

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dupilumab (Dupixent[®])

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 01.12.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	20
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	20
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	20
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	21
2.4 Referenzliste für Modul 2	22

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	20
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	21

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Das Immunsystem bei atopischer Dermatitis (nicht-läsionaler, akuter und chronischer Zustand)	8
Abbildung 2: Inhibition IL-4- und IL-13- abhängiger Signaltransduktionswege durch Dupilumab	10
Abbildung 3: Stufentherapie der atopischen Dermatitis	12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AD	Atopische Dermatitis
AM RL	Arzneimittel-Richtlinie
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
CCL	CC-Chemokin-Ligand
CXCL	CXC-Chemokin-Ligand
DC	Dendritische Zelle (Dendritic Cell)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
E. coli	Escherichia coli
Fc	Fragment, kristallisierbar (Fragment, crystallizable)
FFA	Freie Fettsäuren (Free Fatty Acids)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
γ c	Common Gamma Subunit
IFN- γ	Interferon γ
IgE	Immunglobulin E
IL	Interleukin
IL-4R α	IL-4-Rezeptor α
IL-13R α	IL-13-Rezeptor α
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JAK	Januskinase
K16	Keratin 16
LC	Langerhans Zelle (Langerhans Cell)
NF- κ B	Nuclear Factor- κ B
NFAT	Nuclear Factor of Activated T-cells
OX40L	OX40-Ligand
PZN	Pharmazentralnummer
SGB	Sozialgesetzbuch
STAT	Signal Transducer and Activator of Transcription
TARC	Thymusaktivitätsreguliertes Chemokin (Thymus and Activation-Regulated Chemokine)
Th17-Zellen	Typ-1-T-Helferzellen

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
Th2-Zellen	Typ-2-T-Helferzellen
TSLP	Thymic Stromal Lymphopoietin
TYK2	Tyrosin-Kinase 2
UV	Ultraviolett

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Dupilumab
Handelsname:	Dupixent®
ATC-Code:	D11AH05*
*Aufnahme in den ATC/DDD Index in 2018 (https://www.whocc.no/atc/lists_of_new_atc_ddds_and_altera/new_atc/) ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
12727279	EU/1/17/1229/006	300 mg	2 Fertigspritzen mit automatischem Sicherheitssystem
12727291	EU/1/17/1229/008	300 mg	6 Fertigspritzen mit automatischem Sicherheitssystem (3 Packungen mit je 2)

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Bei der atopischen Dermatitis ablaufende pathophysiologische Mechanismen

Die äußeren Hautschichten stellen die Grenzfläche des menschlichen Organismus zu seiner Umwelt dar. Sie erfüllen dabei die Funktion einer Barriere, die die Aufgabe hat, den Organismus vor einer Vielzahl äußerer Einflüsse zu schützen.

Die atopische Dermatitis ist eine chronische, systemisch immunvermittelte Hauterkrankung, der eine dauerhafte Entzündung zugrunde liegt und die mit wechselnd ausgeprägtem Juckreiz und einer starken Beeinträchtigung der Barrierefunktion der Haut einhergeht. Die Erkrankung ist charakterisiert durch gerötete, nässende und stark juckende Läsionen, die sich in Phasen der Exazerbation verschlechtern und im weiteren Verlauf chronifizieren können. Chronische Läsionen zeichnen sich durch trockene, schuppige und sichtbar verdickte (lichenifizierte) Haut aus. Die Ausprägung der atopischen Dermatitis variiert mit dem Alter. Während bei Kleinkindern meist Papeln und Bläschen auf Wangen, Stirn und Kopfhaut auftreten, bilden sich bei Erwachsenen die oben beschriebenen Ekzeme vornehmlich an den Beugeseiten der Extremitäten, im Gesicht, am Hals und am Rücken sowie an Oberarmen, Händen und Füßen (Akdis et al., 2006).

Auf zellbiologischer Ebene findet in den betroffenen Hautarealen ein komplexes Wechselspiel zwischen Haut- und Immunzellen, Cytokinen, Chemokinen sowie weiteren Faktoren statt. Generell ist die atopische Dermatitis geprägt von einer Typ-2-Immunreaktion. Die durch die atopische Dermatitis hervorgerufenen Entzündungen zeichnen sich durch eine starke Infiltration eines typischen Sets an Immunzellen in die betroffenen Hautareale aus. Hierbei sind vor allem Typ-2-T-Helferzellen (Th2-Zellen), dendritische Zellen, eosinophile Granulozyten und Typ-2-lymphoide Zellen des angeborenen Immunsystems zu nennen, allerdings können auch andere T-Zell-Subtypen beteiligt sein (Hamilton et al., 2015). Eine zentrale Rolle bei der Pathogenese der atopischen Dermatitis wird dabei den proinflammatorischen Cytokinen Interleukin 4 (IL-4) und IL-13 zugeschrieben, die hauptsächlich von Th2-Zellen gebildet werden (s. Abbildung 1).

IL-4 und IL-13 intensivieren die Entzündungsreaktion an sich. So verstärkt IL-4 in einem positiven Feedback-Mechanismus durch Bindung an IL-4-Rezeptoren auf der Oberfläche von Th2-Zellen seinerseits die Th2-Zell-Aktivität und damit wiederum die Expression von weiterem IL-4 und IL-13 (Wills-Karp und Finkelman, 2008; Hamilton et al., 2015). Gleichzeitig inhibiert IL-4 die Expression des hierzu antagonistischen, antiinflammatorischen IL-10 (Kaesler et al., 2014). Durch die Th2-Zellen-abhängige Expression der Chemokine thymusaktivitätsreguliertes Chemokin (thymus and activation-regulated chemokine, TARC; Synonym: CC-Chemokin-Ligand 17 (CCL17)) und Eotaxin-3 (CCL26) kommt es zudem zu einer weiteren Infiltration der betroffenen Hautareale durch Th2-Zellen bzw. eosinophile Granulozyten. Dies hat wiederum eine Verstärkung der Entzündungsreaktion zur Folge.

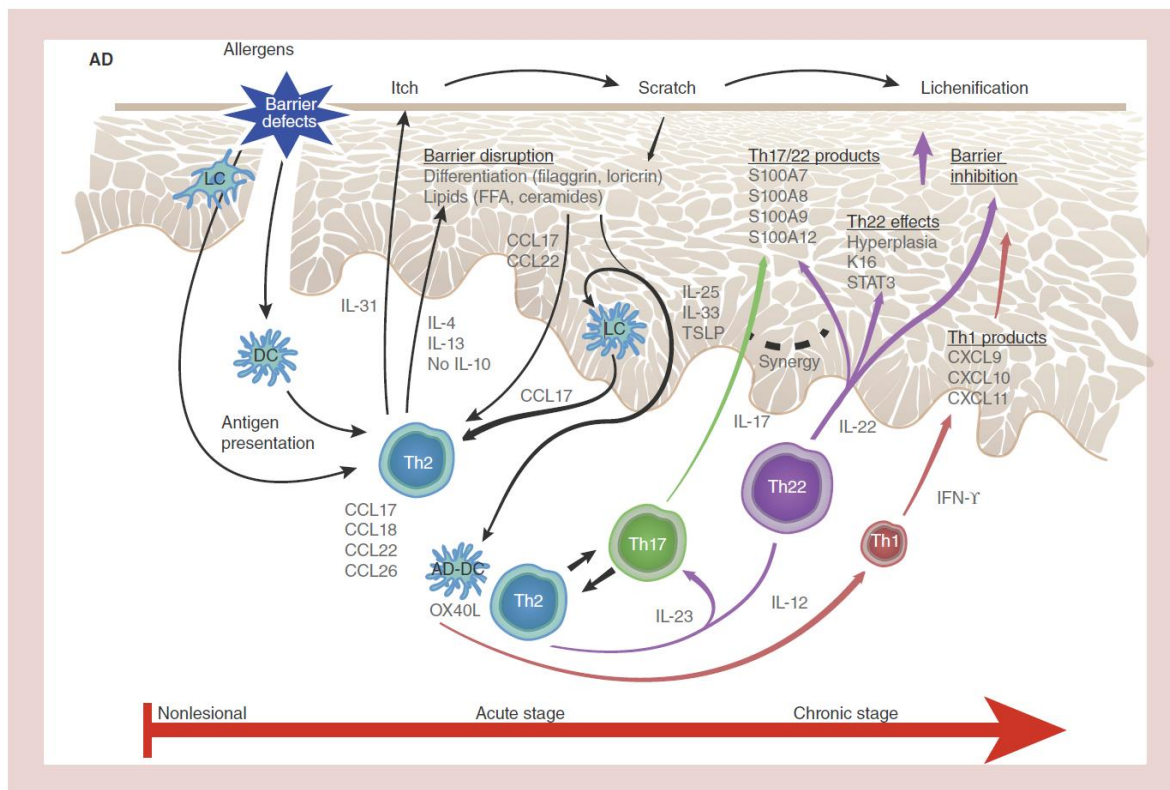


Abbildung 1: Das Immunsystem bei atopischer Dermatitis (nicht-läsionaler, akuter und chronischer Zustand)

Quelle: (Hamilton et al., 2015)

AD: Atopische Dermatitis, CCL: CC-Chemokin-Ligand, CXCL: CXC-Chemokin-Ligand, DC: Dendritische Zelle, FFA: Freie Fettsäuren, IFN- γ : Interferon γ , IL-: Interleukin-, K16: Keratin 16, LC: Langerhans-Zelle, OX40L: OX40-Ligand, STAT3: Signal Transducer and Activator of Transcription, Th: T-Helferzellen, TSLP: Thymic stromal lymphopoietin

Einige der durch IL-4- und IL-13-induzierten Effekte haben einen direkten Einfluss auf die Barrierefunktion der Haut. Durch die Überexpression von IL-4 und IL-13 in Kombination mit dem Fehlen von IL-10 wird die Bildung der Differenzierungsfaktoren Filaggrin und Loricrin inhibiert, was zu Defekten in der Hautstruktur führt (Guttman-Yassky et al., 2011; Noda et al., 2015). Dies wird noch dadurch verstärkt, dass IL-4 und IL-13 die Synthese von Lipiden (z. B. Ceramiden) vermindern, welche einen Großteil des interzellulären Bestandteils der Hornzellschicht (Stratum corneum) ausmachen. Als Folge der Barriere-defekte ist für die

betroffenen Hautareale der Schutz gegenüber Mikroorganismen (Pathogenen) deutlich beeinträchtigt.

Die unvollkommene Differenzierung, eine unphysiologische Besiedelung der Hautoberfläche durch Mikroorganismen und die mechanischen Schädigungen durch das Kratzen tragen dazu bei, dass die Barrierefunktion der Haut soweit geschädigt wird, dass sich für Patienten ein Teufelskreis aus Entzündung und daraus folgender weiterer Schädigung der Haut ergeben kann.

Zuletzt fördern IL-4 und IL-13 auch die Bildung von Immunglobulinen des Isotyps E, welche maßgeblich an allergischen Reaktionen beteiligt sind (Gandhi et al., 2017). Bei Patienten mit atopischer Dermatitis und einer entsprechenden Allergensensibilisierung kann Allergenkontakt direkt zu einer Exazerbation der Erkrankung führen (Werfel et al., 2016). Somit spielen IL-4 und IL-13 auch in diesem Kontext eine zentrale Rolle.

Wirkmechanismus von Dupilumab bei der atopischen Dermatitis

Wie oben beschrieben nimmt die Überexpression von IL-4 und IL-13 eine zentrale Stellung im Pathomechanismus der atopischen Dermatitis ein. Damit kommen diese Cytokine bzw. ihre Rezeptoren als mögliche Angriffsziele bei der Behandlung der atopischen Dermatitis in Frage. Dupilumab ist ein humaner Antikörper, der der Signaltransduktions-Aktivität von IL-4 und IL-13 entgegenwirkt und somit genau diesen zentralen Mechanismus direkt beeinflusst.

IL-4 bindet an Rezeptoren des Typs IL-4-Rezeptor I und II, während IL-13 an den IL-4-Rezeptor des Typs II bindet (Hamilton et al., 2015). Beide Rezeptoren setzen sich aus der Untereinheit IL-4-Rezeptor α (IL-4R α) und jeweils einer weiteren, receptorspezifischen Untereinheit zusammen (common gamma subunit (γc) für Typ I bzw. IL-13-Rezeptor $\alpha 1$ für Typ-II-Rezeptoren). Da Dupilumab gegen IL-4R α gerichtet ist, werden sowohl IL-4-Rezeptoren vom Typ I- als auch solche vom Typ II erkannt und damit IL-4- sowie IL-13-abhängige Signaltransduktionsvorgänge inhibiert (s. Abbildung 2).

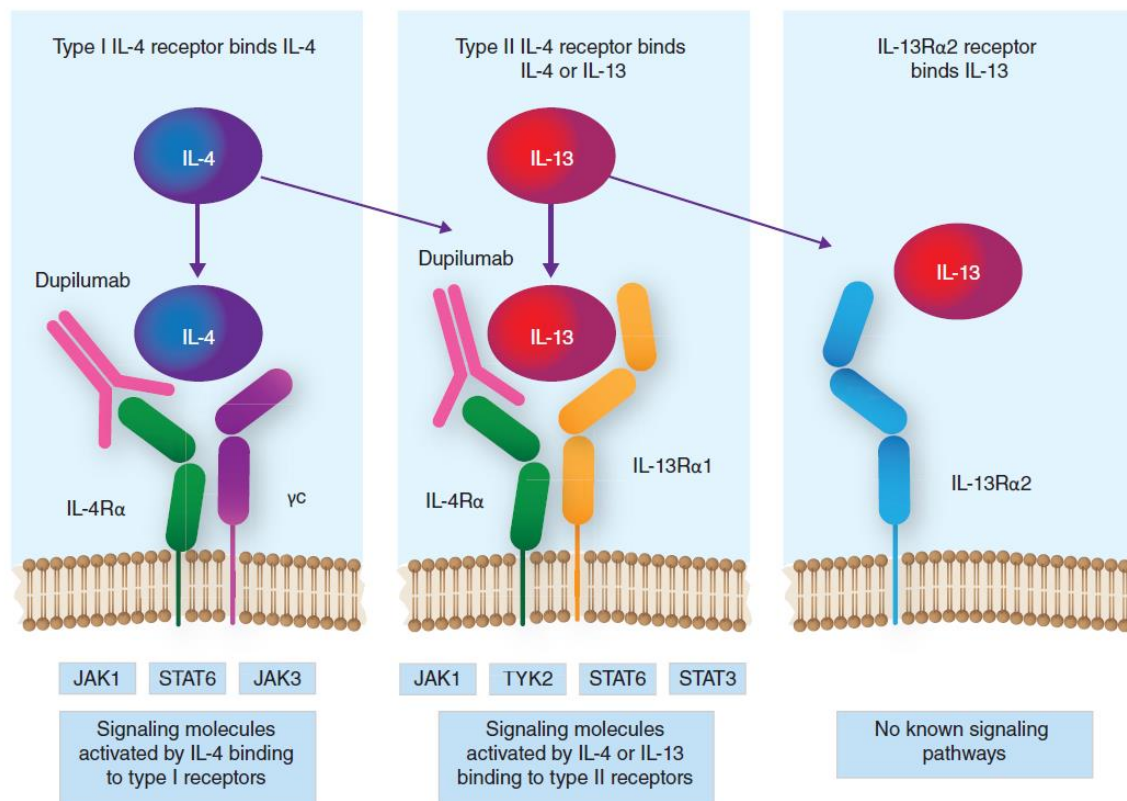


Abbildung 2: Inhibition IL-4- und IL-13- abhängiger Signaltransduktionswege durch Dupilumab

Quelle: (Hamilton et al., 2015)

γc: Common Gamma Subunit, IL: Interleukin, IL-4Rα: IL-4-Rezeptor α, IL-13Rα: IL-13-Rezeptor α, JAK: Januskinase, STAT: Signal Transducer and Activator of Transcription, TYK2: Tyrosin-Kinase 2

Nach Behandlung mit Dupilumab konnte im Zuge einer Reihe präklinischer und klinischer Studien die Wirksamkeit einer Blockade von IL-4Rα nachgewiesen werden. Des Weiteren konnten innerhalb betroffener Hautareale einige zellbiologische Veränderungen aufgezeigt werden, die der Wirksamkeit von Dupilumab zugrunde liegen. So wurde die Expression einiger direkt an der Pathogenese der atopischen Dermatitis beteiligter Genprodukte in läsionalen Hautarealen durch eine 4-wöchige Behandlung mit Dupilumab deutlich reduziert. Zu diesen gehören u. a. die proinflammatorischen Chemokine TARC, Eotaxin-3 und CCL13 sowie das sowohl pro- als auch antiinflammatorisch aktive CCL18 (Hamilton et al., 2014). Zudem fand eine starke Reduktion der Expression des proinflammatorischen S100A12, des Differenzierungsmarkers Keratin 16 sowie des Cytokins IL-23 statt. Letzteres reguliert die Aktivität von Th17-Zellen (Iwakura und Ishigame, 2006) und spielt somit ebenfalls eine Rolle bei der Differenzierung von Keratinozyten (Hamilton et al., 2015; Noda et al., 2015). In zwei kontrollierten Studien konnte nach Behandlung der atopischen Dermatitis mit Dupilumab außerdem eine signifikante Absenkung des Plasma-IgE-Spiegels festgestellt werden (Beck et al., 2014), welche vor allem für Patienten mit der extrinsisch ausgeprägten Form der atopischen Dermatitis von Vorteil sein könnte. Neben den genannten Faktoren, bei welchen

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

eine Behandlung mit Dupilumab durch verringerte Expression einen Trend zur Normalisierung bewirkt, wurde für einige strukturelle Proteine und Proteine des Lipid-Metabolismus eine Zunahme beobachtet. Diese üben wichtige Funktionen in der Hautschutzbarriere aus und sind in läsionaler Haut typischerweise unterrepräsentiert (Hamilton et al., 2014). Insgesamt konnte beobachtet werden, dass sich das Genexpressionsmuster läsionaler Hautareale durch eine 4-wöchige Behandlung mit Dupilumab deutlich dem gesunder Haut annähert (Hamilton et al., 2014).

Dupilumab blockiert mit IL4- und IL13-abhängigen Signaltransduktionsvorgängen gleichzeitig zwei zentrale und proximale Faktoren im Th2-Zellen-abhängigen Pathomechanismus der atopischen Dermatitis. Die Wirksamkeit und Sicherheit des Einsatzes von Dupilumab bei Patienten mit atopischer Dermatitis wurde bereits im Zuge mehrerer kontrollierter Studien nachgewiesen (Beck et al., 2014; Hamilton et al., 2014; Hamilton et al., 2015; Blauvelt et al., 2017). Als erstem Antikörper für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, wurde Dupilumab am 26.09.2017 die Zulassung in Europa erteilt.

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die deutsche S2-Leitlinie (Werfel et al., 2016) empfiehlt für die Behandlung der atopischen Dermatitis eine Stufentherapie (s. Abbildung 3), abhängig vom Schweregrad der Erkrankung. Dabei werden die Therapiemaßnahmen der nächsthöheren Stufe jeweils zusätzlich zu den Maßnahmen der vorherigen Stufe angewendet.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

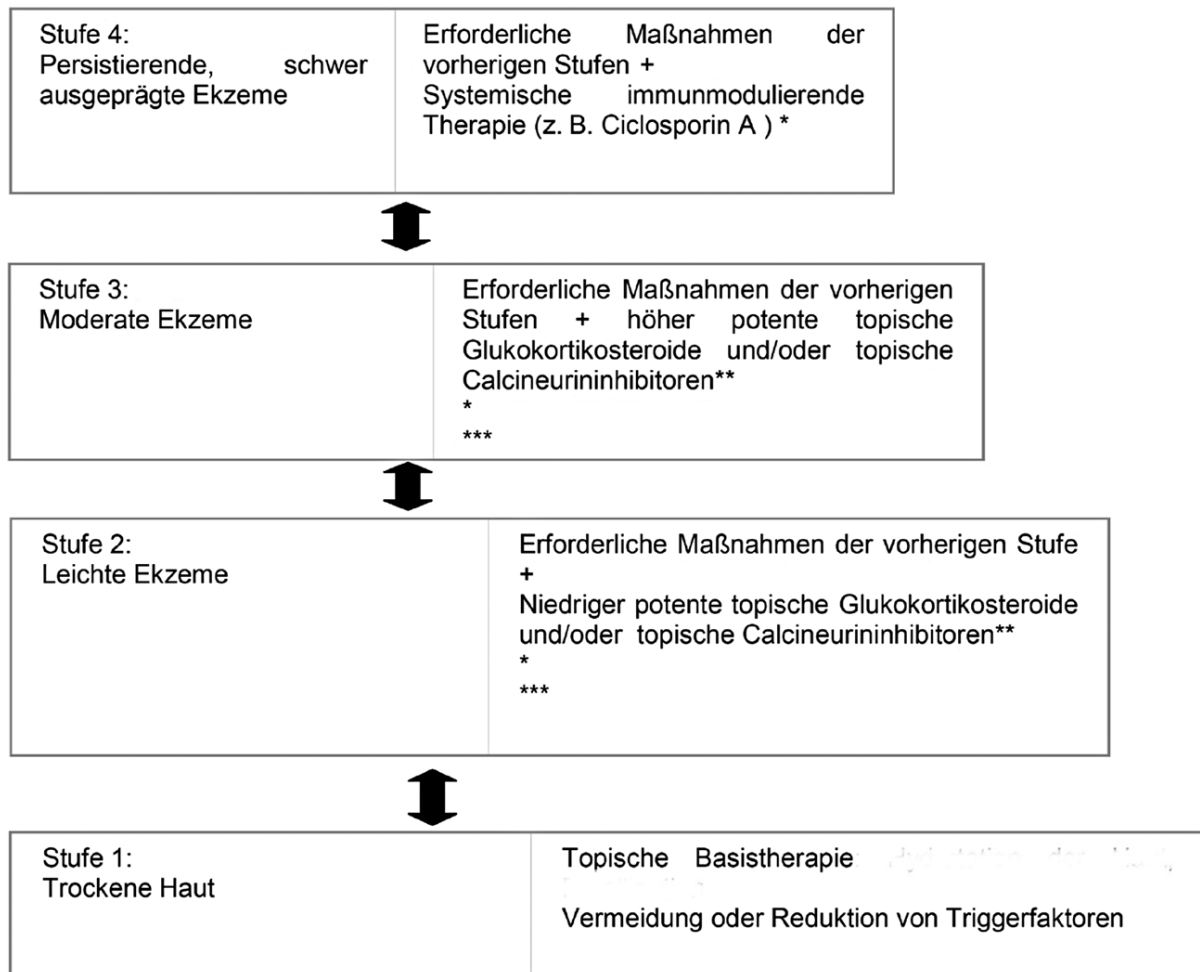


Abbildung 3: Stufentherapie der atopischen Dermatitis

Quelle: (Werfel et al., 2016)

*Eine Therapie mit ultraviolett (UV) Licht ist häufig ab Stufe 2 unter Berücksichtigung der Altersbeschränkung (nicht im Kindesalter) indiziert.

Cave: keine Kombination mit Ciclosporin A und topischen Calcineurininhibitoren.

**First-Line-Therapie: in der Regel topische Glukokortikosteroide, bei Unverträglichkeit/Nichtwirksamkeit und an besonderen Lokalisationen (z. B. Gesicht, intertriginöse Hautareale, Genitalbereich, Kapillitium bei Säuglingen) topische Calcineurininhibitoren.

***Die zusätzliche Anwendung von antipruriginösen und antiseptischen Wirkstoffen kann erwogen werden.

Im Folgenden werden zuerst die in der Stufentherapie aufgeführten Arzneimittel dargestellt, im Anschluss daran weitere zur Behandlung der atopischen Dermatitis zugelassene Arzneimittel.

Topische Therapeutika der Stufentherapie

Basistherapie

Zur Basistherapie gehören Hautpflegeprodukte wie Salben oder Öl-in-Wasser-Emulsionen, ggf. unter Zusatz von Harnstoff oder Glycerin. Ihre Anwendung soll der Hauttrockenheit entgegenwirken, die für die atopische Dermatitis typisch ist. Da die Basistherapeutika den

Kosmetika zugeordnet werden und von der gesetzlichen Krankenkasse in der Regel auch nicht erstattet werden, erfolgt hier keine weitere Abhandlung.

Topische Glukokortikosteroide

Allgemein wirken körpereigene Glukokortikosteroide antiinflammatorisch, antiproliferativ und immunmodulatorisch. Die insbesondere für die Behandlung der atopischen Dermatitis relevanten antiinflammatorischen Effekte beruhen im Wesentlichen auf der Eigenschaft, die Expression und Freisetzung zentraler Entzündungsmediatoren wie der proinflammatorischen Leukotriene oder Prostaglandine zu reduzieren (Rhen und Cidlowski, 2005). Diese auch durch den therapeutischen Einsatz von Glukokortikosteroiden erzielten Effekte werden über unterschiedliche Signaltransduktionsvorgänge bewirkt (Rhen und Cidlowski, 2005): Zum einen wird durch Bindung eines Glukokortikosteroid-Moleküls der cytoplasmatische Glukokortikosteroid-Rezeptor aktiviert und als Komplex in den Zellkern importiert, wo durch eine direkte Bindung an die DNA die Transkription verschiedener Zielgene beeinflusst werden kann. Ein weiterer Mechanismus besteht im Binden und Inhibieren von Transkriptionsfaktoren wie dem Nuclear Factor- κ B (NF- κ B) durch den Glukokortikosteroid-Rezeptor-Komplex. Durch Inhibition von NF- κ B kommt es in der Folge zur Reduktion der Expression verschiedener proinflammatorischer Faktoren wie Cytokinen, Chemokinen oder Proteinen, die eine wichtige Rolle bei der Zelladhäsion spielen.

Die topischen Glukokortikosteroide werden entsprechend ihrer Wirkstärke in vier Klassen eingeteilt: Klasse I – schwach wirksam, Klasse II – mittelstark wirksam, Klasse III – stark wirksam und Klasse IV – sehr stark wirksam (WiDO, 2017). In Deutschland sind zur Behandlung der atopischen Dermatitis eine Vielzahl an topischen Glukokortikosteroiden zugelassen. Beispielhaft genannt seien hier Hydrocortison (Systral Hydrocort[®]; (MEDA Pharma GmbH & Co. KG, 2015b)), Triamcinolonacetonid (Delphicort[®]; (Carinopharm GmbH, 2015b)), Prednicarbat (Dermatop[®]; (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2017)) und Clobetasolpropionat (Clobetasol acis[®]; (acis Arzneimittel GmbH, 2017a)). Eine Auflistung aller zugelassener Glukokortikosteroide findet sich in der amtlichen Fassung des Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Indexes (ATC-Index) (WiDO, 2017).

Calcineurininhibitoren

In Deutschland sind zwei Calcineurininhibitoren zugelassen, nämlich Tacrolimus (z. B. Protopic[®]; (LEO Pharma A/S, 2016)) und Pimecrolimus (Elidel[®]; (MEDA Pharma GmbH & Co. KG, 2015a)).

Tacrolimus

Für Tacrolimus wurden verschiedene Mechanismen beobachtet, ihre Bedeutung für die Behandlung der atopischen Dermatitis ist allerdings nicht abschließend geklärt. So bindet Tacrolimus an ein spezifisches Zellplasma-Immophilin (FK506 binding protein 12) und hemmt dadurch in den T-Zellen kalziumabhängige Wege der Signaltransduktion. Dadurch wird die Bildung von IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 und anderen Cytokinen verhindert. Außerdem hemmt Tacrolimus die Freisetzung von Entzündungsmediatoren aus Mastzellen der Haut und aus basophilen und eosinophilen Granulozyten. Bei Patienten mit atopischer Dermatitis war

die Verbesserung des Hautzustandes während der Tacrolimusbehandlung verbunden mit einer Beeinträchtigung der Fc-Rezeptor-Expression (Fc: Fragment, kristallisierbar (Fragment, crystallizable)) auf den Langerhans-Zellen und einer Reduzierung ihrer übermäßig stimulierenden Wirkung auf T-Zellen (LEO Pharma A/S, 2016).

Pimecrolimus

Pimecrolimus ist ein lipophiles Macrolaktam-Derivat von Ascomycin. Es ist ein zellselektiver Inhibitor der Produktion und Freisetzung von proinflammatorischen Cytokinen. Pimecrolimus bindet an Macrophilin-12 und inhibiert die kalziumabhängige Phosphatase Calcineurin, wodurch die Bildung von inflammatorischen Cytokinen in T-Zellen gehemmt wird (MEDA Pharma GmbH & Co. KG, 2015a).

Beide Calcineurininhibitoren sind in Deutschland für die Behandlung der atopischen Dermatitis zugelassen. Allerdings gibt es sowohl für Tacrolimus als auch für Pimecrolimus Therapiehinweise gemäß § 92 Absatz 2 Satz 7 SGB V in Verbindung mit § 17 Arzneimittel-Richtlinie (AM RL) zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln vom G-BA (G-BA, 2016). Demnach gilt der Einsatz in der First-Line-Therapie als unwirtschaftlich.

Systemische immunmodulierende Therapeutika der Stufentherapie

Systemische Glukokortikosteroide

Wie im Zuge des topischen Einsatzes von Glukokortikosteroiden zeigt auch deren systemische Verabreichung einen stark antiinflammatorischen, antiproliferativen und immunmodulatorischen Effekt. Die Wirkmechanismen sind dabei analog zu denen bei topischer Therapie, weshalb an dieser Stelle auf den entsprechenden Abschnitt verwiesen wird.

Systemische Glukokortikosteroide kommen zur Therapie der atopischen Dermatitis vor allem dann zum Einsatz, wenn topische Anwendungen aufgrund einer aktuell gegebenen Krankheitsschwere keine adäquate Behandlung mehr darstellen. Aufgrund des ungünstigen Nebenwirkungsprofils sollte laut den Leitlinien zudem nur ein kurzzeitiger Einsatz im Falle akuter Exazerbationen bei schweren Formen der atopischen Dermatitis erwogen werden. Kontrollierte klinische Studien liegen nicht vor (Ring et al., 2012a; Ring et al., 2012b; Sidbury et al., 2014; Nowicki et al., 2015; Werfel et al., 2016). Die Gesundheitsinformation des IQWiG zum Thema atopische Dermatitis äußert sich kritisch zum Einsatz von systemischen Glukokortikosteroiden: Sie betont, dass die Erkrankung nach Absetzen der Behandlung häufig in noch stärkerer Form zurückkommt (Rebound-Effekt) und dass bei längerer Einnahme schwere Nebenwirkungen auftreten können. Systemische Glukokortikosteroide sollten daher nur in Ausnahmefällen eingesetzt werden, und auch dann lediglich über einen Zeitraum von maximal zwei bis drei Wochen (IQWiG, 2017).

Die in Deutschland zur Therapie der atopischen Dermatitis zugelassenen Wirkstoffe aus der Gruppe der systemischen Glukokortikosteroide umfassen, aber sind nicht beschränkt auf Triamcinolon (Volon[®]; (Dermapharm AG, 2017)), Prednison (Prednison-ratiopharm[®]; (ratiopharm GmbH, 2017)) und Prednisolon (Prednisolon acis[®]; (acis Arzneimittel GmbH, 2017b)).

Ciclosporin

Ciclosporin ist ein lipophiles cyclisches Polypeptid aus elf Aminosäuren, das als starkes Immunsuppressivum wirkt. Zur Therapie der schweren atopischen Dermatitis ist Ciclosporin seit 1997 zugelassen (z. B. Sandimmun[®]; (Novartis Pharma GmbH, 2015)) und wird gemäß der Stufentherapie für Patienten mit persistierender atopischer Dermatitis und schwer ausgeprägten Ekzemen empfohlen, für die topische Wirkstoffe allein aufgrund der Krankheitsschwere keine adäquate Behandlung mehr darstellen (Werfel et al., 2016). Laut der Fachinformation zu Sandimmun[®] ist Ciclosporin indiziert bei Patienten mit schwerer atopischer Dermatitis, wenn eine systemische Therapie erforderlich ist (Novartis Pharma GmbH, 2015).

Der Wirkmechanismus von Ciclosporin besteht in der indirekten Inhibition von Calcineurin und der damit einhergehenden Reduktion der Aktivität und Infiltration von T-Zellen in die von atopischer Dermatitis betroffenen Hautareale (Khatti et al., 2014): Ciclosporin bildet zusammen mit dem zytoplasmatischen Rezeptorprotein Cyclophilin-1 einen Komplex, welcher an Calcineurin bindet und dessen Phosphatase-Aktivität inhibiert (Sieber und Baumgrass, 2009). Calcineurin spielt eine zentrale Rolle in der Aktivierung und Differenzierung von T-Zellen und reguliert u. a. die Aktivität der Familie der Transkriptionsfaktoren Nuclear Factor of Activated T cells (NFAT). Die Inhibition von NFAT durch Ciclosporin bewirkt eine verringerte Freisetzung proinflammatorischer Cytokine wie IL-1, IL-2, IL-4, IL-8 und Interferon γ (Sieber und Baumgrass, 2009) und kann so eine Verbesserung in der Symptomatik der atopischen Dermatitis bewirken.

Aufgrund der bei längerer Anwendung gehäuft auftretenden und potenziell schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen, wie z. B. ausgeprägte Hypertonie und Nierenschädigung, wird durch mehrere Leitlinien von einer Langzeittherapie mit Ciclosporin abgeraten (Akhavan und Rudikoff, 2008; Walling und Swick, 2010; Ring et al., 2012a; Ring et al., 2012b). Die deutsche Leitlinie empfiehlt bei gutem Ansprechen eine Therapieunterbrechung nach 4-6 Monaten sowie einen Auslassversuch nach spätestens 2 Jahren (Werfel et al., 2016). Auch die Gesundheitsinformation des IQWiG stellt fest, dass aufgrund der möglichen Nebenwirkungen nur in Ausnahmefällen länger als sechs Monate mit Ciclosporin behandelt wird (IQWiG, 2017). In der Fachinformation zu Sandimmun[®] wird hierzu ausgeführt, dass bei Einhalten der Überwachungsrichtlinien, eine Behandlung mit Ciclosporin bis zu 1 Jahr wirksam und gut verträglich sein kann (Novartis Pharma GmbH, 2015).

Weitere zur Behandlung der atopischen Dermatitis und ihrer Symptome bzw. Komplikationen zugelassene Arzneimittel

Juckreiz ist eines der Leitsymptome der atopischen Dermatitis, Infektionen bilden eine der häufigsten Komplikationen. Daher empfiehlt die Leitlinie (Werfel et al., 2016), die zur Verfügung stehenden Arzneimittel ggf. individuell zusätzlich zur Stufentherapie einzusetzen.

In Deutschland sind zahlreiche topische als auch systemische Präparate zur Behandlung des Juckreizes und zur Behandlung von Infektionen der Haut zugelassen. Der nachfolgende

Abschnitt beschäftigt sich hauptsächlich mit Arzneimitteln, die in der Behandlungsroutine dieser Symptome bzw. Komplikationen der atopischen Dermatitis angewendet werden.

Antipruriginöse und antientzündliche Externa

Polidocanol

Polidocanol (z. B. Macrogollaurylether (Optiderm[®]; (Almirall Hermal GmbH, 2015))) ist ein Oberflächenanästhetikum und wirkt schmerz- und juckreizstillend. Es ist in der Kombination mit Harnstoff zugelassen als unterstützende Behandlung bei Hauterkrankungen mit trockener oder juckender Haut wie z. B. der atopischen Dermatitis.

Gerbstoffe

Gerbstoffe (z. B. Phenol-Methanal-Harnstoff-Polykondensat (Tannolact[®] Creme; (Galderma Laboratorium GmbH, 2017))) haben eiweißfällende Wirkung, aus der sich adstringierende, gerbende und schorfbildende Eigenschaften ergeben. Darüber hinaus wirken sie juckreizlindernd und schmerzstillend.

Zink

Zink (z. B. Zinkpaste LAW[®]; (Carinopharm GmbH, 2015a)) fördert die Bildung des Fibrinnetzwerkes, indem es das Enzym Dipeptidylaminopeptidase-4 hemmt, welches ansonsten die Aggregation von Fibrin vermindert (Carinopharm GmbH, 2015a). Die deutsche Leitlinie spricht mangels kontrollierter Studien keine Empfehlung zur Anwendung von Zink aus, empfiehlt aber seinen Einsatz in Basistherapeutika.

Schieferöl (Bituminosulfonate)

Sulfoniertes Schieferöl (z. B. Ichtholan[®]; (Cordes, 2013)) wirkt schwach antiphlogistisch, antibakteriell und antimykotisch. Es stimuliert neutrophile Granulozyten und hemmt die Leukozytenmigration, Sauerstoffradikalbildung und Freisetzung chemotaktischer Faktoren.

Steinkohleteerhaltige Präparate

Teer (z. B. Teer Linola[®] Fett; (Dr. August Wolff GmbH & Co. KG, 2015)) besitzt antiphlogistische, antiproliferative, antimikrobielle, antimykotische und photosensibilisierende Eigenschaften. Bei wiederholter Anwendung kommt es zu einer Verdickung der Epidermis, die im weiteren Verlauf zunehmend atrophisch wird. Die epidermale Zell-DNA-Synthese wird unterdrückt.

Laut der deutschen Leitlinie kann der Einsatz von Steinkohleteer ausnahmsweise, z. B. bei chronisch lichenifizierten Ekzemen bei Erwachsenen, erwogen werden (Werfel et al., 2016). Allerdings kann Steinkohleteer bei unkontrollierter, regelmäßiger und langjähriger Anwendung karzinogen wirken (Dr. August Wolff GmbH & Co. KG, 2015).

Antimikrobielle und antiseptische Substanzen

Bei infizierten Ekzemen können antimikrobielle und antiseptische Substanzen zum Einsatz kommen.

Ein Beispiel für eine antiseptische Substanz ist Triclosan (z. B. InfectoCortiSept[®]; (Infectopharm Arzneimittel, 2014)), ein Breitspektrum-Antiseptikum mit Wirkung auf grampositive und gramnegative Bakterien sowie auf Dermatophyten und Hefen. In niedrigen Konzentrationen wirkt lokales Triclosan bakteriostatisch, in höheren Konzentrationen bakterizid (Infectopharm Arzneimittel, 2014). Triclosan wird häufig in Formulierungen zusammen mit Glukokortikosteroiden angewandt (im Fall von InfectoCortiSept[®] mit Halometason).

Antibiotika können sowohl topisch als auch systemisch angewendet werden. Als topisches Antibiotikum steht beispielsweise Fusidinsäure zur Verfügung. Fusidinsäure (z. B. Fucidine[®]; (LEO Pharma A/S, 2015)) hemmt die bakterielle Proteinsynthese, wodurch es zu einem Zusammenbruch der Zellwandstruktur und damit zum Absterben der Organismen kommt. Zur topischen Therapie der atopischen Dermatitis stehen zudem auch Kombinationspräparate mit Zusatz von Glukokortikosteroiden zur Verfügung (z. B. Fusidinsäure und Hydrocortisonacetat (Fucidine[®] H; (LEO Pharma A/S, 2014))). Bei den systemischen Antibiotika sind u. a. Cefadroxil (Grüncef[®]; (Infectopharm Arzneimittel, 2016)), Cefalexin (Cephalex-CT[®]; (AbZ-Pharma GmbH, 2015b)), Amoxicillin (Amoxi-saar[®]; (MIP Pharma GmbH, 2016)) und Cefuroxim (Cefuroxim-CT[®]; (AbZ-Pharma GmbH, 2015a)) zu nennen, welche alle die bakterielle Zellwandsynthese hemmen und damit bakterizid wirken.

Bei Patienten mit kopf-, hals- und schulterbetonter atopischer Dermatitis kann laut der deutschen Leitlinie auch die Anwendung einer antimykotischen Therapie erwogen werden, da bei diesen Lokalisationen ein Zusammenhang mit dem Pilz *Malassezia* vermutet wird (Werfel et al., 2016). Für die topische Behandlung von Dermatomykosen ist in Deutschland beispielsweise Ketoconazol, ein synthetisches Imidazoldioxolanderivat, zugelassen. Ketoconazol (z. B. Nizoral[®]; (Johnson & Johnson GmbH, 2015)) hemmt die Bildung von Ergosterin, einem Hauptsterin der Zellmembran und wichtigen Regulator der Membranpermeabilität von Hefen und anderen Pilzen. Es verändert außerdem die Zusammensetzung anderer Lipidkomponenten der Zellmembran (Johnson & Johnson GmbH, 2015). Ein weiteres zur topischen Behandlung von Pilzinfektionen zugelassenes Antimykotikum ist Ciclopirox (z. B. Batrafen[®]; (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2016)). Ciclopirox reichert sich stark im Zellinneren von Pilzen an, indem es dort irreversibel an eine Vielzahl von Zellbestandteilen bindet. Ciclopirox wirkt fungizid, fungistatisch sowie sporozid, indem es einerseits die Aufnahme wichtiger Zellbausteine durch die Pilzzelle inhibiert sowie andererseits eine vermehrte Abgabe anderer essentieller Zellbestandteile induziert.

Antihistaminika

H₁-Antihistaminika

H₁-Antihistaminika blockieren den H₁-Histaminrezeptor (Werfel et al., 2016). Speziell für die systemische Anwendung bei atopischer Dermatitis sind in Deutschland Hydroxyzin (z. B. AH 3[®] Tabletten; (UCB Pharma GmbH, 2016)) und Dimetindenmaleat (z. B. Fenistil[®]; (GlaxoSmithKline Consumer Healthcare GmbH & Co. KG, 2016)) zugelassen. Obwohl die deutsche Leitlinie keine Evidenz für den Nutzen von H₁-Antihistaminika bei der Behandlung

des Juckreizes sieht, rechtfertigt sie deren Anwendung bei schweren, akuten Exazerbationen (Werfel et al., 2016).

Mastzellstabilisatoren

Ketotifen (Ketofex[®]; (Dermapharm AG, 2013)) gehört zur Gruppe der Mastzellstabilisatoren, welche die Freisetzung von Histamin durch Mastzellen begrenzen können. Ketotifen ist zugelassen zur systemischen Behandlung von allergischen Hauterkrankungen. Aufgrund eines bisher fehlenden Wirksamkeitsnachweises wird dessen Einsatz zur Therapie der atopischen Dermatitis von der deutschen Leitlinie nicht empfohlen (Werfel et al., 2016).

Weitere systemische Arzneimittel

Nachtkerzensamenöl

Nachtkerzensamenöl (z. B. Epogam[®]; (Strathmann GmbH & Co. KG, 2013)) ist zugelassen zur systemischen Behandlung und zur symptomatischen Erleichterung der atopischen Dermatitis, insbesondere des begleitenden Juckreizes. Ein wesentlicher Bestandteil des Nachtkerzensamenöls ist Gamma-Linolensäure. Bei Patienten mit atopischer Dermatitis liegt Gamma-Linolensäure häufig unter den Normalwerten, was zu den Hautproblemen beitragen kann (Strathmann GmbH & Co. KG, 2013). Die deutsche Leitlinie empfiehlt die Anwendung von Nachtkerzenöl explizit nicht (Werfel et al., 2016).

Escherichia coli (E. coli)-Stoffwechselprodukte

E. coli-Stoffwechselprodukte (z. B. Synerga[®]; (Laves-Arzneimittel GmbH, 2015)) sind zur systemischen Behandlung der atopischen Dermatitis zugelassen. Dieses Arzneimittel zählt zur Gruppe der Antiallergika. Es hemmt die Bildung freier Radikale, die Histamin-Freisetzung durch basophile Granulozyten und die Ketoprofen-stimulierte Photohämolyse (Laves-Arzneimittel GmbH, 2015). E. coli-Stoffwechselprodukte werden jedoch nicht in der deutschen Leitlinie erwähnt.

Arzneimittel in off-label-Verwendung und nicht-medikamentöse Therapien

Off-label-Verwendung

Die deutsche Leitlinie behandelt neben den oben genannten zugelassenen Wirkstoffen auch eine Reihe von nicht zugelassenen Arzneimitteln in off-label-Verwendung. Dazu gehören beispielsweise Azathioprin, Mycophenolat Mofetil, Methotrexat und diverse Biologika (Omalizumab, Rituximab, Ustekinumab und Tocilizumab) (Werfel et al., 2016).

UV-Therapie

Als nicht-medikamentöse Behandlung der atopischen Dermatitis sind in Deutschland die Schmalband-UVB-Therapie (311 nm), die Breitband-UVB-Therapie sowie die Breitband-UVA-Therapie (auch in Kombination mit der Gabe von Psoralen) grundsätzlich erstattungsfähig. Die kontrollierte Exposition der Haut mit UV-Licht im Rahmen einer Therapie der atopischen Dermatitis kann sich – u. a. über die Induktion der Apoptose kutaner Immunzellen – positiv auf die Symptomatik auswirken.

Vor dem Hintergrund der niedrigen Patientenzahlen in den zur UV-Therapie verfügbaren Studien muss die dem Wirksamkeitsnachweis zugrundeliegende Evidenzlage jedoch als unzureichend eingestuft werden (Hoare et al., 2000; Meduri et al., 2007). Zudem stehen den womöglich positiven, durch die UV-Therapie erzielten Effekten potenziell schwerwiegende dermato-onkologische Nebenwirkungen gegenüber, vor allem bei längerfristigem Einsatz. Diese Risiken der UV-Therapie, wie die Erhöhung des Hautkrebsrisikos, finden in einer Reihe von Leitlinien zur Behandlung der atopischen Dermatitis Erwähnung (Ring et al., 2012b; Sidbury et al., 2014; Werfel et al., 2016; Wollenberg et al., 2016). Die deutsche Leitlinie empfiehlt die UV-Therapie nur als adjuvante Therapie und nur für akute Krankheitsphasen (Werfel et al., 2016). Mit einem Versorgungsanteil von insgesamt nur 2%, nimmt die UV-Therapie einen sehr geringen Stellenwert in der ambulanten Routineversorgung ein (Schmitt, 2011).

Weitere nicht-medikamentöse Therapien

Neben der UV-Therapie werden in der deutschen Leitlinie noch weitere nicht-medikamentöse Therapien diskutiert, wie Neurodermitisschulungen, Eliminationsdiäten, psychologische Behandlung und komplementäre Therapieansätze.

Zusammenfassung

Eine kurative Therapie der atopischen Dermatitis ist bei derzeitigem Stand der medizinischen Forschung noch nicht möglich. Zur Behandlung der Symptomatik gibt es eine Reihe von Therapieoptionen, denen jedoch kein immunspezifischer Wirkmechanismus zugrunde liegt. Vor allem bei Patienten mit chronischen, schwer ausgeprägten Formen der atopischen Dermatitis steht daher am Ende noch häufig ein unbefriedigender Therapieerfolg hinsichtlich des Entzündungsgeschehens und der klinischen Symptomatik. Die letzten verfügbaren Therapieoptionen für diese Patienten, bei denen topische Behandlungen alleine versagen, bestehen im Wesentlichen in der Gabe von systemischen Glukokortikosteroiden oder von Ciclosporin. Aufgrund der teilweise schwerwiegenden Nebenwirkungen muss eine Therapie mit diesen Arzneimitteln jedoch trotz des chronischen Charakters der atopischen Dermatitis zeitlich eng begrenzt werden. Für systemische Glukokortikosteroide empfiehlt die deutsche Leitlinie lediglich eine Kurzzeittherapie zur Unterbrechung einer akuten Exazerbation, für Ciclosporin sieht sie eine Therapieunterbrechung bereits nach 4-6 Monaten und einen Auslassversuch nach spätestens 2 Jahren vor (Werfel et al., 2016). Aufgrund des erhöhten Hautkrebsrisikos (Ring et al., 2012b; Wollenberg et al., 2016) und des unzureichenden Wirksamkeitsnachweises stellt auch die UV-Therapie keine adäquate Langzeittherapie dar. Bei Gabe von Ciclosporin ist eine gleichzeitige UV-Therapie zudem kontraindiziert (Werfel et al., 2016). Für Patienten, bei denen Ciclosporin nicht wirkt oder kontraindiziert ist, reduziert sich das zur Verfügung stehende Therapiespektrum noch weiter, so dass die deutsche Leitlinie sich bei diesen Patienten sogar für die off-label-Verwendung von Arzneimitteln wie Azathioprin oder Methotrexat ausspricht (Werfel et al., 2016).

Mit der Zulassung des vollständig humanen Antikörpers Dupilumab steht nun ein neuer Wirkstoff zur Verfügung, der direkt in den Pathomechanismus vielfältiger Entzündungsprozesse eingreift. Anders als die bisher verfügbaren Therapien geht Dupilumab

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

über die reine kurzfristige Symptombehandlung hinaus und adressiert damit den medizinischen Bedarf dieser schwer zu therapierenden Patientenpopulation.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Dupixent wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	nein	26.09.2017	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben wurden der aktuellen Fachinformation zu Dupixent[®] entnommen (sanofi-aventis groupe, 2017)

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend.	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die administrativen Angaben zum Arzneimittel sowie die Angaben zum Zulassungsstatus stammen aus der Fachinformation zu Dupixent[®] sowie aus firmeninternen Informationen des pharmazeutischen Unternehmers.

Die weiteren in Deutschland zugelassenen Arzneimittel wurden durch eine Recherche im Arzneimittel-Informationssystem des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (<http://www.dimdi.de/static/de/db/dbinfo/aj29.htm>) identifiziert.

Informationen zum Wirkmechanismus von Dupixent[®] und der anderen in Deutschland zugelassenen bzw. eingesetzten Wirkstoffe wurden den jeweiligen Fachinformationen sowie den identifizierten Publikationen einer ergänzenden Handsuche entnommen.

Alle verwendeten Quellen sind im Text zitiert und in der Referenzliste aufgeführt.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- [1] AbZ-Pharma GmbH 2015a. Fachinformation Cefuroxim-CT[®] 250 mg / 500 mg Filmtabletten, Stand: August 2015.
- [2] AbZ-Pharma GmbH 2015b. Fachinformation Cephalex-CT[®] 500 mg/1000 mg Filmtabletten, Stand: August 2015.
- [3] acis Arzneimittel GmbH 2017a. Fachinformation Clobetasol acis[®] Stand: Juni 2017.
- [4] acis Arzneimittel GmbH 2017b. Fachinformation Prednisolon acis[®] Stand: April 2017.
- [5] Akdis, C. A., Akdis, M., Bieber, T., et al. 2006. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 118, 152-69.
- [6] Akhavan, A. & Rudikoff, D. 2008. Atopic dermatitis: systemic immunosuppressive therapy. *Seminars in cutaneous medicine and surgery*, 27, 151-5.
- [7] Almirall Hermal GmbH 2015. Fachinformation Optiderm[®] Stand: Juli 2015.
- [8] Beck, L. A., Thaci, D., Hamilton, J. D., et al. 2014. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *The New England journal of medicine*, 371, 130-9.
- [9] Blauvelt, A., de Bruin-Weller, M., Gooderham, M., et al. 2017. 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.
- [10] Carinopharm GmbH 2015a. Fachinformation Zinkpaste LAW[®] Stand: April 2015.
- [11] Carinopharm GmbH 2015b. Fachinformation Delphicort[®] Creme, Stand: April 2015.
- [12] Cordes, H. C. G. C. K. 2013. Fachinformation Ichtholan[®] 10%, 10 g/100 g Salbe[®] Stand: Oktober 2013.
- [13] Dermapharm AG 2013. Fachinformation Ketofex[®] Stand: März 2013.
- [14] Dermapharm AG 2017. Fachinformation Volon[®] 4/8/16 mg Tabletten. Stand: Juni 2017.
- [15] Dr. August Wolff GmbH & Co. KG 2015. Fachinformation Teer Linola[®] Fett Stand: Juni 2015.
- [16] G-BA. 2016. Anlage IV zum Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung, letzte Änderung in Kraft getreten am: 21.12.2016. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-436/AM-RL-IV-Therapiehinweise_2016-12-21.pdf.
- [17] Galderma Laboratorium GmbH 2017. Fachinformation Tannolact[®] Creme Stand: Juni 2017.
- [18] Gandhi, N. A., Pirozzi, G. & Graham, N. M. H. 2017. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. *Expert Rev Clin Immunol*, 13, 425-437.
- [19] GlaxoSmithKline Consumer Healthcare GmbH & Co. KG 2016. Fachinformation Fenistil[®] Injektionslösung, Stand: Juni 2016.

- [20] Guttman-Yassky, E., Nograles, K. E. & Krueger, J. G. 2011. Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis--part I: clinical and pathologic concepts. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 127, 1110-8.
- [21] Hamilton, J. D., Suarez-Farinas, M., Dhingra, N., et al. 2014. Dupilumab improves the molecular signature in skin of patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 134, 1293-300.
- [22] Hamilton, J. D., Ungar, B. & Guttman-Yassky, E. 2015. Drug evaluation review: dupilumab in atopic dermatitis. *Immunotherapy*, 7, 1043-58.
- [23] Hoare, C., Li Wan Po, A. & Williams, H. 2000. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health technology assessment*, 4, 1-191.
- [24] Infectopharm Arzneimittel 2014. Fachinformation INFECTOCORTISEPT[®] Creme, Stand: Juni 2014.
- [25] Infectopharm Arzneimittel 2016. Fachinformation GRÜNCEF[®] 1 g Tabletten, Stand: November 2016.
- [26] IQWiG. 2017. Gesundheitsinformation.de - Neurodermitis, Lichttherapie und Medikamente zum Einnehmen Verfügbar: <https://www.gesundheitsinformation.de/lichttherapie-und-medikamente-zum-einnehmen.2257.de.html?part=behandlung-ge>.
- [27] Iwakura, Y. & Ishigame, H. 2006. The IL-23/IL-17 axis in inflammation. *The Journal of clinical investigation*, 116, 1218-22.
- [28] Johnson & Johnson GmbH 2015. Fachinformation Nizoral[®] 2% Creme, Stand: September 2015.
- [29] Kaesler, S., Volz, T., Skabytska, Y., et al. 2014. Toll-like receptor 2 ligands promote chronic atopic dermatitis through IL-4-mediated suppression of IL-10. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 134, 92-9.
- [30] Khattri, S., Shemer, A., Rozenblit, M., et al. 2014. Cyclosporine in patients with atopic dermatitis modulates activated inflammatory pathways and reverses epidermal pathology. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 133, 1626-34.
- [31] Laves-Arzneimittel GmbH 2015. Fachinformation Synerga[®]. Stand: Juni 2015.
- [32] LEO Pharma A/S 2014. Fachinformation Fucidine[®] H 20 mg/g + 10 mg/g Creme, Stand: November 2014.
- [33] LEO Pharma A/S 2015. Fachinformation Fucidine[®] 20 mg/g Creme, Stand: Januar 2015.
- [34] LEO Pharma A/S 2016. Fachinformation Protopic[®] 0,1% Salbe, Stand: Juni 2016.
- [35] MEDA Pharma GmbH & Co. KG 2015a. Fachinformation Elidel[®] 10 mg/g Creme, Stand: Juni 2015.
- [36] MEDA Pharma GmbH & Co. KG 2015b. Fachinformation Systral Hydrocort[®] Stand: März 2015.
- [37] Meduri, N. B., Vandergriff, T., Rasmussen, H., et al. 2007. Phototherapy in the management of atopic dermatitis: a systematic review. *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine*, 23, 106-12.
- [38] MIP Pharma GmbH 2016. Fachinformation Amoxi-saar[®] plus, Stand: Juni 2016.
- [39] Noda, S., Krueger, J. G. & Guttman-Yassky, E. 2015. The translational revolution and use of biologics in patients with inflammatory skin diseases. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 135, 324-36.
- [40] Novartis Pharma GmbH 2015. Fachinformation Sandimmun[®] Weichkapseln Stand: September 2015.

- [41] Nowicki, R., Trzeciak, M., Wilkowska, A., et al. 2015. Atopic dermatitis: current treatment guidelines. Statement of the experts of the Dermatological Section, Polish Society of Allergology, and the Allergology Section, Polish Society of Dermatology. *Postępy dermatologii i alergologii*, 32, 239-49.
- [42] ratiopharm GmbH 2017. Fachinformation Prednison-ratiopharm® Tabletten. Stand: August 2017.
- [43] Rhen, T. & Cidlowski, J. A. 2005. Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs. *The New England journal of medicine*, 353, 1711-23.
- [44] Ring, J., Alomar, A., Bieber, T., et al. 2012a. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 26, 1045-60.
- [45] Ring, J., Alomar, A., Bieber, T., et al. 2012b. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 26, 1176-93.
- [46] Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2016. Fachinformation Batrafen®, Stand: November 2016.
- [47] Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2017. Fachinformation Dermatop®, Stand: Mai 2017.
- [48] sanofi-aventis groupe 2017. Fachinformation Dupixent® Stand: September 2017.
- [49] Schmitt, J. 2011. [Health services research the example of atopic dermatitis]. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*, 62, 178-88.
- [50] Sidbury, R., Davis, D. M., Cohen, D. E., et al. 2014. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 71, 327-49.
- [51] Sieber, M. & Baumgrass, R. 2009. Novel inhibitors of the calcineurin/NFATc hub - alternatives to CsA and FK506? *Cell communication and signaling : CCS*, 7, 25.
- [52] Strathmann GmbH & Co. KG 2013. Fachinformation Epogam®. Stand: Juli 2013.
- [53] UCB Pharma GmbH 2016. Fachinformation AH 3® N Tabletten. Stand: Dezember 2016.
- [54] Walling, H. W. & Swick, B. L. 2010. Update on the management of chronic eczema: new approaches and emerging treatment options. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*, 3, 99-117.
- [55] Werfel, T., Aberer, W., Ahrens, F., et al. 2016. Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis]. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*, 14, e1-75.
- [56] WIdO. 2017. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen, amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2017. Verfügbar: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2017/atc-ddd-amtlich-2017.pdf> [Aufgerufen am 03.02.2017].
- [57] Wills-Karp, M. & Finkelman, F. D. 2008. Untangling the complex web of IL-4- and IL-13-mediated signaling pathways. *Science signaling*, 1, pe55.
- [58] Wollenberg, A., Oranje, A., Deleuran, M., et al. 2016. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 30, 729-47.

