

S3-Leitlinie Atopische Dermatitis: Teil 2 - Systemische Therapie

S3 guideline Atopic dermatitis: Part 2 - Systemic treatment

Thomas Werfel¹ | Annice Heratizadeh¹ | Werner Aberer² | Matthias Augustin³ |
Tilo Biedermann⁴ | Andrea Bauer⁵ | Regina Fölster-Holst⁶ | Julia Kahle⁷ |
Maria Kinberger⁸ | Katja Nemat⁹ | Irena Neustädter¹⁰ | Eva Peters¹¹ | Ralph von
Kiedrowski¹² | Peter Schmid-Grendelmeier¹³ | Jochen Schmitt¹⁴ |
Thomas Schwennesen¹⁵ | Dagmar Simon¹⁶ | Thomas Spindler¹⁷ |
Claudia Traidl-Hoffmann¹⁸ | Ricardo Niklas Werner⁸ | Andreas Wollenberg^{19,20} |
Margitta Worm²¹ | Hagen Ott²²

Korrespondenzanschrift

Prof. Dr. med. Thomas Werfel, Klinik für
 Dermatologie, Allergologie und Venerologie,
 Medizinische Hochschule Hannover,
 Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover.
 Email: werfel.thomas@mh-hannover.de

Zusammenfassung

Die vorliegende S3-Leitlinie wurde auf der Basis der europäischen englischsprachigen S3-Leitlinie unter besonderer Berücksichtigung der medizinischen Gegebenheiten im deutschsprachigen Raum und mit Ergänzungen der deutschsprachigen Vorgängerversion, entsprechend den Kriterien der AWMF, erstellt.

AWMF-Registernummer: 013-027

Gültigkeit der Leitlinie: Die vorliegende Leitlinie hat eine Gültigkeit bis zum 15.06.2028

Beteiligte Fachgesellschaften:

DDG – Deutsche Dermatologische Gesellschaft e.V.
 BVDD – Berufsverband der Deutschen Dermatologen e.V.
 ÖGDV – Österreichische Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie
 SGDV – Schweizerische Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie
 DGAKI – Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie e. V.
 DGKJ – Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V.
 BVKJ – Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte e. V.
 GPA – Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e.V.
 DGPM – Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie e. V.
 Deutsches Netzwerk Versorgungsforschung e. V.
 Deutscher Allergie- und Asthmabund e. V.
 DGpRP – Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Rehabilitation und Prävention e.V.
 AGNES – Arbeitsgemeinschaft Neurodermitisschulung e.V.
 Deutscher Neurodermitis Bund e.V.
 Deutsche Kontaktallergiegruppe e.V.
 Arbeitsgemeinschaft Allergologie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft
 Arbeitsgemeinschaft Gesundheitsökonomie und Evidenzbasierte Medizin der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft
 Arbeitsgemeinschaft Berufs- und Umweltdermatologie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft
 Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Dermatologie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft
 Arbeitsgemeinschaft Allergologie der Schweizerischen Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

© 2024 The Authors. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of Deutsche Dermatologische Gesellschaft.

Dieser zweite Teil der Leitlinie behandelt die systemische Therapie der atopischen Dermatitis (AD). Eingegangen wird unter anderem auf die Indikationsstellung für eine Systemtherapie bei Kindern, Jugendlichen und erwachsenen Patienten mit AD. Darüber hinaus werden alle für die AD zugelassenen Medikamente wie die Biologika Dupilumab und Tralokinumab, die Januskinase-Inhibitoren Abrocitinib, Baricitinib und Upadacitinib sowie die konventionellen immunsuppressiven Therapien mit systemischen Glukokortikosteroiden und Ciclosporin adressiert. Systemische *Off-Label*-Therapien werden ebenfalls behandelt. Der separat publizierte erste Teil der Leitlinie umfasst die Definition und diagnostischen Aspekte der AD, beschreibt die topische Therapie sowie nichtmedikamentöse Therapieverfahren und geht auf Aspekte bei besonderen Patientengruppen ein.

Summary

The present S3 guideline was created based on the European English-language S3 guideline, with special consideration given to the medical conditions in the German-speaking region, and with additions from the previous German-language version, in accordance with the criteria of the AWMF. This second part of the guideline addresses the systemic therapy of atopic dermatitis (AD). It covers topics such as the indication for systemic therapy in children, adolescents, and adult patients with AD. Furthermore, it addresses all medications approved for AD, such as the biologics dupilumab and tralokinumab, the Janus kinase inhibitors abrocitinib, baricitinib, and upadacitinib, as well as conventional immunosuppressive therapies with systemic glucocorticosteroids and ciclosporin. Additionally, it discusses systemic off-label therapies. The first part of the guideline, published separately, includes the definition and diagnostic aspects of AD, describes topical therapy, non-drug therapy approaches, and addresses aspects related to special patient groups.

EINLEITUNG

Die vorliegende Leitlinie stellt eine Aktualisierung der 2015 publizierten AWMF-S2k-Leitlinie Neurodermitis dar. Die Aktualisierung erfolgte durch eine Adaptierung der „EUROGUIDERM GUIDELINE ON ATOPIC ECZEMA“ von Wollenberg A et al., deren finale Fassung unter <https://doi.org/10.1111/jdv.18345> und <https://doi.org/10.1111/jdv.18429> veröffentlicht ist. Einige Abschnitte der Leitlinie wurden aus den Vorversionen ohne Änderungen übernommen.

Die vorliegende Leitlinie besteht aus zwei getrennt publizierten Teilen: Teil 2 (diese Publikation) befasst sich mit der systemischen Therapie der atopischen Dermatitis, Teil 1 widmet sich den allgemeinen Aspekten der atopischen Dermatitis, der Lokaltherapie, den nichtmedikamentösen Therapieverfahren sowie den Besonderheiten bei bestimmten Patientengruppen.

In beiden publizierten Abschnitten sind die Empfehlungen komplett und ungekürzt und Inhalte zum medizinischen Hintergrund und zur Studienlage gekürzt dargestellt. Die ungekürzte Langfassung der Leitlinie kann auf der AWMF-Webseite eingesehen werden (<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/013-027>).

EINLEITUNG SYSTEMTHERAPIE

Bei manifesten entzündlichen Läsionen <i>soll</i> die Systemtherapie mit einer topischen antientzündlichen Behandlung kombiniert werden.	↑↑	100% konsensbasiert
--	----	------------------------

Eine systemische Therapie der AD ist angezeigt, wenn die Erkrankung nicht mit topischen Behandlungen – im Erwachsenenalter gegebenenfalls auch nicht mit einer UV-Lichttherapie – ausreichend kontrolliert werden kann. Eine systemische Therapie kann auch sinnvoll sein, um die Gesamtmenge von topischen Glukokortikosteroiden (TCS) bei Patienten mit AD zu reduzieren, die über längere Zeiträume große Mengen stark wirksamer TCS benötigen.

Für eine systemische Therapie kommen im Prinzip entweder Patienten mit einem hohen Gesamtscore in Frage (Skalendefinition), oder Patienten, die klinisch nicht auf eine korrekt durchgeführte topische oder ausgeschöpfte Therapie mit ultraviolettem (UV) Licht ansprechen (funktionelle Definition), oder Patienten, die trotz eines

ABBILDUNG 1 Checkliste:
Indikationsstellung zur Systemtherapie der
atopischen Dermatitis bei Erwachsenen.

Checkliste: Indikationsstellung zur Systemtherapie der atopischen Dermatitis bei Erwachsenen

Gemäß der gültigen AWMF-Leitlinie zur atopischen Dermatitis besteht bei **mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (Neurodermitis)** die Indikation für eine Systemtherapie. Für die Einleitung einer Systemtherapie oder bei Umstellung auf eine andere Systemtherapie sind die folgenden Kriterien zu prüfen:

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

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

3. Schlussfolgerungen		Ja	Nein
D	→ Die Indikation für eine Systemtherapie ist gegeben, da <u>jeweils mind. ein</u> Kriterium aus A, B und C zutrifft:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
E	→ Folgende zugelassene Systemtherapeutika sind wegen bereits aufgetretener oder zu erwartender Nebenwirkungen, Kontraindikationen oder fehlender Nutzenerwartung <u>nicht</u> indiziert: _____		
F	→ Optional: Schriftliche Einwilligung eingeholt (Ablage Krankenakte)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
G	→ Therapieeinleitung mit: _____		

Autoren der ersten Version der Checkliste für Erwachsene mit atopischer Dermatitis 2018: M Augustin, R von Kiedrowski, T Werfel

www.awmf.org (S3 Leitlinie 2023)

angemessenen Behandlungsschemas nicht in der Lage sind, an Aktivitäten des täglichen Lebens teilzunehmen (soziale Definition).

Die Indikation zur Systemtherapie und das Ansprechen der Patienten auf topische und systemische Behandlungen sollen in Klinik und Praxis in geeigneter Form erfasst und dokumentiert werden. Eine standardisierte Dokumentation der Indikation zur Systemtherapie bei AD sollte erfolgen. Eine Checkliste für die Indikationsstellung einer Systemtherapie bei AD für erwachsene Patienten ist in Abbildung 1 dargestellt. Auf der AWMF-Webseite finden sich analoge Checklisten für die Altersgruppen Kinder und Jugendliche.

Die objektiven Zeichen können durch klinische Schweregrad-Scores wie den *objective SCORing Atopic*

Dermatitis (oSCORAD) oder den *Eczema Area and Severity Index* (EASI), die subjektiven Symptome zum Beispiel durch den *Patient Oriented Eczema Measure* (POEM) erfasst werden. Ein geeigneter *composite-score* wie der SCORAD (*SCORing Atopic Dermatitis*) erfasst Zeichen und Symptome gleichermaßen. Die Barrierefunktion kann durch Einsatz eines Hautfunktionsgeräts über Bestimmung des transepidermalen Wasserverlusts (TEWL) und der Stratum-corneum (SC)-Hydratation objektiviert werden. Zur Erfassung der Lebensqualität können altersadaptiert der *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) oder der *Children's Dermatology Life Quality Index* (CDLQI) eingesetzt werden. Zur Schweregradbestimmung im Zeitverlauf unter Praxisbedingungen kann der *Patient Oriented SCORAD* (PO-SCORAD) eingesetzt

werden. Es ist zu berücksichtigen, dass die Indikation zur systemischen Behandlung eine Patienten-individuelle Entscheidung ist.

Vor der Einleitung einer systemischen Behandlung ist es wichtig, relevante Differenzialdiagnosen wie kutane T-Zell-Lymphome und in einzelnen Fällen primäre Immundefizienz-Syndrome sowie potenzielle Provokationsfaktoren wie Allergene sowie Verhaltens- und *Compliance*-bedingte Gründe für ein schlechtes Ansprechen auszuschließen.¹

In den letzten Jahren wurde eine Reihe neuer Präparate für die AD zugelassen, weitere befinden sich in der letzten Phase der klinischen Entwicklung. Die Zulassungsprogramme für die verschiedenen neuen Biologika und niedermolekularen Wirkstoffe bieten weitaus höhere Evidenzgrade als dies für die bereits länger existierenden Arzneimittel und die Phototherapie der Fall ist.

In der Vergangenheit wurden eher breit wirksame, konventionelle Immunsuppressiva wie systemische Glukokortikosteroide, Ciclosporin, Azathioprin, Mycophenolatmofetil, magensaftresistentes Mycophenolat-Natrium und Methotrexat für die systemische Therapie der schweren AD eingesetzt. Bis auf systemische Glukokortikosteroide und Ciclosporin sind diese Substanzen nicht für die Indikation AD zugelassen. Ciclosporin und systemische Glukokortikosteroide haben, wie die neuen Januskinase-Inhibitoren Baricitinib, Abrocitinib und Upadacitinib einen raschen Wirkeintritt, während die anderen konventionellen Immunsuppressiva sowie die neueren T-Helferzellen 2 (Th2)-gerichteten Antikörper Dupilumab und Tralokinumab einige Wochen benötigen, um ihre volle Wirkung zu entfalten.

Systemische Therapie im Kindesalter

Auf Besonderheiten der AD im Kindes- und Jugendalter sowie auf das Management der Erkrankung in diesen Populationen wird auch in Teil 1 der Leitlinie eingegangen.

Im Kindes- und Jugendalter soll eine immunmodulatorische Systemtherapie ebenfalls bei mittelschwerem bis schwerem Erkrankungsverlauf erwogen werden, wenn die AD zu einer signifikanten somatischen und/oder psychosozialen Beeinträchtigung führt und trotz Ausschöpfen der verfügbaren Lokaltherapeutika nicht adäquat therapierbar ist. Mithilfe einer Checkliste (siehe AWMF-Webseite) sollte die Systemtherapie-Indikation insbesondere bei Kindern und Jugendlichen sorgfältig geprüft und dokumentiert werden. Vor Therapiebeginn sollten die Eltern und – sofern altersbedingt möglich – das betroffene Kind eingehend in allgemein verständlicher Weise über den potenziellen Nutzen, mögliche Risiken, den Applikationsmodus und unter Umständen erforderliche Verlaufskontrollen informiert werden. Bei Notwendigkeit einer subkutanen Injektion sollte die entsprechende Applikationstechnik in altersgerechter Form eingeübt werden.

Die nachfolgenden Empfehlungen für systemische Wirkstoffe basieren auf den Wirksamkeits- und Sicherheitsda-

ten der *Living Netzwerk-Metaanalyse* von Drucker et al.,² anderer veröffentlichter Literatur und der Expertise der Leitliniengruppe.

ZUGELASSENE MEDIKAMENTE

Kurzzeitintervention mit systemischen Glukokortikosteroiden

Systemische Glukokortikosteroide <i>sollten</i> bei Patienten mit AD <i>ausschließlich</i> als Kurzzeittherapie (Rescue-Therapie) bei akuten Schüben bis maximal 3 Wochen eingesetzt werden.	↑	100%	konsensbasiert
Eine Langzeitbehandlung mit systemischen Glukokortikosteroiden <i>soll</i> bei Patienten mit AD <i>nicht</i> erfolgen.	↓↓	100%	konsensbasiert

Wirkmechanismen und Wirksamkeit

Glukokortikosteroide sind eine Klasse von Steroidhormonen, die an den Glukokortikoidrezeptor binden. Der aktivierte Glukokortikoidrezeptorkomplex regelt die Expression entzündungshemmender Proteine hoch und unterdrückt die Expression entzündungsfördernder Proteine, was zu einer breiten antiinflammatorischen Wirkung führt.³

Trotz der regelmäßigen Anwendung systemischer Glukokortikosteroide in der klinischen Praxis gibt es nur wenige Studien bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit AD. In Studien an Kindern und Erwachsenen bewirkten systemische Glukokortikosteroide keine langfristige Remission. Die Wirksamkeit systemischer Glukokortikosteroide ist deutlich geringer als die von Ciclosporin.^{4,5}

Dosierung: akuter Schub, Kurzzeit-, Langzeitbehandlung

- Akuter Schub: Die Anfangsdosis beträgt bei Erwachsenen in der Regel 0,5 mg/kg/Tag, bei Kindern deutlich weniger mit 0,2 mg/kg/Tag. Die Behandlung sollte so bald wie möglich abgesetzt oder reduziert werden.
- Bei Patienten mit AD soll die Therapie mit systemischen Glukokortikosteroiden, wie bei jeder systemischen Behandlung, mit Emollientsen und, bei Bedarf, einer topischen antientzündlichen Therapie kombiniert werden.

Sicherheit

Systemische Glukokortikosteroide haben im Rahmen einer kurzzeitigen Anwendung eine große therapeutische Breite. Die Toxizität ist abhängig von der mittleren Dosis, der kumulativen Dosis und der Dauer der Anwendung. Zu den wesentlichen Nebenwirkungen bei hohen Dosen

und Langzeitanwendung (in der Regel > 0,5 mg/kg/Tag beziehungsweise > 0,2 mg/kg/Tag bei Kindern) gehören Hautatrophie, Gewichtszunahme, Schlafstörungen, Stimmungsschwankungen, Hyperglykämie oder neu auftretender Diabetes, Magengeschwüre/Gastritis, Osteoporose und erhöhte Anfälligkeit für Infektionen.⁶ Insbesondere bei langfristiger Anwendung können die Patienten auch eine Nebennierensuppression entwickeln, und in Verbindung mit dem Risiko von raschen Rezidiven oder Rebound-Phänomenen bei der schrittweisen Reduktion der Dosis ist das Absetzen der Behandlung mitunter schwierig. Daher ist eine Langzeittherapie mit systemischen Glukokortikosteroiden bei Erwachsenen und Kindern zu vermeiden. Selbst eine relativ hohe Dosis kann innerhalb der ersten fünf Behandlungstage einfach abgesetzt werden. Auch nach bis zu dreiwöchiger Behandlung ist ein Absetzen ohne Nebenwirkungen beschrieben worden.⁷

Monitoring

Für die akute *Rescue*-Therapie werden keine Standardvariablen empfohlen, jedoch können je nach den individuellen Patientenbedürfnissen Monitoring-Maßnahmen (wie Blutzuckerbestimmungen bei Diabetikern und Risikopatienten) erforderlich sein.

Kombination mit anderen Therapien

Während einer Therapie mit systemischen Glukokortikosteroiden besteht keine Kontraindikation für andere AD-Behandlungen. Auch eine Kombination von systemischen Glukokortikosteroiden mit UV-Licht ist bei Erwachsenen möglich.

Besondere Hinweise

Die Behandlung akuter Schübe von AD mit oralen Glukokortikosteroiden ist mittelstark wirksam.^{4,5}

Systemische Glukokortikosteroide haben ein ungünstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis für die Langzeitbehandlung von AD bei Erwachsenen und Kindern. Eine solche Langzeitbehandlung (> 3 Wochen) soll daher nicht erfolgen.

Intervalltherapie mit Ciclosporin

Ciclosporin <i>kann</i> bei erwachsenen Patienten mit AD, für die eine systemische Behandlung in Frage kommt, als Intervalltherapie zur Krankheitskontrolle erwogen werden.	0	100% evidenz- und konsensbasiert, siehe Evidenzbericht
Bei Einsatz von Ciclosporin bei der Indikation AD <i>soll</i> das Verhältnis von zu erwartetem Nutzen zu Risiken vor dem Hintergrund therapeutischer Alternativen individuell geprüft werden.	↑↑	100% konsensbasiert

Ciclosporin <i>soll nicht</i> in Kombination mit UV-Therapien eingesetzt werden.	↓↓	100% konsensbasiert
Zu Beginn <i>sollen</i> höhere Ciclosporin-Dosierungen (bis zu 5 mg/kg [Körpergewicht] KG) eingesetzt werden, um ein schnelleres Ansprechen zu erreichen.	↑↑	100% konsensbasiert
Bei gutem Ansprechen <i>soll</i> eine Therapieunterbrechung nach 4–6 Monaten erfolgen.	↑↑	100% konsensbasiert
Eine Therapie bei schwer verlaufender AD <i>kann</i> (bei guter Verträglichkeit) über einen längeren Zeitraum als 6 Monate <i>erwogen</i> werden.	0	
Eine engmaschige Verlaufskontrolle des Blutdrucks sowie der Nierenfunktionsparameter <i>soll</i> bei Patienten mit AD, die mit Ciclosporin behandelt werden, erfolgen.	↑↑	100% konsensbasiert

Wirkmechanismen und Wirksamkeit

Ciclosporin hemmt die Aktivierung und Vermehrung von T-Zellen, indem es die vom Transkriptionsfaktor NFAT (*Nuclear Factor of Activated T Cells*) abhängige Produktion von Zytokinen blockiert.

Ciclosporin ist als Erstlinientherapie für Patienten ab 16 Jahren mit schwerer Erkrankung zugelassen. Ciclosporin ist sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen sehr wirksam gegen AD, wobei es von Kindern besser vertragen wird.^{5,8} In Head-to-Head-Studien erwies sich Ciclosporin gegenüber Methotrexat, Prednisolon, intravenösen Immunglobulinen (IVIG), UVA und UVB als überlegen und war ähnlich wirksam wie magensaftresistentes Mycophenolat-Natrium.^{9,10} Bei der Kurzzeitbehandlung von AD führen höhere Ciclosporin-Dosen (5 mg/kg pro Tag) zu einem schnelleren Ansprechen und sind wirksamer als niedrigere Dosen (2,5–3 mg/kg pro Tag).⁹ Die Langzeitanwendung von Ciclosporin bis zu einem Jahr kann unter einem engmaschigen Sicherheitsmonitoring auf der Grundlage mehrerer Studien in Ausnahmefällen erwogen werden, deren Aussagekraft jedoch bezüglich der Wirksamkeit aufgrund des offenen Studiendesigns und der hohen Abbrecherquote begrenzt ist.⁹ Therapien über eine Dauer von einem Jahr hinaus werden auch bei guter Verträglichkeit angesichts neuerer und besserer therapeutischer Alternativen nicht mehr empfohlen. Für die Behandlung von älteren Patienten mit AD ab 65 Jahren liegen nur wenige gut dokumentierte Erfahrungen zur Behandlung von Ciclosporin vor.

Einsatz und Dosierung bei AD: akuter Schub, Kurzzeit-, Langzeitbehandlung

- Zugelassen ab Alter ≥ 16 Jahren
- Standarddosierung Erwachsene: 2,5–5 mg/kg pro Tag in zwei Einzeldosen
 - Akuter Schub, Kurzzeitbehandlung: 4–5 mg/kg KG pro Tag
 - Langzeitbehandlung: 2,5–3 mg/kg KG pro Tag
- *Off-Label*-Behandlung bei Kindern! Dosierung Kinder: 2,5–5 mg/kg KG pro Tag in zwei Einzeldosen
 - Wir empfehlen, wie bei jeder systemischen Behandlung von Patienten mit AD, Ciclosporin mit Emollienten und, bei Bedarf, einer topischen antientzündlichen Therapie zu kombinieren.
 - Ciclosporin soll nur bei Kontraindikation oder fehlender Wirksamkeit zugelassener Systemtherapien bei Kindern und Jugendlichen < 16 Jahren eingesetzt werden.

Sicherheit

Ciclosporin hat eine geringe therapeutische Breite und erfordert eine engmaschige Überwachung des Blutdrucks und der Anzeichen einer Niereninsuffizienz. Angesichts des potenziellen Risikos von Hautmalignomen sind Patienten unter Behandlung mit Ciclosporin darüber aufzuklären, dass eine übermäßige Sonneneinstrahlung ohne entsprechenden Schutz zu vermeiden ist. Eine gleichzeitige UV-Behandlung ist kontraindiziert. Ebenso sollten Patienten, die bereits mehrere Zyklen einer UV-Therapie hatten, nicht mit Ciclosporin behandelt werden.

Monitoring

Dosisanpassungen können unter Therapie erforderlich werden.

- Bei Kreatininanstieg um $> 30\%$ des Ausgangswertes ist eine Dosisreduktion um 25%,
- bei arterieller Hypertonie ist eine Dosisreduktion oder ein Therapievorschlag mit Calciumantagonisten möglich.

Wirkungseintritt: Nach ungefähr 4 bis 8 Wochen ist mit einem Eintritt der Wirkung zu rechnen.

- Wenn nach 6 Monaten keine Wirkung eingetreten ist und für 3 Monate mit der maximalen Dosis behandelt wurde, sollte die Behandlung beendet werden.
 - Überwachungsprogramm während der Therapie:
- In den ersten 2 Monaten alle 1 bis 2 Wochen
- danach alle 4 Wochen.
 - Befragung und klinische Untersuchung: Hypertrichose, Gingivahyperplasie, Blutdruckkontrolle, Tremor, Parästhesien, gastrointestinale Beschwerden.

- Laborbestimmungen: Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), C-reaktives Protein (CRP), Blutbild einschließlich Thrombozyten, alkalische Phosphatase, Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Kreatinin, Kalium, Urinstix.

Kombination mit anderen Therapien

Begleitend zu Ciclosporin kann eine topische Therapie mit Glukokortikosteroiden und/oder Calcineurininhibitoren durchgeführt werden.

Wegen eines möglicherweise erhöhten Risikos für die Entwicklung von Hautkrebs darf Ciclosporin nicht in Kombination mit UV-Licht (UVA, UVB, PUVA) angewendet werden.

Besondere Hinweise

Studiendaten zum Einsatz von Ciclosporin bei Kindern und Jugendlichen sind begrenzt und haben methodische Limitationen. Die wenigen vorliegenden Studien, die jedoch keine abschließende Bewertung erlauben, deuten auf eine relativ gute Wirksamkeit und Verträglichkeit hin.^{5,11} Allerdings erfolgt der Einsatz von Ciclosporin bei Kindern und Jugendlichen mit einem Lebensalter < 16 Jahren im *Off-Label-Use*, so dass auch angesichts der geringen therapeutischen Breite zunächst zugelassene Systemtherapeutika mit größerer therapeutischer Breite eingesetzt werden sollen (Dupilumab, Tralokinumab, Abrocitinib, Baricitinib, Upadacitinib).

Ciclosporin kann bei schwangeren Frauen mit schwerer AD in Betracht gezogen werden. Bislang wurde kein erhöhtes Risiko für angeborene Fehlbildungen oder Fetal-tod im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung festgestellt. Ein erhöhtes Risiko für ein niedriges Geburtsgewicht kann nicht ausgeschlossen werden.¹² Sofern eine längere systemische Therapie während der Schwangerschaft wahrscheinlich erforderlich ist, ist Ciclosporin die Therapie der ersten Wahl (*European Task Force on Atopic Dermatitis [ETFAD] Empfehlung*).¹²

Intervall- oder Langzeittherapie mit Biologika

Dupilumab

Dupilumab soll bei Kindern und Erwachsenen mit moderater bis schwerer AD, für die eine systemische Therapie in Frage kommt, eingesetzt werden.	↑↑	100%	evidenz- und konsensbasiert, siehe Evidenzbericht
Dupilumab soll bei AD als Langzeittherapie eingesetzt werden.	↑↑	100%	konsensbasiert

Dupilumab soll insbesondere bei Patienten mit AD, für die eine systemische Therapie in Frage kommt, und gleichzeitig bestehendem Asthma bronchiale, gleichzeitig bestehender chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen, gleichzeitig bestehender Prurigo nodularis oder gleichzeitig bestehender eosinophiler Ösophagitis eingesetzt werden.	↑↑	100%	konsensbasiert
--	----	------	----------------

Wirkmechanismen und Wirksamkeit

Dupilumab ist ein vollständig humaner monoklonaler IgG4-Antikörper (mAb), der für die Behandlung von AD zugelassen ist. Er ist seit Ende 2017 in Deutschland für die Behandlung von Erwachsenen verfügbar. Mittlerweile ist er auch für Jugendliche und Kinder ab 6 Monaten zugelassen, das Zulassungsverfahren für Säuglinge ab 6 Monaten und Kinder bis 6 Jahren wurde kurz vor der Finalisierung der Leitlinie 2023 abgeschlossen. Dupilumab bindet an die α -Untereinheit des Interleukin (IL)-4-Rezeptors, der sowohl Teil des IL-4- als auch des IL-13-Rezeptorkomplexes ist. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dupilumab wurde primär in placebokontrollierten Studien bei mittelschwerer bis schwerer AD nachgewiesen.¹³ Dupilumab zeigte signifikante klinische Effekte bei der Bewertung des Schweregrads, erfasst mittels *Eczema Area and Severity Index* (EASI), *Investigator's Global Assessment* (IGA) und *SCORing Atopic Dermatitis* (SCORAD). Darüber hinaus bewirkte die Behandlung mit Dupilumab eine deutliche Reduktion des Juckreizes. Dupilumab hat sich sowohl bei intrinsischer als auch bei extrinsischer AD als wirksam erwiesen.¹⁴ Dupilumab ist außerdem für die Behandlung von Prurigo nodularis, mittelschwerem bis schwerem Asthma, eosinophiler Ösophagitis und chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen zugelassen und deckt damit mehrere Th2-assoziierte entzündliche Erkrankungen ab.

Dosierung: akuter Schub, Kurzzeit-, Langzeitbehandlung

Die zugelassene Dosierung von Dupilumab bei Erwachsenen besteht aus einer subkutanen Anfangsdosis von 600 mg, gefolgt von Erhaltungsdosen von 300 mg alle 2 Wochen (Q2W).

Für Kinder (6–17 Jahre) werden folgende Dosierungsschemata verwendet: Zulassung ab 6 Monate. Alter 6–11 Jahre: zwischen 15 und 60 kg Körpergewicht initial 300 mg s.c. an Tag 1, gefolgt von weiteren 300 mg s.c. an Tag 15, dann 300 mg alle 4 Wochen, ab 60 kg 600 mg (zwei Injektionen zu je 300 mg) Tag 1, gefolgt von 300 mg alle 2 Wochen. Alter 12–17: unter 60 kg Körpergewicht initial 400 mg s.c. an Tag 1 gefolgt von 200 mg alle 2 Wochen, über 60 kg initial 600 mg s.c. gefolgt von 300 mg alle 2 Wochen.

Für Kinder im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren werden folgende gewichtsadaptierte Dosierungsschemata

verwendet: 5 kg bis < 15 kg 200 mg s.c. alle 4 Wochen. Für Kinder mit einem Körpergewicht 15 kg bis < 30 kg 300 mg s.c. alle 4 Wochen.

Dupilumab wurde in einer Open-Label-Studie bis zu 3 Jahre lang bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer AD eingesetzt, aber einige vormalige Probanden nahmen den Wirkstoff im *Open-Label-Modus* noch deutlich länger ein. Die Sicherheitsdaten waren konsistent mit den zuvor berichteten Studien und dem bekannten Sicherheitsprofil von Dupilumab.¹⁵

Sicherheit

Die Behandlung mit Dupilumab wird im allgemeinen gut vertragen, sodass routinemäßige Bluttests nicht empfohlen werden,¹⁶ aber eine nicht unerhebliche Zahl von Patienten entwickelt eine Konjunktivitis (je nach Studie bis zu 20%), die in den meisten Fällen leicht bis mäßig ausgeprägt ist.^{16,17} In klinischen Studien war das Risiko 2,64-fach höher im Vergleich zu Placebo und in *Real-Life*-Studien betrug es im Mittel 13%.¹⁸ Eine topische Behandlung mit Augentropfen (künstliche Tränen, topische Antihistaminika, zeitlich befristet topische Steroide, in therapierefraktären Fällen topisches Ciclosporin) ist in der Regel ausreichend, ohne Notwendigkeit das Medikament abzusetzen. Bei starker Ausprägung der Konjunktivitis wird in therapierefraktären Fällen eine augenärztliche Mitbetreuung empfohlen.¹⁹

In kontrollierten Zulassungsstudien wurden darüber hinaus im Vergleich zu Placeboinjektionen häufiger Lokalreaktionen an der Injektionsstelle beschrieben, die im klinischen Alltag jedoch kaum Relevanz haben.

Transiente, klinisch unbedenkliche Anstiege der Eosinophilen sind unter Dupilumab nicht selten. Bei Erwachsenen, die wegen respiratorischer Indikationen mit Dupilumab behandelt wurden, wurde selten (bei 7/4666 Patienten, hiervon sechs mit eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis) eine klinische Relevanz der Eosinophilie beschrieben.^{20,21} Daher wurde bei Erwachsenen mit respiratorischen Indikationen ein Grenzwert von 1500 eosinophile Granulozyten (Eos)/ μ l bei Indikationsstellung zur Therapie mit diesem Antikörper vorgeschlagen.^{21,22} Bei erwachsenen Patienten mit AD, insbesondere auch bei zusätzlicher respiratorischer Erkrankung, kann es daher sinnvoll sein, Eosinophile im Blut vor Therapiebeginn zu bestimmen und bei Ausgangswerten von > 1500/ μ l die Patienten diesbezüglich laborchemisch und klinisch im Rahmen der Verlaufsuntersuchungen zu monitoren.

Bei einzelnen Patienten mit AD wurde unter Dupilumab-Therapie die Erstmanifestation oder eine Exazerbation oder das Wiederauftreten von Erkrankungen wie Psoriasis vulgaris und rheumatoider Arthritis oder Morbus Crohn beobachtet, bei denen IL-17 produzierende Immunzellen eine bedeutende Rolle in der Pathogenese spielen. Daher sollten Patienten mit entsprechender Komorbidität

unter Therapie mit Dupilumab regelmäßig zum Wiederauftreten von Symptomen und zum Schweregrad der genannten Erkrankungen befragt und klinisch untersucht werden.

Monitoring

Für die Therapieüberwachung sind gemäß den aktuellen Fachinformationen keine Laborwert- oder apparativen Untersuchungen erforderlich.

Kombination mit anderen Therapien

In einer Phase-III-Studie wurde die Behandlung mit Dupilumab und einem begleitenden TCS im Vergleich zu Placebo und einem begleitenden TCS über 52 Wochen untersucht.²³ Die primären Endpunkte, darunter ein IGA-Score von 0 oder 1 und EASI-75, wurden in Woche 16 bewertet: Mehr Patienten, die Dupilumab plus TCS erhielten, erreichten die primären Endpunkte von IGA 0/1 und EASI-75. Die Ergebnisse nach 52 Wochen waren ähnlich. Im Vergleich zu früheren Phase-III-Studien, in denen Dupilumab als Monotherapie verabreicht wurde, erreichten in dieser Studie etwa 15% mehr Probanden in Woche 16 eine 75%ige Reduktion des EASI-Scores.¹³

Eine Kombinationstherapie mit TCS, TCI und UV-Lichtbehandlung ist möglich.

Einsatz bei Säuglingen > 6 Monate und Kindern < 6 Jahre

Seit dem 21. März 2023 ist Dupilumab von der europäischen Kommission zur Behandlung von Kindern mit schwerer AD im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren zugelassen.

In einer Phase-III-Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab dosisadaptiert nach Körpergewicht (KG \geq 5 kg bis < 15 kg: 200 mg; KG \geq 15 kg bis < 30 kg: 300 mg) bei gleichzeitiger Gabe von niedrigpotenten TCS bei Kindern zwischen 6 Monaten und 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD untersucht.²⁴ In Woche 16 wiesen signifikant mehr Patienten in der Dupilumabgruppe als in der Placebogruppe einen IGA von 0–1 (28% vs. 4%; $p < 0,0001$) und EASI-75 (53% vs. 11%, $p < 0,0001$) auf. Bindehautentzündungen traten in der Dupilumab-Gruppe auch in dieser Altersgruppe häufiger als in der Placebogruppe auf (5% vs. 0%). Keine Dupilumab-bedingten unerwünschten Ereignisse waren schwerwiegend oder führten zum Abbruch der Behandlung.

Besondere Hinweise

Bei Patienten mit AD mit Th2-Komorbidität wie Asthma, allergischer Rhinokonjunktivitis mit Nasenpolypen und/oder eosinophiler Ösophagitis kann die Dupilumab-Behandlung

auch positive Auswirkungen auf diese Erkrankungen haben.

Tralokinumab

Tralokinumab <i>soll</i> bei Kindern ab einem Lebensalter von 12 Jahren und bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer AD, für die eine systemische Therapie in Frage kommt, eingesetzt werden.	↑↑	100%	evidenz- und konsensbasiert, siehe Evidenzbericht
Die Dosierungsfrequenz von Tralokinumab <i>soll</i> bei Ansprechen auf die Therapie nach 16 Wochen von 14-täglich auf 28-täglich reduziert werden. Im weiteren Verlauf <i>soll</i> die Dosierungsfrequenz (14- oder 28-täglich) der klinischen Ausprägung angepasst werden.	↑↑	100%	konsensbasiert
Tralokinumab <i>soll</i> bei AD als Langzeittherapie eingesetzt werden.	↑↑	100%	konsensbasiert

Wirkmechanismen und Wirksamkeit

Tralokinumab ist ein vollständig humaner IgG4-mAb, der IL-13 neutralisiert; er wurde im Sommer 2021 von der *European Medicines Agency* (EMA) zugelassen. In zwei 52-wöchigen, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien wurden Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer AD randomisiert mit subkutan verabreichtem Tralokinumab 300 mg alle 2 Wochen oder Placebo behandelt.²⁵ Die Tralokinumab-Monotherapie war nach 16 Behandlungswochen dem Placebo überlegen. Primäre Endpunkte waren jeweils ein IGA-Score von 0 oder 1 und EASI-75 in Woche 16. Patienten, die in Woche 16 mit Tralokinumab einen IGA-Score von 0/1 und/oder EASI-75 erreichten, wurden erneut randomisiert und erhielten 36 Wochen lang Tralokinumab Q2W oder alle 4 Wochen oder Placebo. Bei den meisten Patienten, die in Woche 16 auf Tralokinumab ansprachen, blieb das Ansprechen auch in Woche 52 bei fortgesetzter Tralokinumab-Behandlung ohne jegliche Notfallmedikation erhalten. In Ermangelung einer direkten Vergleichsstudie wurden Netzwerk-Metaanalysen durchgeführt und diese haben für den Behandlungszeitraum von bis zu 16 Wochen eine im Vergleich zu Dupilumab schwächere Wirkung für Tralokinumab gezeigt.²

In Phase-III-Studien wurde auch untersucht, was geschieht, wenn Patienten, die 16 Wochen lang gut auf Tralokinumab ansprechen, die Behandlung wie angegeben fortsetzen, die Therapiefrequenz reduzieren oder die Behandlung absetzen.

Nach 16 Wochen wurden Patienten, die EASI-75 oder einen IGA-Erfolg erreichten, erneut randomisiert, wobei sie entweder die Behandlung alle zwei Wochen fortsetzten, auf alle 4 Wochen heruntertitrierten oder ein Placebo erhielten. Nach 52 Wochen erreichten mehr als 55% der

Patienten, die die Behandlung zweimal im Monat fortsetzen, weiterhin einen EASI von 75, ebenso wie etwa 50% der Patienten, die einmal im Monat behandelt wurden. Mehr als 51% der Patienten, die die Behandlung zweimal im Monat fortsetzten, hatten weiterhin einen IGA-Wert von 0 oder 1, gegenüber 39% beziehungsweise 45% der Patienten, die zur Behandlung einmal im Monat übergingen.

Dosierung: akuter Schub, Kurzzeit-, Langzeitbehandlung

Die empfohlene Dosierung beträgt für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren und für Erwachsene 300 mg alle 2 Wochen nach einer Anfangsdosis von 600 mg zu Beginn der Behandlung.

Sicherheit

In den beiden Phase-III-Studien traten während der 16-wöchigen Anfangsphase unerwünschte Ereignisse bei 76,4% beziehungsweise 61,5% der Patienten, die Tralokinumab erhielten, und bei 77,0% beziehungsweise 66,0% der Patienten, die Placebo erhielten, auf.

Insbesondere kam es bei Tralokinumab seltener zu okulären Komplikationen als bei Dupilumab;²⁵ eine Metaanalyse von insgesamt vier publizierten Studien errechnete 6,2% bei Tralokinumab im Vergleich zu 2,1% bei Placebo.²⁶

Eine Kombinationstherapie mit TCS, TCI und UV-Licht-Behandlung ist möglich.

Monitoring

Für die Therapieüberwachung sind gemäß der aktuellen Fachinformation keine Laborwert- oder apparativen Untersuchungen erforderlich.

Kombination mit anderen Therapien

In einer weiteren doppelblinden Phase-III-Studie mit Placebo wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Tralokinumab in Kombination mit TCS bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD untersucht. In Woche 16 erreichten signifikant mehr mit Tralokinumab als mit Placebo behandelte Patienten einen IGA von 0/1 und einen EASI-75.²⁷

Intervall- oder Langzeittherapie mit Januskinase (JAK)-Inhibitoren

Die Behandlung der AD mit JAK-Inhibitoren ist für die Langzeittherapie zugelassen, sollte aber bei besonderen Verlaufsformen (wie bei vornehmlich saisonalen Verschlechterungen) auch als Intervalltherapie eingesetzt werden.	↑	100%	konsensbasiert
--	---	------	----------------

Vor dem Einsatz von JAK-Inhibitoren soll ein Screening und im Verlauf ein Monitoring durchgeführt werden.	↑↑	100%	konsensbasiert
Vor Einsatz von JAK-Inhibitoren soll das individuelle Risiko schwerer Infektionen sorgfältig ermittelt werden.	↑↑	100%	konsensbasiert
JAK-Inhibitoren sollen nicht bei vorbekannten thromboembolischen Ereignissen oder genetisch bedingten erhöhten Thromboserisiken eingesetzt werden.	↓↓	100%	konsensbasiert

Die Familie der Januskinasen (JAK), zu der JAK1, JAK2, JAK3 und Tyrosinkinase 2 (TYK2) gehören, ist eine Klasse zytoplasmatischer Tyrosinkinasen,²⁸ die an den intrazellulären Teil zahlreicher unterschiedlicher Zytokinrezeptorketten binden, um funktionelle Signalkomplexe zu bilden. Diese regulieren den Entzündungsprozess durch Aktivierung zytoplasmatischer Transkriptionsfaktoren, die als *Signal Transducer and Activator of Transcription* (STAT) bezeichnet werden. Wenn STAT-Proteine aktiviert werden, bilden sie Dimere, die in den Zellkern wandern und die Expression nachgeschalteter Zielgene von Entzündungsmediatoren entweder positiv oder negativ regulieren. Eine Hemmung der JAK-Aktivität kann daher wirksamer sein als die gezielte Hemmung eines einzelnen Zytokin-Signalwegs. Da die verschiedenen zugelassenen JAK-Inhibitoren die vier JAK unterschiedlich stark inhibieren, ist die Wirkung der verschiedenen JAK sehr unterschiedlich. Über die Unterbrechung der kutanen proinflammatorischen Zytokin-Signalübertragung hinaus wurde berichtet, dass die JAK-Hemmung sehr schnell chronischen Juckreiz abschwächt und zudem die Funktion der Hautbarriere verbessert, indem sie die Expression des Hautbarriereproteins Filaggrin heraufreguliert.^{29,30}

Über den im Vergleich zu Th2-gerichteten breiteren Wirkmechanismus erklärt sich auch das breitere Spektrum an möglichen unerwünschten Wirkungen: So wird die antivirale Wirkung von Typ-I-Interferonen blockiert, wodurch die Inzidenz von Herpes simplex und Herpes zoster erhöht ist und die Infektanfälligkeit vor allem im höheren Lebensalter zunimmt.

Die EMA hat im Herbst 2022 sämtliche verfügbaren Sicherheitsdaten aller zugelassenen JAK-Inhibitoren erneut geprüft, wobei die Indikation aller zugelassenen JAK-Inhibitoren für AD oder Alopecia areata unverändert erhalten blieb. Mit Veröffentlichung der Entscheidung der Europäischen Kommission am 10. März 2023 wurde das Risikobewertungsverfahren gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 zu JAK-Inhibitoren abgeschlossen. Die Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung wurden aktualisiert. Diese Arzneimittel sollten gemäß dieser Aktualisierung und eines Rote-Hand-Briefes vom 17.03.2023³¹ bei den folgenden Patienten nur dann eingesetzt werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen: Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter, Patienten mit kardiovaskulärem Risiko

(wie Herzinfarkt oder Schlaganfall), Patienten, die rauchen oder ehemalige Langzeitraucher und Patienten mit erhöhtem Krebsrisiko. JAK-Inhibitoren sollten bei Patienten mit Risikofaktoren für Blutgerinnsel in der Lunge und in tiefen Venen (venöse Thromboembolien [VTE]), die nicht zu den oben genannten Patientengruppen gehören, mit Vorsicht angewendet werden. Außerdem sollte die Dosierung bei Patientengruppen, bei denen ein Risiko für venöse Thromboembolien, Krebs oder schwere Herz-Kreislauf-Probleme besteht, wenn möglich reduziert werden. Zudem werden regelmäßige Hautuntersuchungen bei allen Patienten empfohlen.³²

Die Empfehlungsstärke zur Therapie mit den JAK-Inhibitoren Abrocitinib, Baricitinib und Upadacitinib und mit den Th2-Blockern Dupilumab und Tralokinumab ist im Rahmen der deutschen und Europäischen Leitlinie identisch – die Auswahl der im Einzelfall bestgeeigneten Substanz soll patientenindividuell und unter Einbeziehung der Patienten (*Shared Decision Making*) erfolgen.

Vor dem Einsatz von JAK-Inhibitoren soll ein Screening und im Verlauf ein Monitoring durchgeführt werden, welches auch von der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGfR) bei rheumatologischen Indikationen für JAK-Inhibitoren empfohlen wird.³³

Untersuchungsprogramm vor Therapiebeginn mit JAK-Inhibitoren:

- Allgemeinstatus zum Ausschluss einer aktiven Infektion
- Überprüfung und gegebenenfalls Aktualisierung des Impfstatus
- Hepatitis-B-Screening
- Schwangerschaftstest
- *Untersuchung auf aktive oder latente Tuberkulose:* Röntgenaufnahme des Thorax (nicht älter als 3 Monate) und geeignete Screeningtests (vorzugsweise *Interferon-Gamma-Release-Assay* [IGRA]). Bei Hinweisen auf latente Tuberkulose: Prophylaxe möglichst schon 4 Wochen vor Therapiebeginn entweder mit Isoniazid über insgesamt 9 Monate oder mit Rifampicin über insgesamt 4 Monate bei strenger Indikationsstellung und unter regelmäßigen Kontrollen.
- *Laborbestimmungen:* BSG, CRP, großes Blutbild, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) und Kreatinin. Lipidstatus (Gesamtcholesterin, Low Density Lipoprotein [LDL], High Density Lipoprotein [HDL], Triglyzeride).
 - Bei Patienten mit einer absoluten Lymphozytenzahl unter 500/ μ l, einer absoluten Neutrophilenzahl unter 1000/ μ l oder Hämoglobinwert unter 8 g/dl sollte eine Therapie mit JAK-Inhibitoren nicht begonnen oder vorübergehend pausiert werden.
 - Die Kreatinphosphokinase (CPK) stieg unter Therapie der JAK-Inhibitoren in klinischen Studien zu Behandlungsbeginn häufig an und blieb danach, auch unter Langzeittherapie, auf dem höheren Wert stabil. Fälle

von Rhabdomyolyse werden für Abrocitinib, Baricitinib oder Upadacitinib in den aktuellen Fachinformationen nicht genannt (Stand März 2023). Ein Monitoring der CPK wird wegen der fehlenden klinischen Relevanz in den rheumatologischen Empfehlungen zum Monitoring der JAK-Inhibitoren Baricitinib und Upadacitinib nicht genannt, wäre jedoch vor dem Hintergrund der kurzen Zulassungszeit für die Indikation einer AD beispielsweise bei Leistungssportlern zu empfehlen.

Untersuchungsprogramm während der Therapie:

- *Klinische Untersuchung:* Infektionszeichen, insbesondere obere Atemwege (Husten) sowie Herpes zoster, Fieber, Durchfälle, unklarer Gewichtsverlust.
- *Laborbestimmungen:* Sicherheits- und Aktivitätsparameter (BSG und/oder CRP, großes Blutbild, GOT, GPT) in den ersten 3 Monaten alle 4 Wochen, bei stabil normalen Werten anschließend alle 8–12 Wochen, Lipidwerte 4–8 Wochen nach Therapiebeginn, anschließend alle 6 Monate.

Auf eventuelle zusätzlich erforderliche Kontrollen aufgrund der Begleitmedikation ist zu achten.

Abrocitinib

Abrocitinib <i>soll</i> bei erwachsenen Patienten mit moderat bis schwerer AD, für die eine systemische Therapie in Frage kommt, eingesetzt werden.	↑↑	100%
Die Behandlung mit Abrocitinib <i>soll</i> bei schwerer AD nach Ausschluss von Kontraindikationen bei Patienten im Alter bis einschließlich 64 Jahren in der höheren für diese Indikation zugelassenen Dosierung begonnen werden. Nach Ansprechen auf die Therapie <i>soll</i> die Dosierung dem klinischen Verlauf angepasst werden.	↑↑	Evidenz- und konsensbasiert, siehe Evidenzbericht

Seit Dezember 2021 ist Abrocitinib in der EU für Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer AD zugelassen. Es wurden Dosierungen von 100 mg beziehungsweise 200 mg zugelassen, zusätzlich wurden 50 mg zur Behandlung bei moderater Niereninsuffizienz und von Patienten mit Medikamenten, die Cytochrom P450 2c19 inhibieren oder solche, die schwache Metabolisierer vom Typ 2c19 sind, zugelassen.

Wirkmechanismen und Wirksamkeit

Abrocitinib ist, wie alle JAK-Inhibitoren, ein schnell wirksames Medikament. Abrocitinib ist ein selektiver oraler JAK1-Inhibitor, der sich bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD als Monotherapie (MONO-1- und -2-Studien) und in Kombination mit topischen Therapien als

wirksam erwiesen hat, was das Ansprechen auf die Behandlung im Vergleich zu Placebo angeht (COMPARE-Studie), gemessen anhand der IGA- und EASI-75-Werte. So war der Anteil der Patienten mit EASI-75 in Woche 12 unter Abrocitinib 100 mg (~40–45%) und Abrocitinib 200 mg (~61–63%) im Vergleich zu Placebo (~10–12%) in den MONO-Studien deutlich höher. Auch in der COMPARE-Studie war der Anteil der Patienten mit EASI-75-Werten bei Abrocitinib 100 mg (~59%) und Abrocitinib 200 mg (~70%) im Vergleich zu Placebo (27%) signifikant höher.³⁴ Eine ähnliche Wirksamkeit wurde in der JADE-TEEN-Studie bei Jugendlichen sowohl für die 100 mg- als auch für die 200 mg-Dosierung in Kombination mit topischer Therapie nachgewiesen.³⁵ In der COMPARE-Studie (mit Dupilumab als Vergleichsarm) wurden nach 16 Wochen Behandlung höhere Ansprechraten mit Abrocitinib 200 mg im Vergleich zu Dupilumab in der Untergruppe mit schwerer Erkrankung beobachtet. Die Wirksamkeit von Abrocitinib 100 mg und Dupilumab war in dieser Untergruppe ähnlich. In der JADE-DARE-Studie wurden an 727 erwachsenen Patienten die Wirksamkeit und Sicherheit von Abrocitinib 200 mg und Dupilumab 300 mg untersucht. Abrocitinib zeigte sich im Zeitfenster von 2 bis 8 Wochen signifikant wirksamer.³⁶ Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf die Behandlung bei Patienten mit schwerer AD bei Abrocitinib 200 mg in diesem Zeitfenster höher ist als bei Dupilumab.³⁶

Dosierung: akuter Schub, Kurzzeit-, Langzeitbehandlung

Abrocitinib ist mit einer Tagesdosis von 100 mg und 200 mg zugelassen.

In einer Studie wurde das erneute Ansprechen auf die Behandlung nach einem Krankheitsschub untersucht. Von 1233 Patienten wurden 798, die auf die Induktionstherapie angesprochen hatten (64,7%), randomisiert. Die Wahrscheinlichkeit eines Schubs während der Erhaltungstherapie lag bei 18,9%, 42,6% beziehungsweise 80,9% unter Abrocitinib 200 mg, Abrocitinib 100 mg beziehungsweise Placebo. Von den Patienten mit Schüben in den mit Abrocitinib 200 mg, Abrocitinib 100 mg und Placebo behandelten Gruppen erreichten 36,6%, 58,8% beziehungsweise 81,6% erneut einen Wert von IGA 0/1 und 55,0%, 74,5% beziehungsweise 91,8% ein Ansprechen gemäß EASI-Index mit *Rescue*-Behandlung.³⁷

Sicherheit

Aus der Langzeit-Nachbeobachtung von Patienten aus den Phase-II- und Phase-III-Studien sowie einer Langzeit-Verlängerungsstudie mit insgesamt 2856 Patienten (1614 Patientenjahre [PJ]) mit einer Exposition von ≥ 24 Wochen bei 1248 Patienten und ≥ 48 Wochen bei 606 Patienten (maximal 108 Wochen) ergaben sich folgende Daten: In der placebokontrollierten Kohorte (n = 1540) kam es

zu dosisabhängigen unerwünschten Ereignissen (200 mg, 100 mg, Placebo) wie Übelkeit (14,6%, 6,1%, 2,0%), Kopfschmerzen (7,8%, 5,9%, 3,5%) und Akne (4,7%, 1,6%, 0%). Dosisabhängig zeigte sich eine transiente Verringerung der Thrombozytenzahl; 2/2718 Patienten (200-mg-Gruppe) hatten in Woche 4 eine bestätigte Thrombozytenzahl von $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$. Die Inzidenzraten (IR) betragen 2,33/100 PJ und 2,65/100 PJ für schwere Infektionen, 4,34/100 PJ und 2,04/100 PJ für Herpes zoster und 11,83/100 PJ und 8,73/100 PJ für Herpes simplex in der 200-mg- beziehungsweise 100-mg-Gruppe.³⁸

Auch wenn die klinischen Studien mit Abrocitinib keine signifikanten Häufungen zeigten, sollte die Substanz bei Patienten mit erhöhtem Risiko für tiefe Beinvenenthrombosen oder Lungenembolien aufgrund eines möglichen Klasseneffekts mit anderen JAK-Inhibitoren (wie Tofacitinib) mit Vorsicht angewendet werden (siehe Einleitung zur Substanzklasse).

Kombination mit anderen Therapien

Abrocitinib wurde in Kombination mit topischer antientzündlicher Therapie in Studien eingesetzt.

Bisher wurden keine Studien veröffentlicht, die den Einsatz von Abrocitinib gemeinsam mit anderen systemischen Therapien untersuchen.

Besondere Hinweise

Abrocitinib ist ein neuer JAK-Inhibitor und wurde bisher nicht bei anderen entzündlichen Erkrankungen getestet.

Baricitinib

Baricitinib <i>soll</i> bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer AD, für die eine systemische Therapie in Frage kommt, eingesetzt werden.	↑↑	100%	evidenz- und konsensbasiert, siehe Evidenzbericht
Die Behandlung mit Baricitinib <i>soll</i> bei schwerer AD nach Ausschluss von Kontraindikationen bei Patienten im Alter bis einschließlich 64 Jahren in der höheren für diese Indikation zugelassenen Dosierung begonnen werden.	↑↑	100%	konsensbasiert
Nach Ansprechen auf die Therapie <i>kann</i> eine Dosisreduktion entsprechend der individuellen Nutzen-/Risikoabwägung und dem klinischen Verlauf <i>erwogen</i> werden.	0		
Baricitinib <i>soll</i> insbesondere bei Patienten mit AD, für die eine systemische Therapie in Frage kommt, und bei gleichzeitig bestehender Alopecia areata oder bei gleichzeitig bestehender rheumatoider Arthritis eingesetzt werden.	↑↑	100%	konsensbasiert

Wirkmechanismen und Wirksamkeit

Baricitinib ist, wie alle JAK-Inhibitoren, ein schnell wirksames Medikament. Baricitinib ist ein oraler selektiver JAK1- und JAK2-Inhibitor. Der Wirkstoff wurde in einer Phase-II- und mehreren Phase-III-Studien bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer AD in einer Dosierung von 1 mg, 2 mg und 4 mg einmal täglich im Vergleich zu Placebo untersucht. Dabei zeigte sich eine signifikante Verbesserung des EASI-Wertes von Baseline bis 16 Wochen, insbesondere bei den beiden höheren Dosierungen, 2 mg täglich (mittlere Differenz $-5,6$ Punkte; 95%Konfidenzintervall [KI]: 0,4–10,9 [GRADE-Bewertung: moderate Sicherheit]) und 4 mg täglich (mittlere Differenz $-5,2$ Punkte; 95%-KI: 0,1–10,4 [GRADE-Bewertung: moderate Sicherheit]).³⁴ Eine ähnliche Wirksamkeit wurde in diesen Studien in Bezug auf den IGA-Score gezeigt. Theoretisch kann sich die im Vergleich zu Abrocitinib und Upadacitinib geringere JAK-Selektivität von Baricitinib als JAK1/JAK2-Inhibitor vorteilhaft (gegebenenfalls stärkere Wirksamkeit) als auch bei breiterem Nebenwirkungsspektrum (wie auf die JAK2 abhängige Hämatopoese) unvorteilhaft auswirken. Dies ist aus den vorliegenden Daten zum Sicherheitsprofil aus klinischen Studien jedoch nicht ablesbar. Die gleichzeitige Anwendung von TCS war in einer Studie zugelassen.³⁹

Dosierung: akuter Schub, Kurzzeit-, Langzeitbehandlung

Baricitinib ist mit einer Tagesdosis von 2 mg und 4 mg zugelassen.

Derzeit liegen Daten zu Baricitinib für eine Nachbeobachtungszeit von bis zu 52 Wochen vor,⁴⁰ die eine anhaltende Wirksamkeit belegen. Es existieren keine Studien, die sich mit der Behandlung von akuten Krankheitsschüben befassen, und ein Studienprogramm für pädiatrische Patienten läuft noch,⁴¹ so dass aktuell keine klaren Dosierungsempfehlungen für pädiatrische Patienten verfügbar sind.

Sicherheit

Zu den häufigsten in klinischen Studien beobachteten Nebenwirkungen von Baricitinib gehören ein Anstieg des LDL-Cholesterins, Infektionen der oberen Atemwege, Akne und Kopfschmerzen. Als Infektionen im Zusammenhang mit Baricitinib wurde unter anderem Herpes simplex berichtet. Die Häufigkeit dieser Ereignisse, die in einer aktuellen kombinierten Sicherheitsstudie mit 2531 Patienten aus acht *randomized controlled trials* (RCT) festgestellt wurden, die Baricitinib über einen Zeitraum von 2247 Patientenjahren (mediane Dauer 310 Tage) erhielten, war jedoch insgesamt gering: Eczema herpeticum ($n = 11$), Erysipel ($n = 6$) und Lungenentzündung ($n = 3$). Allerdings waren Patienten mit einer Anamnese für rezidivierende

Eczemata herpeticata und ein Eczema herpeticatum im Jahr zuvor von den klinischen Studien mit Baricitinib wie auch aus Studien mit Abrocitinib und Upadacitinib ausgeschlossen worden. Es wurden vier opportunistische Infektionen berichtet.⁴² Kurzzeitige CPK-Erhöhungen sind möglich, insbesondere nach intensiver körperlicher Anstrengung. Während des placebokontrollierten Zeitraums wurden bei den mit Baricitinib behandelten Patienten keine malignen Erkrankungen, gastrointestinales Perforationen, bestätigten kardiovaskulären Ereignisse oder Tuberkulose verzeichnet. Die Häufigkeit von Herpes simplex war in der 4-mg-Gruppe (6,1%) höher als in der 2-mg-Gruppe (3,6%) und der Placebo-Gruppe (2,7%). Langzeit-Sicherheitsdaten über 16 Wochen hinaus sind aktuell für die AD nicht verfügbar.

Auch wenn die klinischen Studien Baricitinib keine signifikanten Häufungen zeigten, sollte bei Patienten mit erhöhtem Risiko für tiefe Beinvenenthrombosen oder Lungenembolien aufgrund eines möglichen Klasseneffekts mit anderen JAK-Inhibitoren (wie Tofacitinib) mit Vorsicht angewendet werden (siehe Einleitung zur Substanzklasse).

Kombination mit anderen Therapien

Bisher wurden keine Studien veröffentlicht, in denen der Einsatz von Baricitinib zusammen mit anderen systemischen Therapien bei Patienten mit AD untersucht wurde, aber die Kombinationstherapie von Baricitinib mit Methotrexat ist ein bewährtes Kombinationsschema für die Behandlung von rheumatoider Arthritis.⁴³

Besondere Hinweise

Patienten mit AD, die an entzündlichen Begleiterkrankungen wie rheumatoider Arthritis oder unter einer Alopecia areata leiden, werden wahrscheinlich positive Wirkungen erfahren. Baricitinib ist für diese Indikationen bereits zugelassen.

Upadacitinib

Upadacitinib <i>soll</i> bei Kindern ab einem Lebensalter von 12 Jahren und Erwachsenen mit moderater bis schwerer AD, für die eine systemische Therapie in Frage kommt, eingesetzt werden.	↑↑	100%	evidenz- und konsensbasiert, siehe Evidenzbericht
Die Behandlung mit Upadacitinib <i>soll</i> in der Altersgruppe 18 bis einschließlich 64 Jahre bei schwerer AD nach Ausschluss von Kontraindikationen in der höheren für diese Indikation zugelassenen Dosierung begonnen werden. Nach Ansprechen auf die Therapie <i>soll</i> die Dosierung dem klinischen Verlauf angepasst werden.	↑↑	100%	konsensbasiert

Upadacitinib <i>soll</i> insbesondere bei Patienten mit AD, für die eine systemische Therapie in Frage kommt, und bei gleichzeitig bestehender rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis, Colitis ulcerosa oder ankylosierender Spondylitis eingesetzt werden.	↑↑	100% konsensbasiert
--	----	------------------------

Wirkmechanismen und Wirksamkeit

Upadacitinib ist, wie alle JAK-Inhibitoren, ein schnell wirksames Medikament. Upadacitinib ist ein weiterer Janus-Kinase-1-Inhibitor. Es gibt eine Phase-II-Studie mit 167 erwachsenen Patienten, in der drei verschiedene Dosierungen von Upadacitinib (30 mg/Tag, 15 mg/Tag und 7,5 mg/Tag) zur Behandlung von AD im Vergleich zu Placebo untersucht wurden.⁴⁴ Die Studie lief über 16 Wochen. Upadacitinib war in allen Dosierungsgruppen dem Placebo in Bezug auf EASI überlegen (mittlere Veränderung [SE] 74% [6,1%] für 30 mg, 62% [6,1%] für 15 mg, 39% [6,2%] für 7,5 mg und 23% [6,4%] für Placebo [$p = 0,03$, $< 0,001$, $< 0,001$). Auch in Bezug auf den SCORAD-Index, die Numerische Rating-Skala (NRS) für Pruritus und die POEM-Skala wurden signifikante Verbesserungen festgestellt. Die seitdem veröffentlichten Studien haben eine ähnliche Wirksamkeit ergeben.^{45–47} In einer Vergleichsstudie von 30 mg Upadacitinib mit Dupilumab erreichten 247 Patienten, die Upadacitinib erhielten (71,0%), und 210 Patienten, die Dupilumab erhielten (61,1%), den EASI-75 ($p = 0,006$).⁴⁸ Auch bei einer Reihe von sekundären Endpunkten zeigte sich die Überlegenheit von Upadacitinib gegenüber Dupilumab, einschließlich der Verbesserung der *Worst Pruritus NRS* bereits in Woche 1 (Mittelwert [Standardfehler], 31,4% [1,7%] gegenüber 8,8% [1,8%]; $p < ,001$), des Erreichens von EASI-75 bereits in Woche 2 (152 [43,7%] gegenüber 60 [17,4%]; $p < 0,001$) und des Erreichens von EASI-100 in Woche 16 (97 [27,9%] gegenüber 26 [7,6%]; $p < 0,001$). Die Überlegenheit von 30 mg Upadacitinib war besonders zu Beginn der Therapie ausgeprägt. Die Raten schwerer Infektionen, Eczema herpeticatum, Herpes zoster und laborbezogener unerwünschter Ereignisse waren bei Patienten, die Upadacitinib erhielten, höher, während die Raten von Konjunktivitis und Reaktionen an der Injektionsstelle bei Patienten, die Dupilumab erhielten, höher waren.

Dosierung: akuter Schub, Kurzzeit-, Langzeitbehandlung

Upadacitinib ist in den Dosierungen 15 mg und 30 mg zugelassen.

Inzwischen liegen Nachbeobachtungen bis zu Woche 52 vor, die ein ähnliches Langzeit-Wirksamkeits- und Sicher-

heitsprofil zeigen wie die Studien über 16 Wochen.⁴⁹ Keine Studie hat sich bisher mit der Behandlung akuter Schübe befasst, und es laufen zurzeit keine Phase-II/III-Studien bei Patienten unter 12 Jahren.

Sicherheit

Die kumulativen Inzidenzraten für unerwünschte Ereignisse betragen in der Phase-II-Studie 78,6% für 30 mg, 76,2% für 15 mg, 73,8% für 7,5 mg und 61% für Placebo und fielen in den seitdem veröffentlichten Studien ähnlich aus.⁴⁴ Als häufigste unerwünschte Wirkungen von Upadacitinib wurden Infektionen der oberen Atemwege und Akne beobachtet. Weitere Nebenwirkungen wie Übelkeit und Kopfschmerzen waren besonders zu Beginn der Therapie ausgeprägt. Die kumulativen Inzidenzraten schwerer unerwünschter Ereignisse betragen 0% für 30 mg, 2,4% für 15 mg, 4,8% für 7,5 mg und 2,4% für Placebo. Es wurden keine Abbruchraten angegeben.

Auch wenn die klinischen Studien mit Upadacitinib keine signifikanten Häufungen zeigten, sollte die Substanz bei Patienten mit erhöhtem Risiko für tiefe Beinvenenthrombosen oder Lungenembolien aufgrund eines möglichen Klasseneffekts mit anderen JAK-Inhibitoren (wie Tofacitinib) mit Vorsicht angewendet werden (siehe Einleitung zur Substanzklasse).

Kombination mit anderen Therapien

Bisher wurden keine Studien veröffentlicht, in denen der Einsatz von Upadacitinib zusammen mit anderen systemischen Therapien bei Patienten mit AD untersucht wurde, aber die Kombinationstherapie von Upadacitinib mit Methotrexat ist ein bewährtes Kombinationsschema für die Behandlung von rheumatoider Arthritis.⁵⁰

Besondere Hinweise

Patienten mit AD, die an entzündlichen Begleiterkrankungen wie rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis, ankylosierender Spondylitis und axialer Spondyloarthritis oder Colitis ulcerosa leiden, werden wahrscheinlich positive Wirkungen erfahren. Upadacitinib ist für diese Indikationen bereits zugelassen.

OFF-LABEL-THERAPIEN

Durch die Zulassung neuer Systemtherapeutika, deren Wirksamkeit durch große qualitativ hochwertige Studien belegt ist, gerät die *Off-Label*-Behandlung zunehmend in den Hintergrund und soll nur dann erwogen werden, wenn die zugelassenen Therapien ausgeschöpft sind oder nicht in Frage kommen.

Azathioprin

Azathioprin <i>kann</i> zur Therapie der chronischen, schweren AD im Erwachsenenalter <i>erwogen</i> werden, wenn für die AD zugelassene Medikamente nicht wirksam oder kontraindiziert sind (<i>off-label</i>).	0	100%	evidenz- und konsensbasiert, siehe Evidenzbericht
Azathioprin <i>soll nicht</i> in Kombination mit UV-Therapien eingesetzt werden.	↓↓	>50%	konsensbasiert

Zum Hintergrundtext siehe Langfassung

Mycophenolatmofetil

Mycophenolatmofetil/Mycophenolsäure <i>kann</i> bei Patienten mit AD, für die eine systemische Behandlung in Frage kommt, <i>erwogen werden</i> , wenn für die AD zugelassene Substanzen nicht wirksam oder kontraindiziert sind (<i>off-label</i>).	0	100%	konsensbasiert
--	---	------	----------------

Zum Hintergrundtext siehe Langfassung

Methotrexat

Methotrexat <i>sollte</i> bei Patienten mit AD, für die eine systemische Behandlung in Frage kommt, eingesetzt werden, wenn für die AD zugelassene Substanzen nicht wirksam oder kontraindiziert sind (<i>off-label</i>).	↑	>50%	evidenz- und konsensbasiert, siehe Evidenzbericht
---	---	------	---

Zum Hintergrundtext siehe Langfassung

Alitretinoin

Die Behandlung mit Alitretinoin <i>sollte</i> bei erwachsenen Patienten mit AD mit schwerem <i>chronischem Handekzem</i> , für die eine systemische Behandlung in Frage kommt, unter Berücksichtigung der Teratogenität, erfolgen.	↑	100%	konsensbasiert
--	---	------	----------------

Zum Hintergrundtext siehe Langfassung

Systemische Medikamente ohne Empfehlungen

Siehe Langfassung.

AFFILIATIONS

¹Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Medizinische Hochschule Hannover, Deutschland

²Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

³Kompetenzzentrum Versorgungsforschung in der Dermatologie (CVderm), Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen (IVDP), Universitätsklinikum Eppendorf, Hamburg, Deutschland

⁴Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, Technische Universität München, Deutschland

⁵Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden, Deutschland

⁶Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Deutschland

⁷Deutscher Allergie- und Asthmabund (DAAB) e. V., Mönchengladbach, Deutschland

⁸Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Division of Evidence-Based Medicine (dEBM), Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Deutschland

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

¹⁰Klinik Hallerwiese, Cnopfsche Kinderklinik, Nürnberg, Deutschland

¹¹Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, Universitätsklinikum Gießen (UKGM), Gießen, Deutschland

¹²Hautarztpraxis, Selters, Deutschland

¹³Allergiestation, Dermatologische Klinik, UniversitätsSpital Zürich, Zürich, Schweiz

¹⁴Zentrum für Evidenzbasierte Gesundheitsversorgung (ZEGV), Medizinische Fakultät Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Deutschland

¹⁵Deutscher Neurodermitisbund (DNB) e. V., Hamburg, Deutschland

¹⁶Universitätsklinik für Dermatologie, Inselspital Bern, Bern, Schweiz

¹⁷Fachklinik für Pädiatrische Pneumologie und Allergologie, Wangen, Deutschland

¹⁸Institut für Umweltmedizin, Universitätsklinikum Augsburg, Deutschland

¹⁹Klinik für Dermatologie und Allergologie, Universitätsklinikum Augsburg, Augsburg, Deutschland

²⁰Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Ludwigs-Maximilians-Universität, München, Deutschland

²¹Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Deutschland

²²Fachbereich Pädiatrische Dermatologie und Allergologie, Kinder- und Jugendkrankenhaus Auf der Bult, Hannover, Deutschland

DANKSAGUNG

Open access Veröffentlichung ermöglicht und organisiert durch Projekt DEAL.

INTERESSENKONFLIKT

Eine tabellarische Auflistung der Interessenskonflikte aller Beteiligten ist der Langfassung der Leitlinie zu entnehmen.

LITERATUR

- Stadler PC, Renner ED, Milner J, Wollenberg A. Inborn error of immunity or atopic dermatitis: when to be concerned and how to investigate. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9:1501-1507.
- Drucker AM, Morra DE, Prieto-Merino D, et al. Systemic immunomodulatory treatments for atopic dermatitis: update of a living systematic review and network meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2022;158:523-532.
- Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids – new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med.* 2005;353:1711-1723.
- La Rosa M, Musarra I, Ranno C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial of systemic flunisolide in the treat-

- ment of children with severe atopic dermatitis. *Current Therapeutic Research*. 1995;56:720-726.
5. 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;21:606-619.
 6. Saag KG, Koehnke R, Caldwell JR, et al. Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse events. *Am J Med*. 1994;96:115-123.
 7. Richter B, Neises G, Clar C. Glucocorticoid withdrawal schemes in chronic medical disorders. A systematic review. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2002;31:751-778.
 8. Seger EW, Wechter T, Strowd L, Feldman SR. Relative efficacy of systemic treatments for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:411-416. e4.
 9. Roekevisch E, Spuls PI, Kuester D, et al. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:429-438.
 10. Goujon C, Viguier M, Staumont-Sallé D, et al. Methotrexate versus cyclosporine in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a phase III randomized noninferiority trial. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6:562-569. e3.
 11. Berth-Jones J, Finlay AY, Zaki I, et al. Cyclosporine in severe childhood atopic dermatitis: a multicenter study. *J Am Acad Dermatol*. 1996;34:1016-1021.
 12. Vestergaard C, Wollenberg A, Barbarot S, et al. European task force on atopic dermatitis position paper: treatment of parental atopic dermatitis during preconception, pregnancy and lactation period. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33:1644-1659.
 13. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2016;375:2335-2348.
 14. Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2014;371:130-139.
 15. Beck LA, Thaçi D, Deleuran M, et al. Dupilumab provides favorable safety and sustained efficacy for up to 3 years in an open-label study of adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21:567-577.
 16. Wollenberg A, Beck LA, Blauvelt A, et al. Laboratory safety of dupilumab in moderate-to-severe atopic dermatitis: results from three phase III trials (LIBERTY AD SOLO 1, LIBERTY AD SOLO 2, LIBERTY AD CHRONOS). *Br J Dermatol*. 2020;182:1120-1135.
 17. Akinlade B, Guttman-Yassky E, de Bruin-Weller M, et al. Conjunctivitis in dupilumab clinical trials. *Br J Dermatol*. 2019;181:459-473.
 18. Neagu N, Dianzani C, Avallone G, et al. Dupilumab ocular side effects in patients with atopic dermatitis: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36:820-835.
 19. Wollenberg A, Ariens L, Thurau S, et al. Conjunctivitis occurring in atopic dermatitis patients treated with dupilumab-clinical characteristics and treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6:1778-1780. e1.
 20. Wechsler ME, Klion AD, Paggiaro P, et al. Effect of dupilumab on blood eosinophil counts in patients with asthma, chronic rhinosinusitis with nasal polyps, atopic dermatitis, or eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10:2695-2709.
 21. Olaguibel JM, Sastre J, Rodríguez JM, Del Pozo V. Eosinophilia induced by blocking the IL-4/IL-13 pathway: potential mechanisms and clinical outcomes. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2022;32:165-180.
 22. Global Initiative for Asthma G. Asthma management and prevention for adults and children older than 5 years. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-2022-Pocket-Guide-WMS.pdf> [Last accessed July 1, 2023].
 23. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389:2287-2303.
 24. Paller AS, Simpson EL, Siegfried EC, et al. Dupilumab in children aged 6 months to younger than 6 years with uncontrolled atopic dermatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2022;400:908-919.
 25. Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E, et al. 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*. 2021;184:437-449.
 26. Zhang Y, Jing D, Cheng J, et al. The efficacy and safety of IL-13 inhibitors in atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Front Immunol*. 2022;13:923362.
 27. Silverberg JI, Toth D, Bieber T, et al. 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*. 2021;184:450-463.
 28. Solimani F, Meier K, Ghoreschi K. Emerging topical and systemic JAK inhibitors in dermatology. *Front Immunol*. 2019;10:2847.
 29. Amano W, Nakajima S, Kunugi H, et al. The Janus kinase inhibitor JTE-052 improves skin barrier function through suppressing signal transducer and activator of transcription 3 signaling. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:667-677. e7.
 30. Oetjen LK, Mack MR, Feng J, et al. Sensory neurons co-opt classical immune signaling pathways to mediate chronic itch. *Cell*. 2017;171:217-228. e13.
 31. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Rote-Hand-Brief zu Januskinase-Inhibitoren - 2023/20230317-JAKi. Available at: https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2023/20230317-JAKi.pdf [Last accessed July 1, 2023].
 32. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte B. Januskinase-Inhibitoren: Behandlung von Entzündungskrankheiten. Available at: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/g-l/januskinase.html [Last accessed July 1, 2023].
 33. DGRH. Available at: <https://dgrh.de/Start/Versorgung/Therapieinformationen/Therapieinformationsb%C3%B6gen.html>. [Last accessed December 20, 2022].
 34. Drucker AM, Ellis AG, Bohdanowicz M, et al. Systemic immunomodulatory treatments for patients with atopic dermatitis: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2020;156:659-667.
 35. Eichenfield LF, Flohr C, Sidbury R, et al. Efficacy and safety of abrocitinib in combination with topical therapy in adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis: the JADE TEEN randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2021;157:1165-1173.
 36. Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, et al. Abrocitinib versus placebo or dupilumab for atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2021;384:1101-1112.
 37. Blauvelt A, Silverberg JI, Lynde CW, et al. Abrocitinib induction, randomized withdrawal, and retreatment in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from the JAK1 Atopic Dermatitis Efficacy and Safety (JADE) REGIMEN phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86(1):104-112.
 38. Simpson EL, Silverberg JI, Nosbaum A, et al. Integrated safety analysis of abrocitinib for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis from the phase II and phase III clinical trial program. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22:693-707.
 39. Reich K, Kabashima K, Peris K, et al. Efficacy and safety of baricitinib combined with topical corticosteroids for treatment of moderate to severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2020;156:1333-1343.
 40. Silverberg JI, Simpson EL, Wollenberg A, et al. Long-term efficacy of baricitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis who were treatment responders or partial responders: an extension study of 2 randomized clinical trials. *JAMA Dermatol*. 2021;157:691-699.
 41. A Study of Baricitinib (LY3009104) in Children and Adolescents With Atopic Dermatitis (BREEZE-AD-PEDS). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03952559> [Last accessed July 1, 2023].

42. Bieber T, Thyssen JP, Reich K, et al. Pooled safety analysis of baricitinib in adult patients with atopic dermatitis from 8 randomized clinical trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;35(2):476-485.
43. Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, et al. Baricitinib, methotrexate, or combination in patients with rheumatoid arthritis and no or limited prior disease-modifying antirheumatic drug treatment. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69:506-517.
44. Guttman-Yassky E, Thaci D, Pangan AL, et al. Upadacitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis: 16-week results from a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145:877-884.
45. Simpson EL, Sinclair R, Forman S, et al. Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;396:255-266.
46. Guttman-Yassky E, Teixeira HD, Simpson EL, et al. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials. *Lancet.* 2021;397:2151-2168.
47. Reich K, Teixeira HD, de Bruin-Weller M, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD Up): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;397:2169-2181.
48. Blauvelt A, Teixeira HD, Simpson EL, et al. Efficacy and safety of upadacitinib vs dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2021;157:1047-1055.
49. Silverberg JI, de Bruin-Weller M, Bieber T, et al. Upadacitinib plus topical corticosteroids in atopic dermatitis: Week 52 AD Up study results. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(3):977-987.e14.
50. Fleischmann RM, Genovese MC, Enejosa JV, et al. Safety and effectiveness of upadacitinib or adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis over 48 weeks with switch to alternate therapy in patients with insufficient response. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:1454-1462.

How to cite this article: Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W, et al. S3-Leitlinie Atopische Dermatitis: Teil 2 - Systemische Therapie. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.* 2024;22:307–322.
https://doi.org/10.1111/ddg.15229_g