633-643; quiz 644-635, 2006.
49. Maier, P, Lapp, T, Reinhard, T: [Ocular involvement in atopic dermatitis : Clinical aspects and therapy]. *Ophthalmologe*, 114: 514-524, 2017.
50. Boguniewicz, M, Leung, DY: Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol Rev*, 242: 233-246, 2011.
51. Silverberg, JI: Associations between atopic dermatitis and other disorders. *F1000Res*, 7: 303, 2018.
52. Kapoor, R, Menon, C, Hoffstad, O, Bilker, W, Leclerc, P, Margolis, DJ: The prevalence of atopic triad in children with physician-confirmed atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 58: 68-73, 2008.
53. Bonnelykke, K, Pipper, CB, Tavendale, R, Palmer, CN, Bisgaard, H: Filaggrin gene variants and atopic diseases in early childhood assessed longitudinally from birth. *Pediatr Allergy Immunol*, 21: 954-961, 2010.
54. Marenholz, I, Kerscher, T, Bauerfeind, A, Esparza-Gordillo, J, Nickel, R, Keil, T, Lau, S, Rohde, K, Wahn, U, Lee, YA: An interaction between filaggrin mutations and early food sensitization improves the prediction of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 123: 911-916, 2009.
55. Palmer, CN, Irvine, AD, Terron-Kwiatkowski, A, Zhao, Y, Liao, H, Lee, SP, Goudie, DR, Sandilands, A, Campbell, LE, Smith, FJ, O'Regan, GM, Watson, RM, Cecil, JE, Bale, SJ, Compton, JG, DiGiovanna, JJ, Fleckman, P, Lewis-Jones, S, Arseculeratne, G, Sergeant, A, Munro, CS, El Houate, B, McElreavey, K, Halkjaer, LB, Bisgaard, H, Mukhopadhyay, S, McLean, WH: Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet*, 38: 441-446, 2006.
56. Amat, F, Soria, A, Tallon, P, Bourgoin-Heck, M, Lambert, N, Deschildre, A, Just, J: New insights into the phenotypes of atopic dermatitis linked with allergies and asthma in children: An overview. *Clin Exp Allergy*, 48: 919-934, 2018.
57. Pols, DH, Wartna, JB, Moed, H, van Alphen, EI, Bohnen, AM, Bindels, PJ: Atopic dermatitis, asthma and allergic rhinitis in general practice and the open population: a systematic review. *Scand J Prim Health Care*, 34: 143-150, 2016.
58. Bielory, L: Allergic conjunctivitis and the impact of allergic rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep*, 10: 122-134, 2010.

59. Schroder, K, Finis, D, Meller, S, Buhren, BA, Wagenmann, M, Geerling, G: [Seasonal and Perennial Allergic Rhinoconjunctivitis]. *Laryngorhinootologie*, 96: 89-97, 2017.
60. Burks, W: Skin manifestations of food allergy. *Pediatrics*, 111: 1617-1624, 2003.
61. Eigenmann, PA, Calza, AM: Diagnosis of IgE-mediated food allergy among Swiss children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol*, 11: 95-100, 2000.
62. Schafer, T, Bohler, E, Ruhdorfer, S, Weigl, L, Wessner, D, Heinrich, J, Filipiak, B, Wichmann, HE, Ring, J: Epidemiology of food allergy/food intolerance in adults: associations with other manifestations of atopy. *Allergy*, 56: 1172-1179, 2001.
63. Kleine-Tebbe, J, Wassmann-Otto, A, Monnikes, H: [Food Allergy and Intolerance : Distinction, Definitions and Delimitation]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 59: 705-722, 2016.
64. Niggemann, B, Sielaff, B, Beyer, K, Binder, C, Wahn, U: Outcome of double-blind, placebo-controlled food challenge tests in 107 children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy*, 29: 91-96, 1999.
65. Wichmann, K, Heratizadeh, A, Werfel, T: [Food allergy in atopic dermatitis]. *Hautarzt*, 63: 315-324, 2012.
66. Werfel, T: [Food allergy in adulthood]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 59: 737-744, 2016.
67. Simpson, EL, Bieber, T, Eckert, L, Wu, R, Ardeleanu, M, Graham, NM, Pirozzi, G, Mastey, V: Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): Insights from a phase 2b clinical trial of dupilumab in adults. *J Am Acad Dermatol*, 74: 491-498, 2016.
68. Andersen, YM, Egeberg, A, Gislason, GH, Skov, L, Thyssen, JP: Autoimmune diseases in adults with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 76: 274-280 e271, 2017.
69. Kage, P, Simon, JC, Treudler, R: Atopic dermatitis and psychosocial comorbidities. *J Dtsch Dermatol Ges*, 18: 93-102, 2020.
70. Synnerstad, I, Fredrikson, M, Ternesten-Bratel, A, Rosdahl, I: Low risk of melanoma in patients with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 22: 1423-1428, 2008.
71. Gandini, S, Stanganelli, I, Palli, D, De Giorgi, V, Masala, G, Caini, S: Atopic dermatitis, naevi count and skin cancer risk: A meta-analysis. *J Dermatol Sci*, 84: 137-143, 2016.
72. Paller, A, Jaworski, JC, Simpson, EL, Boguniewicz, M, Russell, JJ, Block, JK, Tofte, S, Dunn, JD, Feldman, SR, Clark, AR, Schwartz, G, Eichenfield, LF: Major Comorbidities of Atopic Dermatitis: Beyond Allergic Disorders. *Am J Clin Dermatol*, 19: 821-838, 2018.
73. Silverberg, JI, Becker, L, Kwasny, M, Menter, A, Cordoro, KM, Paller, AS: Central obesity and high blood pressure in pediatric patients with atopic dermatitis. *JAMA Dermatol*, 151: 144-152, 2015.
74. Drucker, AM, Flohr, C: Atopic dermatitis and cardiovascular disease: have we seen enough to refute a causal link? *Br J Dermatol*, 178: 1235-1236, 2018.

75. Standl, M, Tesch, F, Baurecht, H, Rodriguez, E, Muller-Nurasyid, M, Gieger, C, Peters, A, Wang-Sattler, R, Prehn, C, Adamski, J, Kronenberg, F, Schulz, H, Koletzko, S, Schikowski, T, von Berg, A, Lehmann, I, Berdel, D, Heinrich, J, Schmitt, J, Weidinger, S: Association of Atopic Dermatitis with Cardiovascular Risk Factors and Diseases. *J Invest Dermatol*, 137: 1074-1081, 2017.
76. Kiebert, G, Sorensen, SV, Revicki, D, Fagan, SC, Doyle, JJ, Cohen, J, Fivenson, D: Atopic dermatitis is associated with a decrement in health-related quality of life. *Int J Dermatol*, 41: 151-158, 2002.
77. Helmbold, P, Gaisbauer, G, Kupfer, J, Haustein, UF: Longitudinal case analysis in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*, 80: 348-352, 2000.
78. Ali, Z, Anderson, K, Chiriac, A, Andersen, AD, Isberg, AP, Moreno, FG, Eiken, A, Thomsen, SF, Zibert, JR: High adherence and low dropout rate in a virtual clinical study of atopic dermatitis through weekly reward-based personalized genetic lifestyle reports. *PLoS One*, 15: e0235500, 2020.
79. Kaaz, K, Szepietowski, JC, Matusiak, L: Influence of Itch and Pain on Sleep Quality in Atopic Dermatitis and Psoriasis. *Acta Derm Venereol*, 99: 175-180, 2019.
80. Sadeh, A, Pergamin, L, Bar-Haim, Y: Sleep in children with attention-deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of polysomnographic studies. *Sleep Med Rev*, 10: 381-398, 2006.
81. Ramirez, FD, Chen, S, Langan, SM, Prather, AA, McCulloch, CE, Kidd, SA, Cabana, MD, Chren, MM, Abuabara, K: Association of Atopic Dermatitis With Sleep Quality in Children. *JAMA Pediatr*, 173: e190025, 2019.
82. Deckers, IA, McLean, S, Linssen, S, Mommers, M, van Schayck, CP, Sheikh, A: Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic eczema 1990-2010: a systematic review of epidemiological studies. *PLoS One*, 7: e39803, 2012.
83. Lange, S, Zschocke, I, Langhardt, S, Amon, U, Augustin, M: [Effects of combined dermatological and behavioural medicine therapy in hospitalized patients with psoriasis and atopic dermatitis]. *Hautarzt*, 50: 791-797, 1999.
84. Dalgard, FJ, Gieler, U, Tomas-Aragones, L, Lien, L, Poot, F, Jemec, GBE, Misery, L, Szabo, C, Linder, D, Sampogna, F, Evers, AWM, Halvorsen, JA, Balieva, F, Szepietowski, J, Romanov, D, Marron, SE, Altunay, IK, Finlay, AY, Salek, SS, Kupfer, J: The psychological burden of skin diseases: a cross-sectional multicenter study among dermatological out-patients in 13 European countries. *J Invest Dermatol*, 135: 984-991, 2015.
85. Patel, KR, Immaneni, S, Singam, V, Rastogi, S, Silverberg, JI: Association between atopic dermatitis, depression, and suicidal ideation: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*, 80: 402-410, 2019.
86. Lee, S, Shin, A: Association of atopic dermatitis with depressive symptoms and suicidal behaviors among adolescents in Korea: the 2013 Korean Youth Risk Behavior Survey. *BMC Psychiatry*, 17: 3, 2017.
87. Jowett, S, Ryan, T: Skin disease and handicap: an analysis of the impact of skin conditions. *Soc Sci Med*, 20: 425-429, 1985.

88. Coenraads, PJ, Span, L, Jaspers, JP, Fidler, V: [Intensive patient education and treatment program for young adults with atopic eczema]. *Hautarzt*, 52: 428-433, 2001.
89. Holm, EA, Esmann, S, Jemec, GB: The handicap caused by atopic dermatitis--sick leave and job avoidance. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 20: 255-259, 2006.
90. Nyren, M, Lindberg, M, Stenberg, B, Svensson, M, Svensson, A, Meding, B: Influence of childhood atopic dermatitis on future worklife. *Scand J Work Environ Health*, 31: 474-478, 2005.
91. van Os-Medendorp, H, Appelman-Noordermeer, S, Bruijnzeel-Koomen, C, de Bruin-Weller, M: Sick Leave and Factors Influencing Sick Leave in Adult Patients with Atopic Dermatitis: A Cross-Sectional Study. *J Clin Med*, 4: 535-547, 2015.
92. Zuberbier, T, Orlow, SJ, Paller, AS, Taieb, A, Allen, R, Hernanz-Hermosa, JM, Ocampo-Candiani, J, Cox, M, Langeraar, J, Simon, JC: Patient perspectives on the management of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 118: 226-232, 2006.
93. Yano, C, Saeki, H, Ishiji, T, Ishiujii, Y, Sato, J, Tofuku, Y, Nakagawa, H: Impact of disease severity on work productivity and activity impairment in Japanese patients with atopic dermatitis. *J Dermatol*, 40: 736-739, 2013.
94. Ehlken, B, Mohrenschlager, M, Kugland, B, Berger, K, Quednau, K, Ring, J: [Cost-of-illness study in patients suffering from atopic eczema in Germany]. *Hautarzt*, 56: 1144-1151, 2005.
95. Werfel, T, Heratizadeh, A, Aberer, W, Ahrens, F, Augustin, M, Biedermann, T, Diepgen, T, Fölster-Holst, R, Kahle, J, Kapp, A, Nemat, K, Peters, E, Schlaeger, M, Schmid-Grendelmeier, P, Schmitt, J, Schwennesen, T, Staab, D, Traidl-Hoffmann, C, Werner, R, Wollenberg, A, Worm, M, Ott, H: Aktualisierung,, Systemtherapie bei Neurodermitis“ zur S2k-Leitlinie Neurodermitis. *J Dtsch Dermatol Ges*, 19: 151-169, 2021.
96. Biedermann, T, Werfel, T: [Status quo and prospects for systemic therapy of atopic dermatitis. *Biologics ante portas*]. *Hautarzt*, 66: 108-113, 2015.
97. Beck, LA, Thaci, D, Hamilton, JD, Graham, NM, Bieber, T, Rocklin, R, Ming, JE, Ren, H, Kao, R, Simpson, E, Ardeleanu, M, Weinstein, SP, Pirozzi, G, Guttman-Yassky, E, Suarez-Farinas, M, Hager, MD, Stahl, N, Yancopoulos, GD, Radin, AR: Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med*, 371: 130-139, 2014.
98. Reich, K, DeLozier, AM, Nunes, FP, Thyssen, JP, Eichenfield, LF, Wollenberg, A, Ross Terres, JA, Watts, SD, Chen, YF, Simpson, EL, Silverberg, JI: Baricitinib improves symptoms in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: patient-reported outcomes from two randomized monotherapy phase III trials. *J Dermatolog Treat*: 1-10, 2020.
99. Wollenberg, A, Blauvelt, A, Guttman-Yassky, E, Worm, M, Lynde, C, Lacour, JP, Spelman, L, Katoh, N, Saeki, H, Poulin, Y, Lesiak, A, Kircik, L, Cho, SH, Herranz, P, Cork, MJ, Peris, K, Steffensen, LA, Bang, B, Kuznetsova, A,

- Jensen, TN, Osterdal, ML, Simpson, EL, Ecztra, investigators, Es: Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2). *Br J Dermatol*, 184: 437-449, 2021.
100. Guttman-Yassky, E, Thaçi, D, Pangan, AL, Hong, HC, Papp, KA, Reich, K, Beck, LA, Mohamed, MF, Othman, AA, Anderson, JK, Gu, Y, Teixeira, HD, Silverberg, JI: Upadacitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis: 16-week results from a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*, 145: 877-884, 2020.
101. Guttman-Yassky, E, Blauvelt, A, Eichenfield, LF, Paller, AS, Armstrong, AW, Drew, J, Gopalan, R, Simpson, EL: Efficacy and Safety of Lebrikizumab, a High-Affinity Interleukin 13 Inhibitor, in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 2b Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*, 156: 411-420, 2020.
102. Silverberg, JI, Pinter, A, Pulka, G, Poulin, Y, Bouaziz, JD, Wollenberg, A, Murrell, DF, Alexis, A, Lindsey, L, Ahmad, F, Piketty, C, Clucas, A: Phase 2B randomized study of nemolizumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis and severe pruritus. *J Allergy Clin Immunol*, 145: 173-182, 2020.
103. Silverberg, JI, Simpson, EL, Thyssen, JP, Gooderham, M, Chan, G, Feeney, C, Biswas, P, Valdez, H, DiBonaventura, M, Nduaka, C, Rojo, R: Efficacy and Safety of Abrocitinib in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*, 156: 863-873, 2020.
104. Wohlrab, J, Mrowietz, U, Weidinger, S, Werfel, T, Wollenberg, A: [Recommendations when switching therapy from immunosuppressive drugs to dupilumab in patients with atopic dermatitis]. *Hautarzt*, 72: 321-327, 2021.
105. Christoffers, WA, Politiek, K, Coenraads, PJ, van der Schaft, J, de Bruin-Weller, MS, Schuttelaar, ML: Drug survival of cyclosporine in the treatment of hand eczema: a multicentre, daily use study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 30: 63-66, 2016.
106. Lee, SS, Tan, AW, Giam, YC: Cyclosporin in the treatment of severe atopic dermatitis: a retrospective study. *Ann Acad Med Singap*, 33: 311-313, 2004.
107. Tanei, R: Atopic Dermatitis in Older Adults: A Review of Treatment Options. *Drugs Aging*, 37: 149-160, 2020.
108. Del Rosso, JQ: Monoclonal antibody therapies for Atopic Dermatitis: Where Are We Now in the Spectrum of Disease Management? *J Clin Aesthet Dermatol*, 12: 39-41, 2019.
109. Silverberg, JI, Yosipovitch, G, Simpson, EL, Kim, BS, Wu, JJ, Eckert, L, Guillemin, I, Chen, Z, Ardeleanu, M, Bansal, A, Kaur, M, Rossi, AB, Graham, NMH, Patel, N, Gadkari, A: Dupilumab treatment results in early and sustained improvements in itch in adolescents and adults with moderate to severe atopic dermatitis: Analysis of the randomized phase 3 studies SOLO 1 and SOLO 2, AD ADOL, and CHRONOS. *J Am Acad Dermatol*, 82: 1328-1336, 2020.
110. Simpson, EL, Bieber, T, Guttman-Yassky, E, Beck, LA, Blauvelt, A, Cork, MJ, Silverberg, JI, Deleuran, M, Kataoka, Y, Lacour, JP, Kingo, K, Worm, M, Poulin, Y, Wollenberg, A, Soo, Y, Graham, NM, Pirozzi, G, Akinlade, B, Staudinger, H,

- Mastey, V, Eckert, L, Gadkari, A, Stahl, N, Yancopoulos, GD, Ardeleanu, M, Solo, Investigators, S: Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*, 375: 2335-2348, 2016.
111. Aszodi, N, Thurau, S, Seegraber, M, de Bruin-Weller, M, Wollenberg, A: Management of dupilumab-associated conjunctivitis in atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges*, 17: 488-491, 2019.
112. Howell, MD, Fitzsimons, C, Smith, PA: JAK/STAT inhibitors and other small molecule cytokine antagonists for the treatment of allergic disease. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 120: 367-375, 2018.
113. Schwartz, DM, Kanno, Y, Villarino, A, Ward, M, Gadina, M, O'Shea, JJ: JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov*, 17: 78, 2017.
114. European Medicines Agency: Rinvoq: EPAR - Product information. *EMA/H/C/004760*. Netherlands, 2021.
115. Reich, K, Kabashima, K, Peris, K, Silverberg, JI, Eichenfield, LF, Bieber, T, Kaszuba, A, Kolodsick, J, Yang, FE, Gamalo, M, Brinker, DR, DeLozier, AM, Janes, JM, Nunes, FP, Thyssen, JP, Simpson, EL: Efficacy and Safety of Baricitinib Combined With Topical Corticosteroids for Treatment of Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*, 156: 1333-1343, 2020.
116. Simpson, EL, Forman, S, Silverberg, JI, Zirwas, M, Maverakis, E, Han, G, Guttman-Yassky, E, Marnell, D, Bissonnette, R, Waibel, J, Nunes, FP, DeLozier, AM, Angle, R, Gamalo, M, Holzwarth, K, Goldblum, O, Zhong, J, Janes, J, Papp, K: Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from a randomized monotherapy phase 3 trial in the United States and Canada (BREEZE-AD5). *J Am Acad Dermatol*, 85: 62-70, 2021.
117. Simpson, EL, Lacour, JP, Spelman, L, Galimberti, R, Eichenfield, LF, Bissonnette, R, King, BA, Thyssen, JP, Silverberg, JI, Bieber, T, Kabashima, K, Tsunemi, Y, Costanzo, A, Guttman-Yassky, E, Beck, LA, Janes, JM, DeLozier, AM, Gamalo, M, Brinker, DR, Cardillo, T, Nunes, FP, Paller, AS, Wollenberg, A, Reich, K: Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomized monotherapy phase III trials. *Br J Dermatol*, 183: 242-255, 2020.
118. Buhl, T, Rosmarin, D, Serra-Baldrich, E, Fernandez-Penas, P, Igarashi, A, Konstantinou, MP, Chen, S, Lu, N, Pierce, E, Casillas, M: Itch and Sleep Improvements with Baricitinib in Patients with Atopic Dermatitis: A Post Hoc Analysis of 3 Phase 3 Studies. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 11: 971-982, 2021.
119. Bieber, T: Interleukin-13: Targeting an underestimated cytokine in atopic dermatitis. *Allergy*, 75: 54-62, 2020.
120. Wollenberg, A, Weidinger, S, Worm, M, Bieber, T: Tralokinumab in atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges*, 19: 1435-1442, 2021.
121. Wollenberg, A, Howell, MD, Guttman-Yassky, E, Silverberg, JI, Kell, C, Ranade, K, Moate, R, van der Merwe, R: Treatment of atopic dermatitis with tralokinumab, an anti-IL-13 mAb. *J Allergy Clin Immunol*, 143: 135-141, 2019.

122. Wollenberg, A, Blauvelt, A, Guttman-Yassky, E, Worm, M, Lynde, C, Lacour, JP, Spelman, L, Kato, N, Saeki, H, Poulin, Y, Lesiak, A, Kircik, L, Cho, SH, Herranz, P, Cork, MJ, Peris, K, Steffensen, LA, Bang, B, Kuznetsova, A, Jensen, TN, Østerdal, ML, Simpson, EL: Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2). *Br J Dermatol*, 184: 437-449, 2021.
123. Silverberg, JI, Toth, D, Bieber, T, Alexis, AF, Elewski, BE, Pink, AE, Hijnen, D, Jensen, TN, Bang, B, Olsen, CK, Kurbasic, A, Weidinger, S: Tralokinumab plus topical corticosteroids for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: results from the double-blind, randomized, multicentre, placebo-controlled phase III ECZTRA 3 trial. *Br J Dermatol*, 184: 450-463, 2021.
124. Wollenberg, A, Beck, LA, de Bruin Weller, M, Simpson, EL, Imafuku, S, Boguniewicz, M, Zachariae, R, Olsen, CK, Thyssen, JP: Conjunctivitis in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from five tralokinumab clinical trials. *Br J Dermatol*, 2021.
125. Gunther, R, Nasser, S, Hinrichsen, H, Folsch, UR: [Erythema gyratum repens: drug reaction following azathioprine administration in a patient with type I autoimmune hepatitis]. *Med Klin (Munich)*, 97: 414-417, 2002.
126. Wollenberg, A, Barbarot, S, Bieber, T, Christen-Zaech, S, Deleuran, M, Fink-Wagner, A, Gieler, U, Girolomoni, G, Lau, S, Muraro, A, Czarnecka-Operacz, M, Schafer, T, Schmid-Grendelmeier, P, Simon, D, Szalai, Z, Szepietowski, JC, Taieb, A, Torrelo, A, Werfel, T, Ring, J, European Dermatology Forum, tEAoD, Venereology, tEAoA, Clinical Immunology, tETFoADEFoA, Airways Diseases Patients' Associations, tESfD, Psychiatry, tESoPDGA, Asthma European, N, the European Union of Medical, S: Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 32: 657-682, 2018.
127. Thomsen, SF, Karlsmark, T, Clemmensen, KK, Graversgaard, C, Ibler, KS, Jemec, GB, Agner, T: Outcome of treatment with azathioprine in severe atopic dermatitis: a 5-year retrospective study of adult outpatients. *Br J Dermatol*, 172: 1122-1124, 2015.
128. Politiek, K, van der Schaft, J, Coenraads, PJ, de Bruin-Weller, MS, Schuttelaar, ML: Drug survival for methotrexate in a daily practice cohort of adult patients with severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol*, 174: 201-203, 2016.
129. Dal Bello, G, Maurelli, M, Schena, D, Girolomoni, G, Gisondi, P: Drug survival of dupilumab compared to cyclosporin in moderate-to-severe atopic dermatitis patients. *Dermatol Ther*, 33: e13979, 2020.
130. van der Schaft, J, Politiek, K, van den Reek, JM, Kievit, W, de Jong, EM, Buijnzeel-Koomen, CA, Schuttelaar, ML, de Bruin-Weller, MS: Drug survival for azathioprine and enteric-coated mycophenolate sodium in a long-term daily practice cohort of adult patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*, 175: 199-202, 2016.
131. Blauvelt, A, de Bruin-Weller, M, Gooderham, M, Cather, JC, Weisman, J, Pariser, D, Simpson, EL, Papp, KA, Hong, HC, Rubel, D, Foley, P, Prens, E,

- Griffiths, CEM, Etoh, T, Pinto, PH, Pujol, RM, Szepietowski, JC, Ettler, K, Kemeny, L, Zhu, X, Akinlade, B, Hultsch, T, Mastey, V, Gadkari, A, Eckert, L, Amin, N, Graham, NMH, Pirozzi, G, Stahl, N, Yancopoulos, GD, Shumel, B: Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 389: 2287-2303, 2017.
132. Pereyra-Rodriguez, JJ, Dominguez-Cruz, J, Ruiz-Villaverde, R, Silvestre, JF, Galan, M, Curto, L, Figueras, I, Serra-Baldrich, E, Armario-Hita, JC: Drug survival of systemic and biological treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis in adults: a multicentre retrospective observational study. *Br J Dermatol*, 184: 175-176, 2021.
133. Roebuck, MC, Liberman, JN, Gemmill-Toyama, M, Brennan, TA: Medication adherence leads to lower health care use and costs despite increased drug spending. *Health Aff (Millwood)*, 30: 91-99, 2011.
134. Kromer, C, Wilsmann-Theis, D, Gerdes, S, Philipp, S, Schaarschmidt, ML, Schmieder, A, Dakna, M, Arnold, T, Peitsch, WK, Mossner, R: Drug Survival und Gründe für einen Therapieabbruch bei Pustulosis palmoplantaris: Eine retrospektive multizentrische Studie. *J Dtsch Dermatol Ges*, 17: 503-517, 2019.
135. van den Reek, J, Kievit, W, Gniadecki, R, Goeman, JJ, Zweegers, J, van de Kerkhof, PCM, Seyger, MMB, de Jong, E: Drug Survival Studies in Dermatology: Principles, Purposes, and Pitfalls. *J Invest Dermatol*, 135: 1-5, 2015.
136. Arnold, T, Schaarschmidt, ML, Herr, R, Fischer, JE, Goerdt, S, Peitsch, WK: Drug survival rates and reasons for drug discontinuation in psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges*, 14: 1089-1099, 2016.
137. Lin, PT, Wang, SH, Chi, CC: Drug survival of biologics in treating psoriasis: a meta-analysis of real-world evidence. *Sci Rep*, 8: 16068, 2018.
138. Mourad, A, Straube, S, Armijo-Olivo, S, Gniadecki, R: Factors predicting persistence of biologic drugs in psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*, 181: 450-458, 2019.
139. Puig, L, Carrascosa, JM, Dauden, E, Sulleiro, S, Guisado, C: Drug survival of conventional systemic and biologic therapies for moderate-to-severe psoriasis in clinical practice in Spain: prospective results from the SAHARA study. *J Dermatolog Treat*, 31: 344-351, 2020.
140. van der Schaft, J, Politiek, K, van den Reek, J, Christoffers, WA, Kievit, W, de Jong, E, Bruijnzeel-Koomen, C, Schuttelaar, MLA, de Bruin-Weller, MS: Drug survival for ciclosporin A in a long-term daily practice cohort of adult patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*, 172: 1621-1627, 2015.
141. Gerbens, LAA, Hamann, SAS, Brouwer, MWD, Roekevisch, E, Leeftang, MMG, Spuls, PI: Methotrexate and azathioprine for severe atopic dermatitis: a 5-year follow-up study of a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*, 178: 1288-1296, 2018.
142. Law Ping Man, S, Bouzille, G, Beneton, N, Safa, G, Dupuy, A, Droitcourt, C: Drug survival and postdrug survival of first-line immunosuppressive treatments

- for atopic dermatitis: comparison between methotrexate and cyclosporine. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 32: 1327-1335, 2018.
143. Spekhorst, LS, Ariens, LFM, van der Schaft, J, Bakker, DS, Kamsteeg, M, Oosting, AJ, de Ridder, I, Sloeserwij, A, Romeijn, GLE, de Graaf, M, Haeck, I, Thijs, JL, Schuttelaar, MLA, de Bruin-Weller, MS: Two-year drug survival of dupilumab in a large cohort of difficult-to-treat adult atopic dermatitis patients compared to cyclosporine A and methotrexate: Results from the BioDay registry. *Allergy*, 75: 2376-2379, 2020.
144. Altmeyer, P, Bacharach-Buhles, M: *Hazard Ratio*. 2021. Online: <https://www.altmeyers.org/de/dermatologie/hazard-ratio-16216>, 24.04.2021.
145. Ziegler, A, Lange, S, Bender, R: [Survival analysis: Cox regression]. *Dtsch Med Wochenschr*, 132 Suppl 1: e42-44, 2007.
146. Urban, D, Mayerl, J: Mediator- und Moderatoreffekte. In: *Angewandte Regressionsanalyse: Theorie, Technik und Praxis*. Wiesbaden, Springer Fachmedien Wiesbaden, 2018, pp 325-348.
147. Dias-Polak, D, Bergman, R, Avitan-Hersh, E: Mycophenolate mofetil therapy in adult patients with recalcitrant atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat*, 30: 49-51, 2019.
148. Knudgaard, MH, Andreassen, TH, Ravnborg, N, Bieber, T, Silverberg, JI, Egeberg, A, Halling, AS, Thyssen, JP: Rhinitis prevalence and association with atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 127: 49-56 e41, 2021.
149. Stern, J, Pier, J, Litonjua, AA: Asthma epidemiology and risk factors. *Semin Immunopathol*, 42: 5-15, 2020.
150. Uter, W: [Prevalence of contact sensitization in the general population and in patch tested patients]. *Hautarzt*, 71: 166-173, 2020.
151. Townsend, N, Wilson, L, Bhatnagar, P, Wickramasinghe, K, Rayner, M, Nichols, M: Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J*, 37: 3232-3245, 2016.
152. Ravnborg, N, Ambikaibalan, D, Agnihotri, G, Price, S, Rastogi, S, Patel, KR, Singam, V, Andersen, Y, Halling, AS, Silverberg, JI, Egeberg, A, Thyssen, JP: Prevalence of asthma in patients with atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*, 84: 471-478, 2021.
153. Hamann, CR, Hamann, D, Egeberg, A, Johansen, JD, Silverberg, J, Thyssen, JP: Association between atopic dermatitis and contact sensitization: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*, 77: 70-78, 2017.
154. Hsu, DY, Smith, B, Silverberg, JI: Atopic Dermatitis and Hospitalization for Mental Health Disorders in the United States. *Dermatitis*, 30: 54-61, 2019.
155. Lampert, T, von der Lippe, E, Muters, S: [Prevalence of smoking in the adult population of Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 56: 802-808, 2013.
156. Seegraber, M, Srour, J, Walter, A, Knop, M, Wollenberg, A: Dupilumab for treatment of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 11: 467-474, 2018.

157. Phan, K, Smith, SD: Mycophenolate mofetil and atopic dermatitis: systematic review and meta-analysis. *J Dermatolog Treat*, 31: 810-814, 2020.
158. Yu, SH, Drucker, AM, Lebwohl, M, Silverberg, JI: A systematic review of the safety and efficacy of systemic corticosteroids in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 78: 733-740 e711, 2018.
159. Deleuran, M, Thaci, D, Beck, LA, de Bruin-Weller, M, Blauvelt, A, Forman, S, Bissonnette, R, Reich, K, Soong, W, Hussain, I, Foley, P, Hide, M, Bouaziz, JD, Gelfand, JM, Sher, L, Schuttelaar, MLA, Wang, C, Chen, Z, Akinlade, B, Gadkari, A, Eckert, L, Davis, JD, Rajadhyaksha, M, Staudinger, H, Graham, NMH, Pirozzi, G, Ardeleanu, M: Dupilumab shows long-term safety and efficacy in patients with moderate to severe atopic dermatitis enrolled in a phase 3 open-label extension study. *J Am Acad Dermatol*, 82: 377-388, 2020.
160. Vangipuram, R, Tying, SK: Dupilumab for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *Skin Therapy Lett*, 22: 1-4, 2017.
161. Siegels, D, Heratizadeh, A, Abraham, S, Binnmyr, J, Brockow, K, Irvine, AD, Halken, S, Mortz, CG, Flohr, C, Schmid-Grendelmeier, P, Van der Poel, LA, Muraro, A, Weidinger, S, Werfel, T, Schmitt, J, European Academy of Allergy, CIADGg: Systemic treatments in the management of atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*, 76: 1053-1076, 2021.
162. Simpson, EL, Gadkari, A, Worm, M, Soong, W, Blauvelt, A, Eckert, L, Wu, R, Ardeleanu, M, Graham, NMH, Pirozzi, G, Sutherland, ER, Mastey, V: 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*, 75: 506-515, 2016.
163. Daguze, J, Aubert, H, Bernier, C, Gaultier, A, Nguyen, JM, Stalder, JF, Barbarot, S: A Monocentric Retrospective Cohort of Patients with Severe Atopic Dermatitis Treated with Cyclosporine A in Daily Practice. *Acta Derm Venereol*, 97: 955-956, 2017.
164. Khosravi, H, Zhang, S, Anderson, AM, Ferris, LK, Choudhary, S, Patton, T: Dupilumab drug survival, treatment failures, and insurance approval at a tertiary care center in the United States. *J Am Acad Dermatol*, 82: 1023-1024, 2020.
165. Werfel, T, Wollenberg, A, Punnea, T, Heratizadeh, A: [New aspects in systemic treatment of atopic dermatitis]. *Hautarzt*, 69: 217-224, 2018.
166. Cabana, MD, Rand, CS, Powe, NR, Wu, AW, Wilson, MH, Abboud, PA, Rubin, HR: Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA*, 282: 1458-1465, 1999.
167. Due, E, Blomberg, M, Skov, L, Zachariae, C: Discontinuation of methotrexate in psoriasis. *Acta Derm Venereol*, 92: 353-354, 2012.
168. Inzinger, M, Weger, W, Heschl, B, Salmhofer, W, Quehenberger, F, Wolf, P: Methotrexate vs. fumaric acid esters in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: data registry report on the efficacy under daily life conditions. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 27: 861-866, 2013.
169. de Bruin-Weller, M, Thaci, D, Smith, CH, Reich, K, Cork, MJ, Radin, A, Zhang, Q, Akinlade, B, Gadkari, A, Eckert, L, Hultsch, T, Chen, Z, Pirozzi, G, Graham,

NMH, Shumel, B: 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*, 178: 1083-1101, 2018.

170. Gooderham, MJ, Hong, HC, Eshtiaghi, P, Papp, KA: Dupilumab: A review of its use in the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 78: S28-S36, 2018.

Teile dieser Arbeit wurden im Jahr 2021 im European Journal of Dermatology veröffentlicht (Anhang 2):

Pino Lopez, J, * Kromer, C, * Herr, R, Schmieder, A, Bayerl, C, Schaarschmidt, ML: Drug survival rates and reasons for drug discontinuation in patients with atopic dermatitis: a retrospective study of adult outpatients. *Eur J Dermatol*, 31: 233-238, 2021. *Gemeinsame Erstautorenschaft

7 TABELLARISCHER ANHANG

7.1 Beschluss der Ethikkommission

 UMM UNIVERSITÄTSMEDIZIN MANNHEIM	Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg Universitätsklinikum Mannheim	
UMM Universitätsmedizin Mannheim <small>Med. Ethik-Kommission II, Theodor-Kutzer-Ufer 1-3, 68167 Mannheim</small> Frau PD Dr. med. Astrid Schmieder Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie Universitätsmedizin Mannheim Theodor-Kutzer-Ufer 1-3 68167 Mannheim	Ethik-Kommission II der Universität Heidelberg Medizinische Fakultät Mannheim Vorsitzender: Prof. Dr. med. Jens P. Striebel Geschäftsstelle: S. Cao, M. Goerner, K. Heberlein Haus 42 – Ebene 3 Theodor-Kutzer-Ufer 1-3 68167 Mannheim Telefon: +49 621 383 - 71770 / - 71776 / - 71777 Telefax: +49 621 383 - 71772 ethikkommission-ii@medma.uni-heidelberg.de www.umm.uni-heidelberg.de/forschung/medizinische-ethikkommission-ii	
Mannheim, 19.07.2018 / MG Unser Zeichen: 2018-856R-MA		
Studientitel: Drug Survival von systemischen Therapien bei atopischer Dermatitis Studienleiter: PD Dr. med. Astrid Schmieder Prüfstelle: Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsmedizin Mannheim, Theodor-Kutzer-Ufer 1-3, 68167 Mannheim, Eingang 17.07.2018		
<u>Berufsrechtliche Beratung</u>		
Sehr geehrte Frau Dr. Schmieder, die Ethik-Kommission II ist nach Durchsicht der Antragsunterlagen der Auffassung, dass gegen die Durchführung der o. g. wissenschaftlichen Studie keine ethischen und berufsrechtlichen Bedenken bestehen, sofern nachfolgende Bedingungen uneingeschränkt eingehalten werden:		
<ol style="list-style-type: none">1. Es handelt sich um die retrospektive Auswertung von vorhandenem Datenmaterial.2. Es finden weder Untersuchungen noch Befragungen oder sonstige Kontaktierungen der Patienten statt, auf die sich die auszuwertenden Daten beziehen.3. Es werden keine zusätzlichen Untersuchungen oder Bestimmungen gemacht.4. Die Datenauswertung erfolgt in anonymisierter bzw. pseudonymisierter Weise.5. Alle an der Datenverarbeitung beteiligten Personen sind über ihre Schweigepflicht belehrt und auf die bei ihrer Verletzung drohenden Sanktionen hingewiesen worden.6. Die Vorgaben der EU-DSGVO werden eingehalten.		
Hinweis: Die Ethik-Kommission II macht darauf aufmerksam, dass bei Verwendung von Patientendaten aus der UMM die besonderen Vorgaben bezüglich der Speicherung, der Datenanonymisierung und des Datentransfers der UMM beachtet werden müssen.		
 Mit freundlichen Grüßen Prof. Dr. med. Jens-Peter Striebel	Eingereichte Unterlagen: - Ethikantrag vom 18.06.2018 - Prüfplan, Version 01 vom 18.06.2018	
Universitätsklinikum Mannheim GmbH Theodor-Kutzer-Ufer 1-3, 68167 Mannheim Registriergericht: Amtsgericht Mannheim, HRB Mannheim 7331 Aufsichtsratsvorsitzender: Oberbürgermeister Dr. Peter Kurz Geschäftsführer: Freddy Bergmann, Prof. Dr. med. Frederik Weiz	Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg Theodor-Kutzer-Ufer 1-3, 68167 Mannheim Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd	
<small>Seite 1 von 1</small>		

7.2 Veröffentlichung – European Journal of Dermatology

Therapy

Eur J Dermatol 2021; 31(2): 233-8

Jehane PINO LOPEZ^{1,2,a}
 Christian KROMER^{3,a}
 Raphael HERR¹
 Astrid SCHMIEDER¹
 Christiane BAYERL²
 Marthe-Lisa SCHAARSCHMIDT¹

¹ Department of Dermatology, Venereology and Allergology, University Medical Center Mannheim, Heidelberg University, Mannheim, Germany

² Department of Dermatology and Allergology Helios Dr. Horst Schmidt Clinics, Wiesbaden, Germany

³ Department of Dermatology, Venereology, and Allergology, University Medical Center Göttingen, Göttingen, Germany

^a Mannheim Institute of Public Health, Social and Preventive Medicine, Medical Faculty Mannheim, Heidelberg University, Mannheim, Germany

Reprints: Marthe-Lisa Schaarschmidt
 <Marthe-lisa.schaarschmidt@umm.de>

Article accepted on 21/08/2020

Drug survival rates and reasons for drug discontinuation in patients with atopic dermatitis: a retrospective study of adult outpatients

Background: Treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis (AD) can be challenging and little is known about the sustainability of on- and off-label prescribed systemic therapies. **Objectives:** To compare drug survival (DS) rates and reasons for drug discontinuation of cyclosporine A (CyA), dupilumab (DUP), azathioprine (AZA), methotrexate (MTX) and mycophenolate mofetil (MMF) prescribed under real-world conditions. **Materials & Methods:** In this retrospective study, 139 treatment courses for 94 adults with AD treated at two German dermatology departments were analysed. **Results:** Based on Cox regressions with CyA as reference category, hazard ratios for treatment discontinuation were 0.10 for DUP, 0.87 for MTX, 0.98 for MMF, and 1.18 for AZA. CyA, AZA, and MTX were most frequently interrupted due to adverse events, and MMF due to non-compliance. Only one patient (6.3%) discontinued DUP before the end of the observation period, which was due to ineffectiveness. **Conclusion:** Systemic therapies for AD differ with regards to DS and reasons leading to treatment withdrawal; this should be considered in real-life practice.

Key words: atopic dermatitis, drug survival, maintenance rate, systemic treatment, treatment discontinuation

Atopic dermatitis (AD) is an inflammatory pruritic, chronic-persistent or relapsing skin disease with a lifetime prevalence of up to 10-20% [1]. Most cases can be managed with emollients, topical anti-inflammatory treatment and/or phototherapy. In moderately-to-severely affected patients, systemic treatment is indicated, which can be challenging. Cyclosporine A (CyA) is licensed in many European countries for the treatment of moderate-to-severe AD and thus, is commonly considered as first-line systemic therapy [2]. Although CyA is effective in treating AD, safety concerns limit its long-term use, such as nephrotoxicity, hypertension, infections, and increased risk of skin cancer [2-4]. Therefore, a maximum treatment duration of usually ≤ two years is recommended [2]. Other immunosuppressive or immunomodulatory substances, such as azathioprine (AZA), mycophenolate mofetil (MMF) and methotrexate (MTX) are suggested as off-label alternative therapy options for severe AD in guidelines [2, 4]. The introduction of the first biological, dupilumab (DUP), for the treatment of adults with moderate-to-severe AD in Europe in September 2017 has expanded the therapeutic armamentarium of AD [2, 5]. DUP is a fully human monoclonal antibody that blocks the interleukin (IL)-4 receptor α subunit and thus inhibits the signalling of IL-4 and IL-13 [5, 6]. To date, DUP is the only biological approved for the treatment of AD. However, our understanding of disease pathogenesis

has allowed recent identification of novel therapeutic targets. Thus, several promising drugs for the treatment of AD are currently being investigated in clinical trials and are expected to be available in the near future [7, 8].

In daily practice, clinicians have to balance multiple aspects in order to select appropriate therapy for an individual patient with AD. Due to the chronic course of the disease, long-term efficacious disease control, safety and tolerability are of particular interest during the decision-making process.

Drug survival (DS) is a relatively new concept to measure global efficacy of therapies for several chronic skin diseases [9-12]. It is defined as the period of time an individual takes a drug, up to cessation of that drug. In cases of chronic diseases, DS incorporates patient satisfaction, effectiveness, safety, and tolerability of treatments in real-life practice [13]. Little is known about the sustainability of on- and off-label prescribed systemic therapies for AD. Only a few studies focused on DS in adults with AD [14-22]. The aim of this retrospective study was to compare the DS rates and reasons for drug discontinuation of systemic therapies in adult patients with AD under real-world conditions.

Materials and methods

Study cohort

All adults with physician-diagnosed AD treated in the outpatient clinics of two dermatology referral centres in

doi: 10.1684/ejd.2021.4020

^a These authors contributed equally

EJD, vol. 31, n° 2, March-April 2021

233

To cite this article: Lopez JP, Kromer C, Herr R, Schmieder A, Bayerl C, Schaarschmidt ML. Drug survival rates and reasons for drug discontinuation in patients with atopic dermatitis: a retrospective study of adult outpatients. *Eur J Dermatol* 2021; 31(2): 233-8 doi:10.1684/ejd.2021.4020

Germany (Department of Dermatology, University Medical Hospital Mannheim and Medical Hospital Helios Dr.-Horst-Schmidt-Kliniken Wiesbaden) between 01/2007 and 12/2018 were identified based on their International Classification of Diseases, 10th Revision (ICD-10) code (L20). Medical records were analysed retrospectively. At least one systemic treatment course with CyA, MTX, AZA, MMF, or DUP for treatment of AD was required for inclusion. Exclusive treatment with oral glucocorticosteroids was not included as its use is only recommended as short-term therapy to treat acute flares [2, 4]. The study was performed in accordance with the latest revision of the Helsinki Declaration and received approval by the Ethics Committee of the Medical Faculty Mannheim (reference no. 2018-856R-MA).

Data collection

Patient characteristics extracted from medical records included gender, age at onset of AD, and age at treatment initiation, family history regarding atopic diseases (asthma, allergic rhinitis and/or AD), comorbidities (allergic rhinitis, asthma, contact allergy, cardiovascular diseases, psychiatric disorders) and current smoking status.

Treatment characteristics comprised type of systemic medication (CyA, MTX, AZA, MMF, or DUP), dosage, DS, number of previous systemic therapies, and concomitant treatment with oral antihistamines, and topical and oral glucocorticosteroids. Treatment interruption for more than three months was considered as treatment discontinuation. DS was defined as the interval (in months) during which an individual treatment course was administered. If a patient was treated with more than one systemic therapy, all treatment courses were analysed separately.

Reasons for treatment discontinuation were categorized as “side effects”, “ineffectiveness”, “remission”, and “other”. Side effects were classified into the following subcategories: gastrointestinal symptoms, abnormal differential blood count, elevated liver enzymes, impairment of renal function, and other. According to the respective phrasing in medical records, remission was defined as subjective relief of AD symptoms and a satisfactory clinical result as assessed by the physician, while ineffectiveness was assumed in patients with insufficient subjective and objective response.

Statistical analysis

Statistical analyses were performed with the software package Statistical Product and Service Solutions® (SPSS®) versions 25 and 26. DS was calculated as median with 95% confidence interval (95% CI). Cumulative survival rates were computed as the percentage of patients still treated with the respective drug one year, two years, three years and five years after treatment initiation. Treatments that continued throughout the observation period were censored. Kaplan-Meier plots were created to present descriptive (unadjusted) DS curves. To estimate adjusted hazard ratios (HR) for treatment discontinuation, Cox regression models were calculated with CyA as reference. The model was adjusted for gender, age at treatment initiation, and previous systemic treatments with AZA, MTX, CyA, MMF, and DUP for the therapy of AD (“no previous systemic

treatment” versus “ ≥ 1 previous systemic treatment”). Differences in reasons for treatment discontinuation were tested by comparison of column proportions (two-sided Z-Test). A p value of <0.05 was considered statistically significant.

Results

Patient characteristics

Overall, 94 patients with 139 treatment courses were included (table 1). Most patients had one treatment course (56.4%); 69.1% were male. The mean age at disease onset was 22.2 years and age at initiation of the systemic treatment was on average 46.3 years. A positive family history regarding atopic diseases was documented in 33.1%. The comorbidities of interest were prevalent (allergic rhinitis: 60.4%; asthma: 36.7%; contact allergy: 27.3%; cardiovascular disease: 27.3%; psychiatric disorders: 18.7%). Current tobacco use was reported in 23.0%. Overall, patient characteristics were comparable between treatments. Most frequently, patients received CyA ($n = 68$ courses), followed by MMF ($n = 34$), DUP ($n = 16$), AZA ($n = 12$), and MTX ($n = 9$). Treatment characteristics are reported in table 2. The mean number of previous systemic treatments at therapy initiation was 0.7 (CyA: 0.3, MMF: 0.7, MTX: 1.2, AZA: 1.4, and DUP: 1.4). Therapy was frequently combined with concomitant medication (oral antihistamines: 95.7%; topical glucocorticosteroids: 98.6%).

Drug survival (DS)

The median DS time for all treatment courses was 12.0 months (95% CI: 8.9-15.0 months). The longest median treatment duration was found for patients with CyA (12.0 months [8.7-15.3]) followed by MMF (9.0 months [2.4-15.6]), MTX (5.0 months [0-10.8]), and AZA (3.0 months [0-11.5]). Only one case of drug discontinuation with DUP was documented. Fifteen treatment courses with DUP (93.8%) were continued at the end of the observation period (median treatment time at data lock: 10.0 months; range: 3-16 months).

Actual survival curves (Kaplan-Meier analysis) are displayed in figure 1. Cumulative one-year and, when applicable, two-year, three-year and five-year survival rates for AZA, CyA, MMF and MTX, are presented in table 3. According to theoretically predicted survival curves by Cox regression, adjusted for the variables gender, age at treatment initiation and previous systemic treatment, the crude probability of survival was significantly higher for DUP compared to CyA (HR of drug discontinuation compared to CyA: 0.10, $p = 0.024$), while HR for discontinuation of MTX, MMF and AZA did not differ significantly compared to CyA (MTX: 0.87; MMF: 0.98; AZA: 1.18) (table 4). While gender did not influence DS, there was a trend between older age at treatment initiation and decreased DS (HR: 1.01, $p = 0.076$). Drug discontinuation was significantly higher in patients with at least one previous systemic therapy compared to those with no previous systemic therapy (HR: 2.09, $p = 0.028$).

Table 1. Characteristics of the study cohort.

	All	CyA	DUP	AZA	MMF	MTX
Treatment courses, n	139	68	16	12	34	9
Male, n (%)	69 (69.1)	46 (67.6)	11 (68.8)	11 (91.7)	23 (67.6)	5 (55.6)
Age (yrs), mean (SD)						
At disease onset	22.2 (24.8)	17.6 (23.4)	24.6 (22.0)	27.8 (28.3)	25.4 (26.2)	33.6 (27.4)
At treatment initiation	46.3 (15.7)	42.4 (15.1)	50.1 (14.7)	48.3 (13.7)	49.0 (17.3)	55.8 (12.5)
Positive family history for atopic diseases ^a , n (%)	46 (33.1)	25 (36.8)	3 (18.8)	3 (25.0)	12 (35.3)	3 (33.3)
Comorbidities, n (%)						
Allergic rhinitis	84 (60.4)	43 (63.2)	11 (68.8)	7 (58.3)	17 (50.0)	6 (66.7)
Asthma	51 (36.7)	29 (42.6)	5 (31.3)	5 (41.7)	10 (29.4)	2 (22.2)
Contact allergy	38 (27.3)	13 (19.1)	6 (37.5)	5 (41.7)	12 (35.3)	2 (22.2)
Cardiovascular disease ^b	38 (27.3)	13 (19.1)	4 (25.0)	4 (33.3)	14 (41.2)	3 (33.3)
Psychiatric disorder ^c	26 (18.7)	13 (19.1)	2 (12.5)	0 (0)	8 (23.5)	3 (33.3)
Current smoking status, n (%)						
Yes	32 (23.0)	15 (22.1)	2 (12.5)	3 (25.0)	8 (23.5)	4 (44.4)
No	78 (56.1)	36 (52.9)	14 (87.5)	6 (50.0)	18 (52.9)	4 (44.4)
Not documented	29 (20.9)	17 (25.0)	0 (0)	3 (25.0)	8 (23.5)	1 (11.1)

^a Atopic disease was defined as presence of allergic rhinitis and/or asthma and/or atopic dermatitis. ^b Cardiovascular diseases comprised coronary heart disease (n = 13), myocardial infarction (n = 13), stroke (n = 2), peripheral arterial disease (n = 36), chronic heart failure (n = 3), and cardiac arrhythmia (n = 6). Some patients suffered from more than one cardiovascular disease. ^c Psychiatric disorder comprised depression (n = 26) and schizophrenia (n = 3). Some patients suffered from more than one psychiatric disorder. AZA: azathioprine; CyA: cyclosporine A; DUP: dupilumab; MMF: mycophenolate mofetil; MTX: methotrexate; SD: standard deviation; yrs: years.

Table 2. Treatment characteristics.

	All	CyA	DUP	AZA	MMF	MTX
Treatment courses, n	139	68	16	12	34	9
Number of previous systemic therapies ^a , mean (SD)	0.68 (1.0)	0.3 (0.5)	1.4 (1.7)	1.4 (1.1)	0.7 (1.0)	1.2 (1.2)
Comedication ^b , n (%)						
Topical glucocorticosteroids	137 (98.6)	68 (100)	14 (87.5)	12 (100)	34 (100)	9 (100)
Oral glucocorticosteroids	11 (7.9)	5 (7.4)	0 (0)	2 (16.7)	3 (8.8)	1 (11.1)
Antihistaminic drugs	133 (95.7)	67 (98.5)	12 (75.0)	12 (100)	34 (100)	8 (88.9)
Mean dosage (SD) ^c	NA	2.8 mg/kg/d (0.9)	16 (100%)	1.6 mg/kg/d (0.8)	1888.8 mg/d (319.4)	13.9 mg/w (3.9) ^d

^a Only previous systemic treatments with AZA, CyA, DUP, MMF and MTX for the treatment of AD were considered. ^b Treatment courses combined with topical glucocorticosteroids, oral glucocorticosteroids or antihistamines, respectively. ^c For DUP, the number of patients (%) who received the standard maintenance dosage for AD (i.e., 300 mg every other week subcutaneously) is depicted. ^d MTX was given subcutaneously in combination with folic acid supplementation (5 mg orally) the next day. AZA: azathioprine; CyA: cyclosporine A; d: day; DUP: dupilumab; kg: kilogram body weight; MMF: mycophenolate mofetil; MTX: methotrexate; NA: not applicable; SD: standard deviation, w: week.

Table 3. Cumulative survival rates.

	CyA	AZA	MMF	MTX
1-year survival, %	44	33	43	44
2-year survival, %	25	25	27	33
3-year survival, %	14	17	23	0 ^a
5-year survival, %	12	17	18	0

^a MTX was discontinued in all treatment courses after 29 months. AZA: azathioprine; CyA: cyclosporine A; MMF: mycophenolate mofetil; MTX: methotrexate.

Reasons for treatment discontinuation

Reasons for therapy discontinuation are presented in table 5. In total, 69.1% (n=96) of treatment courses

were discontinued during the observation period (83.3% of courses with AZA, followed by 77.9% with CyA, 76.5% with MMF, 66.7% with MTX, and 6.3% with DUP). Overall, therapy was discontinued predominantly due to adverse events (43.8%), followed by ineffectiveness (22.9%), other reasons (17.8%), and remission (15.6%). CyA, MTX, and AZA were most frequently discontinued due to adverse events (47.2%, 66.7%, and 70.0%, respectively). Regarding MMF, the discontinuation rate due to adverse events (23.1%) was significantly lower than that for CyA (p=0.039), MTX (p=0.038) and AZA (p=0.009). MMF was withdrawn most frequently due to non-compliance (30.8%). Only one patient (6.3%) discontinued DUP before the end of the observation period. The reason for discontinuation of DUP in this patient was ineffectiveness.

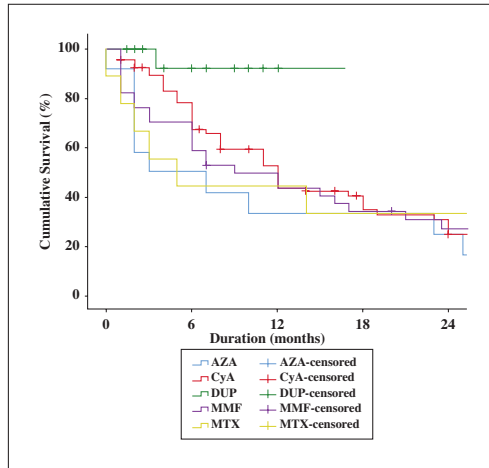


Figure 1. Drug survival of systemic therapies for AD. The cumulative probability of DS is presented for azathioprine (AZA; blue), cyclosporine A (CyA; red), dupilumab (DUP; green), mycophenolate mofetil (MMF; purple), and methotrexate (MTX; yellow) based on the number of treatment courses (Kaplan-Meier-analysis). Only the first two years are represented for reasons of clarity.

Discussion

This study provides real-world data on DS rates and information on reasons for drug discontinuation in patients with AD, for a wide range of established on- and off-label drugs, including the novel biological, DUP. In our cohort, most patients received treatment with CyA (48.9% of all treatment courses), followed by MMF (24.5%), DUP (11.5%), AZA (8.6%), and MTX (6.5%). This distribution might be attributable to the fact that CyA has been licensed in Germany for treatment of AD for a long time, while MTX,

Table 4. Cox regression model predicting drug discontinuation.

Comparison to CyA	HR ^c (95% CI)	p-value
DUP	0.10 (0.01-0.73)	0.024
AZA	1.18 (0.55-2.49)	0.674
MMF	0.98 (0.60-1.59)	0.918
MTX	0.87 (0.35-2.12)	0.755
Gender (female) ^a	0.81 (0.51-1.29)	0.376
Age at treatment initiation	1.01 (1.00-1.03)	0.076
≥ 1 previous systemic treatment ^b	2.09 (1.08-4.05)	0.028

Significant differences ($p < 0.05$) are highlighted in bold. HR >1 indicates a higher risk for drug discontinuation associated with the respective variable. ^a The reference for sex was male. ^b Only previous systemic treatments with AZA, CyA, DUP, MMF and MTX for the treatment of AD were considered. The reference category was no previous systemic treatment. ^c HR for drug discontinuation compared to CyA. AZA: azathioprine, CyA: cyclosporine A, DUP: dupilumab, MMF: mycophenolate mofetil, MTX: methotrexate; CI: confidence interval; HR: hazard ratio.

AZA and MMF are used off-label for this indication. Furthermore, DUP has been approved for AD in Germany quite recently [2].

The median treatment duration of CyA in our cohort was 12.0 months and overall DS rates were 44%, 25%, 14%, and 12% after one, two, three, and five years, respectively. Side effects (47.2%) were the main reasons for CyA discontinuation.

While DS rates of CyA presented in our study are clearly in line with previous findings [14, 18, 20], reasons for CyA discontinuation are heterogeneous. The proportion of side effects as a reason for drug discontinuation was higher in our cohort compared to other studies (47.2% in our study vs. 22.7% [18], 22.2% [14] and 16.0% [20], respectively). While remission was found to be the main reason for discontinuation in a Dutch and a French retrospective study (26.4% [14] and 45.5% [18], respectively), ineffectiveness was the main reason for treatment cessation of CyA in another French retrospective multicentre study [20].

These discrepancies may be attributable to different study designs and patient characteristics such as age of patients, which was higher in our cohort than in the other studies

Table 5. Reasons for therapy discontinuation.

	All	CyA	DUP	AZA	MMF	MTX
Treatment courses, n	139	68	16	12	34	9
Treatment discontinued^a, n (%)	96 (69.1)	53 (77.9)	1 (6.3)	10 (83.3)	26 (76.5)	6 (66.7)
Reasons for treatment discontinuation^b, n (%)						
Adverse events	42(43.8)	25(47.2)	0(0)	7(70.0)	6(23.1)	4(66.7)
Gastrointestinal symptoms	12(28.6)	7(28.0)	0(0)	1(14.3)	3(50.0)	1(25.0)
Impairment of renal function	11(26.2)	10(40.0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(25.0)
Abnormal differential blood count	5(11.9)	0(0)	0(0)	4(57.1)	1(16.7)	0(0)
Elevated liver enzymes	4(9.5)	2(8.0)	0(0)	1(14.3)	0(0)	1(25.0)
Other adverse events ^c	10(23.8)	6(24.0)	0(0)	1(14.3)	2(33.3)	1(25.0)
Ineffectiveness	22(22.9)	12(22.6)	1(100)	2(20.0)	7(26.9)	0(0)
Remission	15(15.6)	9(17.0)	0(0)	0(0)	5(19.2)	1(16.7)
Other reasons^d	17(17.8)	7(13.2)	0(0)	1(10.0)	8(30.8)	1(16.7)

^a Treatment discontinued at the end of the observation period. ^b Percentage of all patients who discontinued the respective treatment. ^c Other adverse events comprised adverse cardiac events (n = 4), adverse neurological events (n = 4), and infections (n = 2). ^d Other reasons for treatment discontinuation comprised non-compliance (n = 15), planned discontinuation due to an operation (n = 1), and planned pregnancy (n = 1). AZA: azathioprine, CyA: cyclosporine A, DUP: dupilumab, MMF: mycophenolate mofetil, MTX: methotrexate.

(42.4 years in our study vs. 37.6 years [14], 32.0 years [20], and 29.4 years [18], respectively), which might influence tolerability of a drug. Previous clinical studies have demonstrated that CyA is a safe and efficacious drug for the treatment of severe AD [2]. However, long-term use is not recommended due to safety concerns such as nephrotoxicity, particularly in older patients [2].

Fifteen treatment courses with DUP were continued at the end of our observation period (93.8%). Only one patient discontinued the treatment which was due to ineffectiveness. The crude probability of survival was significantly higher for DUP compared to CyA, the only other systemic drug licensed for treatment of AD in Germany, besides oral glucocorticosteroids, at time of data collection. Due to the recent approval of DUP for the treatment of AD, real-life data on DS are scarce. In a cohort of 112 patients treated with DUP at a tertiary care centre in the United States, 5% discontinued treatment due to AD flare, 3% due to conjunctivitis, and 0.9% due to adequate control with phototherapy; 89% of patients remained on DUP after 800 days (approximately 26.2 months) of treatment [21]. Also, quite recently, Spekhorst *et al.* presented data on two-year DS for DUP in 402 adult atopic dermatitis patients who were included in the BioDay registry [22]. They reported a median DUP treatment duration of 15.1 months at the time of data lock. In their cohort, 9% had discontinued DUP treatment, most frequently because of side effects (4% of all patients), followed by ineffectiveness (2%) [22]. In line with our results, Khosravi *et al.* and Spekhorst *et al.* showed that DUP has a favourable DS with a low number of patients discontinuing the drug.

The median overall DS for AZA ($n=12$) was only 3.0 months in our cohort, compared to 201 days (approximately 6.6 months) in a cohort of patients with AD treated in two Dutch tertiary referral centres [17] and 11.5 months in an open-label five-year follow-up phase of a clinical trial [19]. After one, two, and three years, the respective percentages of patients continuously treated with AZA were 33%, 25%, and 17% in our cohort, which is clearly in line with other studies [15, 17, 19]. We found side effects to be the main reason for cessation of AZA (70%), while 20% of our patients discontinued therapy due to ineffectiveness. In accordance, side effects [15, 17] and ineffectiveness [19] were the most common reasons for discontinuation of AZA in other studies that have investigated the outcome of treatment with AZA for severe AD under real-world conditions. This unfavourable risk-to-benefit profile and the low DS have to be kept in mind when considering AZA for treatment of AD.

The median overall DS for MMF ($n=34$) was 9.0 months in our cohort. After one, two, and three years, the respective percentages of patients treated with MMF were 43%, 27%, and 23%. The discontinuation rate due to adverse events (23.1%) was significantly lower than that for CyA, MTX, and AZA. MMF was withdrawn most frequently due to non-compliance (30.8%), followed by ineffectiveness (26.9%). Our results are in accordance with those of the above-mentioned study by van der Schaft *et al.* [17]. The authors reported a median overall DS for the enteric-coated sodium salt of MMF (EC-MPS) of 322 days (approximately 10.6 months). After one, two, and three years, the respective percentages of patients receiving EC-MPS were 45%, 36%, and 27% in their cohort. Main reasons for discontinuation of EC-MPS were ineffectiveness in 38%, side effects

in 14%, and controlled AD in 11% of patients. The overall DS and DS related to side effects of EC-MPS were significantly better compared to that of AZA in this study. In conclusion, DS of EC-MPS/MMF seems to be limited due to ineffectiveness, while side effects only seem to play a minor role.

Nine treatment courses with MTX with a median treatment duration of 5.0 months and overall DS rates of 44% after one year and 33% after two years were analysed in our cohort. Side effects (66.7%) were the main reasons for MTX discontinuation, while only 16.7% of patients stopped therapy due to remission and none due to ineffectiveness. While data on DS of MTX in a cohort of 89 adults with severe AD in two Dutch University medical centres was comparable to our data (median DS: 9.8 months; DS rates of 41% and 34% after one year and two years, respectively) [16], the median DS for MTX was much longer in a further retrospective study (23 months) [20] and in the above-mentioned study by Gerbens *et al.* (28.8 months) [19]. In addition, one year after the initiation of MTX, more patients were still taking treatment in these two studies (71% [20] and 76% [19], respectively). In keeping with our findings, Politiek *et al.* reported side effects as the main reason for MTX cessation [16], while, in contrast, Law Ping Man *et al.* described no MTX discontinuation due to side effects, but 55% discontinuation due to controlled disease [20]. Gerbens *et al.* reported cessation of MTX most frequently due to inefficacy (41.7%) and side effects (33.3%) [19]. The small number of patients treated with MTX in our study and, as mentioned above, the great clinical variability between the cohorts might be relevant factors for these differences. Available real-world drug safety data for MTX are largely derived from other low-dose indications for MTX such as psoriasis and indicate that adverse events, most frequently related to the liver and the gastrointestinal tract, are the most frequent reasons for drug discontinuation [9, 23, 24]. However, safety data should not be generalized without consideration for different indications. Clearly, the dosage determines not only efficacy but also the prevalence and severity of adverse reactions. However, weekly MTX dosages were comparable between the above-mentioned studies and ours.

The present study provides real-world information on a wide range of systemic treatments commonly used in daily practice for the treatment of AD, including the novel biological, DUP. However, several limitations should be kept in mind when interpreting the results of this study. First, due to the retrospective design, data retrieved from medical records might be incomplete, such as objective measurement of disease severity. Secondly, the cohort size in our study was rather small, particularly in subgroup analysis. Thirdly, the concept of DS does not account for intermittent administration of therapies such as CyA and may be underestimated for DUP due to its only recent availability. Lastly, although we adjusted the regression model for several variables, further unmeasured confounders cannot be excluded.

The major strength of our study is the investigation of a wide range of well-established systemic treatments in a real-life setting over a considerable amount of time, including the novel biological, DUP.

In conclusion, we present real-world data on long-term effectiveness and safety of on- and off-label drugs in a daily practice cohort with AD. The highest values for DS were found for DUP, followed by CyA which warrants their

status as first-line systemic treatments. As the repertoire of systemic treatments for AD is enlarging, further studies on DS for AD with traditional and particularly novel drugs would be desirable. ■

Disclosures. *Financial support: none. Conflicts of interest: J. Pino Lopez, C. Kromer, R. Herr, C. Bayerl and ML. Schaarschmidt declare no conflict of interests. A. Schmieder conducted clinical trials for Novartis, Janssen-Cilag, Merck, LEO Pharma, Boehringer-Ingelheim, Abbvie, Eli Lilly, Celgene and Pfizer, received honoraria from Novartis and Janssen-Cilag, obtained support for conferences from Abbvie, Novartis, Janssen-Cilag and Pfizer and is a consultant for LEO Pharma GmbH.*

References

- Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet* 2016; 387: 1109-22.
- Wallenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32: 850-78.
- Schmitt J, Schmitt N, Meurer M. Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema - a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 606-19.
- Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 327-49.
- Frampton JE, Blair HA. Dupilumab: A review in moderate-to-severe atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol* 2018; 19: 617-24.
- Goederham MJ, Hong HC, Eshtiaghi P, Papp KA. Dupilumab: a review of its use in the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78: S28-36.
- Bieber T. Novel therapies based on the pathophysiology of atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2019; 17: 1150-62.
- Deleanu D, Nedelea I. Biological therapies for atopic dermatitis: An update. *Exp Ther Med* 2019; 17: 1061-7.
- Arnold T, Schaarschmidt ML, Herr R, Fischer JE, Goerd S, Peitsch WK. Drug survival rates and reasons for drug discontinuation in psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2016; 14: 1089-99.
- Christoffers WA, Politiek K, Coenraads PJ, van der Schaft J, de Bruin-Weller MS, Schuttelaar ML. Drug survival of cyclosporine in the treatment of hand eczema: a multicentre, daily use study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30: 63-6.
- Oosterhaven JA, Politiek K, Schuttelaar MA. Azathioprine treatment and drug survival in patients with chronic hand eczema - results from daily practice. *Contact Dermatitis* 2017; 76: 304-7.
- Kromer C, Wilsman-Theis D, Gerdes S, et al. Drug survival and reasons for drug discontinuation in palmoplantar pustulosis: a retrospective multicenter study. *J Dtsch Dermatol Ges* 2019; 17: 503-16.
- van den Reek J, Kievit W, Gniadecki R, et al. Drug survival studies in dermatology: principles, purposes, and pitfalls. *J Invest Dermatol* 2015; 135: 1-5.
- 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.
- Thomsen SF, Karlsmark T, Clemmensen KK, et al. Outcome of treatment with azathioprine in severe atopic dermatitis: a 5-year retrospective study of adult outpatients. *Br J Dermatol* 2015; 172: 1122-4.
- Politiek K, van der Schaft J, Coenraads PJ, de Bruin-Weller MS, Schuttelaar ML. Drug survival for methotrexate in a daily practice cohort of adult patients with severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2016; 174: 201-3.
- van der Schaft J, Politiek K, van den Reek JM, et al. Drug survival for azathioprine and enteric-coated mycophenolate sodium in a long-term daily practice cohort of adult patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2016; 175: 199-202.
- Daguzé J, Aubert H, Bernier C, et al. A monocentric retrospective cohort of patients with severe atopic dermatitis treated with cyclosporine A in daily practice. *Acta Derm Venereol* 2017; 97: 955-6.
- Gerbens LAA, Hamann SAS, Brouwer MWD, Roekevisch E, Leeftang MMG, Spuls PI. 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.
- Law Ping Man S, Bouzillé G, Beneton N, Safa G, Dupuy A, Droitcourt C. Drug survival and postdrug survival of first-line immunosuppressive treatments for atopic dermatitis: comparison between methotrexate and cyclosporine. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32: 1327-35.
- Khosravi H, Zhang S, Anderson AM, Ferris LK, Choudhary S, Patton T. Dupilumab drug survival, treatment failures, and insurance approval at a tertiary care center in the United States. *J Am Acad Dermatol* 2020; 82: 1023-4.
- Spekhorst LS, Ariens LFM, van der Schaft J, et al. Two-year drug survival of dupilumab in a large cohort of difficult-to-treat adult atopic dermatitis patients compared to cyclosporine A and methotrexate: results from the BioDay registry. *Allergy* 2020; 75: 2376-9.
- Due E, Blomberg M, Skov L, Zachariae C. Discontinuation of methotrexate in psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2012; 92: 353-4.
- Inzinger M, Weger W, Heschl B, Salmhofer W, Quehenberger F, Wolf P. Methotrexate vs. fumaric acid esters in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: data registry report on the efficacy under daily life conditions. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27: 861-6.

8 LEBENS LAUF

PERSONALIEN

Name und Vorname: Pino López, Jehane (geb. Kotry)
Geburtsdatum: 07.03.1988
Geburtsort: Fontenay-sous-Bois (Frankreich)
Familienstand: Verheiratet, drei Kinder
Vater: Brahim Kotry
Mutter: Dagmar Kotry (geb. Möllermann)

SCHULISCHER WERDEGANG

2003 – 2006 Lycée Georges Clémenceau, Nantes
06/2006 Abitur

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

2006 - 2013 Medizinstudium an der Universität Nantes (Frankreich)
Abschluss „Diplôme de fin de deuxième cycle des études
médicales“
18.11.2014 Deutsche Approbation - Landesamt für Gesundheit und
Soziales. Berlin
11.06.2021 Fachärztin für Haut-und Geschlechtskrankheit-
Baden-Württemberg

BERUFLICHER WERDEGANG

01/2015 – 12/2015 Assistenzärztin für Dermatologie und Venerologie. Praxis
Dr. Braun Laserklinik, Überlingen am Bodensee
01/2016 – 06/2017 Assistenzärztin für Dermatologie und Venerologie. Praxis
Dres. Zimpfer und Zimpfer-Keese. Mannheim
07/2017 – 07/2020 Assistenzärztin für Dermatologie und Venerologie. HSK Dr.
Horst-Schmidt-Kliniken, Wiesbaden

9 DANKSAGUNG

Ein unendlicher Dank gilt **Frau Priv.-Doz. Dr. med. Marthe-Lisa Schaarschmidt** für ihre exzellente Betreuung, die Unterstützung bei der Datenauswertung, der Erstellung der Publikation und der Verfassung meiner Promotion sowie ihre ständige Diskussionsbereitschaft in den Jahren der Zusammenarbeit. **Prof. Dr. med. Astrid Schmieder** danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die ausgezeichneten Möglichkeiten, es zu bearbeiten. **Dr. (Ph.D.) Dipl. rer. soc. Raphael Herr** danke ich für die hervorragende Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten. Ohne seine hochqualifizierte Mitarbeit wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. **Dr. med. Christian Kromer** sei herzlich gedankt für die Zusammenarbeit bei der Publikation dieser Arbeit. **Prof. Dr. med. Christiane Bayerl** möchte ich für die Kooperation und ihr ständiges Interesse an dieser Arbeit mein Dank aussprechen. **Dr. med. Marie-Noëlle Crépy** danke ich für das freundliche Teilen ihres digitalen Fotoarchivs.

Besonderen Dank schulde ich meinem Ehemann, **Dr. med. Luis Pino López** (mi Amor), der mich immer wieder mit Zuversicht versorgt hat, auch in schwierigen Phasen nicht aufzugeben und mein Ziel weiterzuverfolgen.

Dr. med. Marie Chronopoulos und **Dr. med. Thomas Uhl** bin ich darüber hinaus für ihr Korrekturlesen, den wertvollen Rat und die besonders tolle Zusammenarbeit an der HSK sehr dankbar.

Meinen jetzigen und früheren Kollegen und Freunden **Dr. med. Hanna Meyer-Schraml**, **Dr. med. Tessi Feichtinger**, **Dr. med. Louise Caram**, **Dr. med. Véronique Beaudoux**, **Dr. med. Céline Lechartier**, **Dr. med. Simon Vergnaud**, **Dr. chem. Eléonore Mourad**, **Frau Marjolaine Mourad**, **Frau Nina Islahen**, **Frau Cecilia Comelli** und **Frau Florence Cornuault** danke ich für ihre freundliche Unterstützung, ihr Interesse und ihre Hilfsbereitschaft.

Meinen Eltern **Dagmar** und **Brahim**, meinen Geschwistern **Dounia** und **Younès** sowie meiner Cousine **Hind** danke ich von Herzen, die mir unermüdlich mit viel Geduld zur Seite standen. Zu guter Letzt möchte ich meinen drei Kindern **Inès**, **Pedro** und **Leonor** danken, dass sie mich mit ganzer Kraft und großem Lächeln unterstützt haben.

Je vous aime fort.