



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Drug Survival Raten von Systemtherapien bei Atopischer Dermatitis

Autor: Jehane Pino López
Institut / Klinik: Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. M. L. Schaarschmidt

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.