

5 Danicopan

Steckbrief

ATC-Code: L04AJ09

Name: Danicopan
(Voydeya®)

Indikation: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie mit residualer hämolytischer Anämie

Wirkmechanismus:

Inhibitor des Komplementfaktors D

Stoffklasse: Immunsuppressiva, Komplementinhibitoren

Zulassungsinhaber: Alexion Europe SAS, 103–105, rue Anatole France, 92300 Levallois-Perret, Frankreich

Hersteller/Endfreigabe: Alexion Pharma International Operations Limited, College Business and Technology Park, Blanchardstown Road North, Dublin 15, D15 R925, Irland

Kontaktadresse in Deutschland: Alexion Pharma Germany GmbH, Landsberger Str. 300, 80687 München

Darreichungsformen: Filmtabletten

Packungsgrößen, Preis und PZN: Kombipackung mit 90 Filmtabletten à 50 mg und 90 Filmtabletten à 100 mg, 8355,10 Euro, PZN 19145936; 2 × 90 Filmtabletten à 100 mg, 11 136,65 Euro, PZN 19145942

Zusammensetzung: 50 mg bzw. 100 mg Danicopan

Sonstige Bestandteile: Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat, hydrophobes kolloidales Siliziumdioxid, Hypromelloseacetatsuccinat, Polyvinylalkohol, Titandioxid (E 171), Macrogol 4000, Talkum

Zulassungsnummer: EU/1/24/1792/001, EU/1/24/1792/002, EU/1/24/1792/003, EU/1/24/1792/004

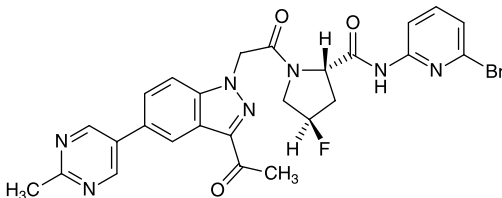
Datum der Markteinführung: 1. Juni 2024

Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise: keine besonderen Anforderungen

Dauer der Haltbarkeit: 30 Monate in Hart-Polyethylen (HDPE)-Flaschen, zwei Jahre in Polyvinylchlorid (PVC)-/Polychlortrifluorethylen (PCTFE)-Blisterpackungen
Filmtabletten in der Flasche sind nach Anbruch über 48 Tage verwendbar.

Verschreibungsstatus: verschreibungspflichtig

Chemische Struktur:

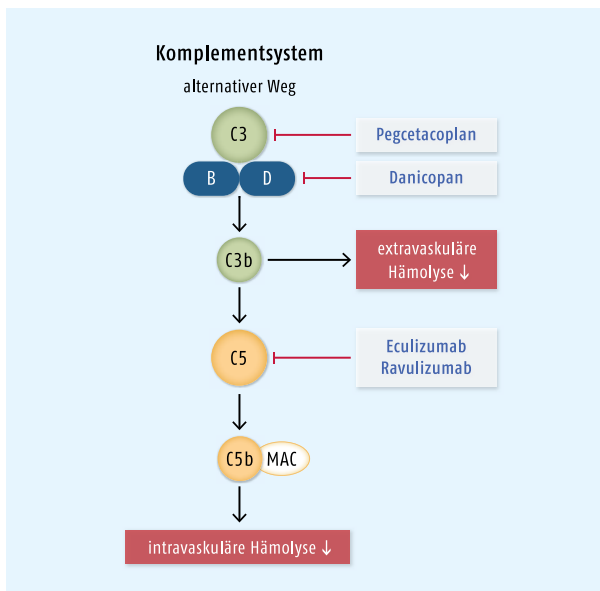


Indikationen

Zusatztherapeutikum zu Ravulizumab oder Eculizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine residuale hämolytische Anämie aufweisen.

Wirkungen und Wirkungsmechanismus

Die mehr als 30 verschiedenen Proteine des zum Immunsystem gehörenden körpereigenen Komplementsystems sind im Blutplasma gelöst oder zellgebunden und dienen der Abwehr von Mikroorganismen wie Bakterien, Pilzen oder Parasiten. Die Eiweiße bedecken die Oberfläche von Krankheitserregern, um diese für die Zerstörung durch Phagozyten besser kenntlich zu machen, und lösen Entzündungen aus. Auf Erythrozyten befinden sich normalerweise bestimmte weitere Proteine, die diese Blutzellen vor einem frühzeitigen Abbau durch das Komplementsystem schützen. Bei der lebensbedrohlichen Erkrankung „paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie“ fehlen die schützenden Proteine aufgrund von erworbenen somatischen Mutationen. Als Folge kommt es zu einer unkontrollierten Komplementaktivierung und damit zur Zerstörung von Erythrozyten durch intravasale und extravasale Hämolyse. PNH-Patienten weisen einen anhaltend niedrigen Hämoglobinwert auf und benötigen häufig Bluttransfusionen. Freigesetztes Hämoglobin bindet zudem Stickstoffmonoxid (NO), sodass im Erkrankungsverlauf Vasokonstriktionen und Thrombozyten-Aggregationen ausgelöst werden. Bei mehr als der Hälfte der PNH-Patienten muss daher mit Thrombosen gerechnet werden, die die Haupttodesursache der Erkrankung darstellen. Bei PNH ebenfalls häufig auftretende moderate bis starke



• **Abb. 5.1** Das körpereigene Komplementsystem bewirkt die Zerstörung von Krankheitserregern und löst Entzündungsreaktionen aus. Bei Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) ist das System überaktiv. Durch Interaktion des Komplementfaktors C3 mit den Faktoren B und D des alternativen Aktivierungswegs entsteht das C3-Aktivierungsfragment C3b. Dieses löst über die Zerstörung von Erythrozyten in Leber und Milz eine verstärkte extravasale Hämolyse aus. Durch den nachgeschalteten Faktor C5 bzw. den C5b-assoziierten Membranangriffskomplex (MAC) findet zudem eine übermäßige intravasale Hämolyse statt. Die antianämische Wirkung der PNH-Therapeutika Eculizumab und Ravulizumab beruht auf einer Hemmung des Komplementfaktors C5 und damit der intravasulären Hämolyse. Der Faktor-D-Inhibitor Danicopan und der C3-Inhibitor Pegcetacoplan greifen früher in die Kaskade ein und unterbinden zusätzlich die extravasuläre Hämolyse.

Die antianämische Wirkung der PNH-Therapeutika Eculizumab und Ravulizumab beruht auf einer Hemmung des Komplementfaktors C5 und damit der intravasulären Hämolyse. Der Faktor-D-Inhibitor Danicopan und der C3-Inhibitor Pegcetacoplan greifen früher in die Kaskade ein und unterbinden zusätzlich die extravasuläre Hämolyse.

Schmerzen werden auf Mikrothromben im Zuge der erhöhten Blutgerinnungsneigung zurückgeführt. Bei schweren Krankheitsbildern, bei denen alle Blutzellreihen von den Angriffen des Komplementsystems betroffen sind, entwickeln sich insbesondere mit einer Immunsuppression einhergehende Panzytopenien. Der Wirkstoff Danicopan bindet selektiv und reversibel an den Komplementfaktor D und blockiert somit den alternativen Weg der Komplementaktivierung. Dies führt dazu, dass die nachfolgenden Schritte der Signalkaskade wie die Bildung des C3-Fragments C3b und dessen Ablagerung auf Erythrozyten verhindert wird. Auf diese Weise kann bei PNH-Patienten insbesondere die extravaskuläre Hämolyse unterbunden werden. Die Wirksamkeit von Danicopan ist bislang nur für den gemeinsamen Einsatz mit Ravulizumab oder Eculizumab erwiesen. Diese beiden Hemmstoffe des Komplementfaktors C5 führen dazu, dass auch die intravasale Hämolyse als terminaler Schritt der Komplementkaskade unterbleibt. Danicopan wird eingesetzt, wenn die C5-Inhibitoren allein nicht effektiv genug sind.

Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Danicopan wird initial in einer Dosis von dreimal täglich 150 mg peroral eingenommen. Die Applikation sollte nach Möglichkeit im Abstand von jeweils etwa acht Stunden zusammen mit einer (Zwischen)Mahlzeit erfolgen. Bei nicht ausreichendem Ansprechen ist nach vier Behandlungswochen eine Steigerung der Dosis auf dreimal täglich 200 mg möglich. Versäumte Einnahmen können bis kurz vor der nächsten planmäßigen Dosis nachgeholt werden, die Applikation der doppelten Menge sollte jedoch unterbleiben. Um ein Ansteigen der Alanin-Aminotransferase(ALT)-Werte zu vermeiden, muss das Absetzen der Danicopan-Therapie ausschleichend über sechs Tage erfolgen.

Erwachsene: dreimal täglich 150 mg bis 200 mg Danicopan

Kinder und Jugendliche: Sicherheit und Wirksamkeit für den Einsatz von Danicopan bei Kindern unter 18 Jahren sind bisher noch nicht erwiesen.

Ältere Patienten: Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich, allerdings sind die Erfahrungen für den Einsatz des Komplementfaktor-D-Inhibitors bei Patienten ab 65 Jahren begrenzt.

Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz: Bei leichter bis mäßiger Leber- oder Nierenfunktionsstörung ist keine Anpassung der Danicopan-Dosis notwendig. Bei schwerer Niereninsuffizienz ist eine Initialdosis von dreimal täglich 100 mg angeraten. Bei Bedarf kann nach vier Wochen eine Steigerung auf dreimal täglich 150 mg Danicopan erfolgen, allerdings ist verstärkt auf Toxizitäten zu achten. Die Behandlung von Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz sollte wegen bislang fehlender Erfahrungen unterbleiben.

DDD: 0,45 g peroral

Gegenanzeigen, Kontraindikationen

Bei Überempfindlichkeit gegen Danicopan oder nicht abgeklungener *Neisseria-meningitidis*-Infektion zu Behandlungsbeginn besteht eine Kontraindikation. Auch Patienten, die aktuell nicht gegen *Neisseria meningitidis* geimpft sind, dürfen Danicopan nicht anwenden, es sei denn, sie erhalten bis zwei Wochen nach der Impfung eine prophylaktische Behandlung mit geeigneten Antibiotika.

Nebenwirkungen

Während der Anwendung des Faktor-D-Inhibitors kommt es sehr häufig zu Kopfschmerzen, Schmerzen in einer Extremität, Fieber sowie zu erhöhten Leberenzym-Werten. Häufig wird über Hypertonie und Erbrechen berichtet.

Wechselwirkungen

Als Inhibitor des Transportproteins Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) führt Danicopan bei kombinierter Anwendung von entsprechenden Substraten wie Rosuvastatin oder Sulfasalazin zu einer Verlangsamung von deren Clearance. Bei Substanzen mit geringer therapeutischer Breite ist daher mit verstärkter Toxizität zu rechnen. Danicopan hemmt zudem den weiteren Transporter P-Glykoprotein (P-gp). Gleichzeitig eingesetzte P-gp-Substrate wie Dabigatran, Digoxin, Edoxaban, Fexofenadin oder Tacrolimus werden langsamer eliminiert. Auch hier ist wegen der Gefahr von Nebenwirkungen und verstärkter Toxizität dieser Wirkstoffe Vorsicht geboten.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Aufgrund der selektiven Blockade des alternativen Wegs der Komplementaktivierung besteht unter Danicopan eine erhöhte Anfälligkeit für schwere Infektionen. Bei Patienten mit aktiven systemischen Infektionen ist besondere Vorsicht geboten. Vor Therapiebeginn ist eine Immunisierung nach den aktuellen Impfleitlinien angeraten. Die Danicopan-Therapie ist insbesondere mit schwerwiegenden Meningokokken-Infektionen mit bekapselten Bakterien wie *Neisseria meningitidis* assoziiert. Zur Verringerung des Infektionsrisikos muss mindestens zwei Wochen vor Erhalt der ersten Dosis eine Impfung gegen die Serogruppen A, C, Y und W135 erfolgt sein, um einen Schutz gegen die häufigsten pathogenen Meningokokken-Serogruppen zu erreichen. Eine Vakzination gegen die Serogruppe B, sofern verfügbar, wird ebenfalls empfohlen. Falls eine sofortige Danicopan-Behandlung angezeigt ist, sind die Impfstoffe so bald wie möglich zu verabreichen. Die Zeit bis zum Wirkungseintritt der Impfung ist mit geeigneten Antibiotika zu überbrücken. Die Patienten müssen angewiesen werden, beim Auftreten erster Anzeichen einer möglichen Meningokokken-Infektion bzw. -Sepsis sofort ärztlichen Rat einzuholen. Bei begründetem Verdacht ist umgehend eine effektive Antibiose anzuwenden. Vor und während der Danicopan-Therapie sollte eine regelmäßige Überwachung der Leberenzym-Werte erfolgen. Gegebenenfalls ist eine Unterbrechung oder ein Absetzen der Behandlung in Betracht zu ziehen. Patienten mit einem Körpergewicht unter 60 kg müssen während der Anwendung des Komplementsystem-Inhibitors verstärkt auf unerwünschte Ereignisse überwacht werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft: Aufgrund bislang fehlender Erfahrungen ist die Anwendung von Danicopan bei Schwangeren sowie bei nicht verhütenden Frauen im gebärfähigen Alter zu vermeiden. Tierexperimente haben allerdings keine Hinweise auf Reproduktionstoxizität gezeigt.

Stillzeit: Es ist nicht bekannt, ob Danicopan in die Muttermilch übergeht. Im Tierversuch war dies der Fall. Zur Sicherheit sollte daher das Stillen während und bis zu drei Tagen nach Beendigung der Therapie unterbleiben.

Fertilität: Tierexperimentelle Studien mit Danicopan haben potenzielle Wirkungen auf die Fertilität und die Fortpflanzungsleistung männlicher Tiere gezeigt. Klinische Daten bezüglich möglicher Effekte auf die Fertilität beim Menschen sind derzeit nicht verfügbar.

Pharmakokinetik

Resorption: Nach peroraler Gabe werden innerhalb von etwa drei Stunden maximale Plasmaspiegel gemessen. Bei Einnahme zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit ist die Bioverfügbarkeit gegenüber der Nüchternapplikation um etwa 25 % erhöht.

Proteinbindung, Verteilung: Die Plasmaproteinbindung von Danicopan liegt zwischen 92 und 94 %. Das Verteilungsvolumen wird mit 5,4l/kg angegeben, was auf eine mäßige Verteilung in die peripheren Gewebe hindeutet. Die Substanz ist ein Substrat des Transporters P-gp.

Metabolismus: Der Faktor-D-Inhibitor unterliegt mit 96 % einer ausgeprägten Biotransformation, hauptsächlich durch Amidhydrolyse. Weiterhin kommt es zur Oxidation und Reduktion, wobei CYP450-vermittelte Mechanismen nur untergeordnet stattfinden.

Exkretion: Die Ausscheidung von Danicopan und seinen Metaboliten erfolgt zu 69 % mit den Fäzes und zu 25 % renal. Die Eliminationshalbwertszeit liegt im Bereich von acht Stunden.

Zulassungsrelevante Studien

Die Zulassung von Danicopan beruht auf einer aktuell weiterlaufenden, 2:1 randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie an 86 erwachsenen PNH-Patienten [2]. Die Teilnehmer waren zumindest in den letzten sechs Monaten mit Ravulizumab oder Eculizumab behandelt worden und wiesen eine Anämie mit Hämoglobin-Werten von höchstens 9,5 g/dl und eine absolute Retikulozytenzahl von mindestens $120 \times 10^9/l$ auf. Im Studienverlauf erhielten die Patienten Danicopan oder Placebo, jeweils zusätzlich zu einem der beiden C5-Hemmer. Nach zwölfwöchiger Behandlung konnte in der Verum-Gruppe eine durchschnittliche Erhöhung des Hb-Werts um 2,81 g/dl erreicht werden, in der Placebo-Gruppe waren es 0,46 g/dl. Der mittlere Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen betrug 2,35 g/dl und war mit $p < 0,0001$ hochsignifikant. Der neue Wirkstoff bewirkte auch bei allen sekundären Endpunkten eine statistisch signifikante Verbesserung im Vergleich zur Placebo-Gabe. Bei 54 % der Teilnehmer unter Danicopan war ein Hämoglobinanstieg von mindestens 2 g/dl feststellbar, ohne Notwendigkeit einer Transfusion. Im Placebo-Arm mit alleiniger Behandlung mit Ravulizumab oder Eculizumab war dies bei keinem der Patienten der Fall. Die Anteile von Patienten mit Transfusionsvermeidung bis zum Ende der ersten zwölf Therapiewochen lagen bei 79 % für Danicopan und bei 28 % für Placebo. Nach zwölf Wochen erhielten auch die Teilnehmer der ursprünglichen Placebo-Gruppe das Prüfmedikament. Die Ergebnisse in Woche 24 und 72 stimmten mit denen in Woche zwölf überein und deuten somit auf eine längerfristige Aufrechterhaltung der Wirkung von Danicopan als Add-on-Therapeutikum hin.

Wirtschaftliche Aspekte

Die monatlichen Behandlungskosten für das peroral verfügbare Danicopan sind deutlich günstiger als die für den subkutan mittels Infusionspumpe zu applizierenden Komplementfaktor-3-Inhibitor Pegcetacoplan.

Therapeutische Relevanz

Die paroxysmale (plötzliche) nächtliche Hämoglobinurie (PNH) ist eine sehr seltene, mit einer Inzidenz von 1:100 000 bis 1:500 000 auftretende, lebensbedrohliche Erkrankung. Aufgrund einer Mutation werden Erythrozyten mit veränderten Oberflächeneigenschaften gebildet und vom körpereigenen Komplementsystem angegriffen. Die Patienten leiden unter Symptomen wie Müdigkeit, Atemnot, Bauchschmerzen, Anämien und einer zeitweisen dunklen bis rötlichen Färbung des Urins. Bis zur Diagnosestellung der in jüngerem Lebensalter erworbenen Erkrankung vergehen meist mehrere Jahre. Als Folge der mit PNH assoziierten Hämolyse kommt es häufig im ganzen Körper zu schmerzhaften Thrombosen, die zu schweren Organschädigungen und im weiteren Verlauf zum Tod führen können. Trotz der Behandlung mit Transfusionen und Antikoagulanzen versterben 20 bis 35 % der Patienten innerhalb von fünf bis zehn Jahren nach Diagnosestellung. Seit einigen Jahren stehen mit Eculizumab und Ravulizumab zwei C5-Inhibitoren zur Verfügung, die sich im Wesentlichen hinsichtlich der Applikationshäufigkeit unterscheiden. Im Jahr 2022 ist mit Pegcetacoplan ein Wirkstoff mit zielgerichteter Hemmung des C3-Komplements zugelassen worden. Die Substanz ist für PNH-Patienten

vorgesehen, die trotz Behandlung mit C5-Inhibitoren weiterhin anämisch sind. Ob die aktuell neu eingeführte Substanz Danicopan als weiterer therapeutischer Fortschritt eingeordnet werden kann, ist derzeit offen. Der Wirkmechanismus mit Angriff am Faktor D der Komplementkaskade ist innovativ. Wie auch bei Pegcetacoplan wird die Kaskade des Komplementsystems an früherer Stelle als durch Eculizumab und Ravulizumab unterbrochen. Als Folge bewirken Danicopan und auch Pegcetacoplan nicht nur eine Hemmung der intravaskulären, sondern auch der extravaskulären Hämolyse. Danicopan, das derzeit stets zusammen mit einem der beiden C5-Inhibitoren appliziert werden muss, hat sich in seiner Zulassungsstudie gegenüber Placebo hochsignifikant überlegen gezeigt. Nach zwölf Therapiewochen wurde ein höherer Anstieg des Hämoglobin-Werts verzeichnet, zudem wurden unter Danicopan signifikant seltener Bluttransfusionen benötigt. Eine direkt vergleichende Untersuchung mit Pegcetacoplan wäre wünschenswert. Ein gewisser Vorteil von Danicopan liegt in der Tatsache begründet, dass die Substanz peroral appliziert werden kann, während Pegcetacoplan zweimal wöchentlich als subkutane Infusion gegeben werden muss.

Literatur

- [1] Fachinformation zu Voydeya[®], Stand April 2024
- [2] Lee JW, Griffin M, Kim JS, Lee LW et al. Addition of danicopan to ravulizumab or eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and clinically significant extravascular haemolysis (ALPHA): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 10(12): e955–e965, 2023
- [3] EPAR summary for the public. Voydeya[®] Danicopan. EMA/95105/2024; European Medicines Agency; <https://www.ema.europa.eu>

6 Delgocitinib

Steckbrief

ATC-Code: D11AH11

Name: Delgocitinib (Anzupgo®)

Indikation: mittelschweres bis schweres chronisches Handekzem

Wirkmechanismus: Pan-Januskinasen(JAK)-Inhibitor

Stoffklasse: andere Dermatika, Mittel zur Behandlung der Dermatitis, mit Ausnahme von Corticosteroiden

Zulassungsinhaber: LEO Pharma A/S, Industriparken 55, DK-2750 Ballerup, Dänemark

Hersteller/Endfreigabe: LEO Laboratories Ltd., 285 Cashel Road, Crumlin, Dublin 12, Irland

Kontaktadresse in Deutschland: Leo Pharma GmbH, Frankfurter Str. 233, 63263 Neu-Isenburg

Darreichungsformen: Creme

Packungsgrößen, Preis und PZN: 60 g Creme, 953,25 Euro, PZN 19375607

Zusammensetzung: 20 mg/g Delgocitinib

Sonstige Bestandteile: Benzylalkohol (E 1519), Butylhydroxyanisol (E 320), Cetylstearylalkohol, Citronensäure-Monohydrat (E 330), Natriumedetat, Salzsäure (E 507) (zur pH-Wert-Anpassung), dickflüssiges Paraffin, Macrogolcetylstearylether, gereinigtes Wasser

Zulassungsnummer: EU/1/24/1851/001, EU/1/24/1851/002

Datum der Markteinführung: 15. Oktober 2024

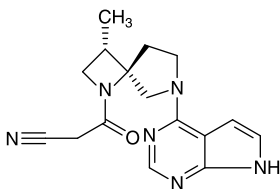
Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise: nicht einfrieren

Dauer der Haltbarkeit: drei Jahre

Die Creme ist nach dem ersten Öffnen über ein Jahr verwendbar.

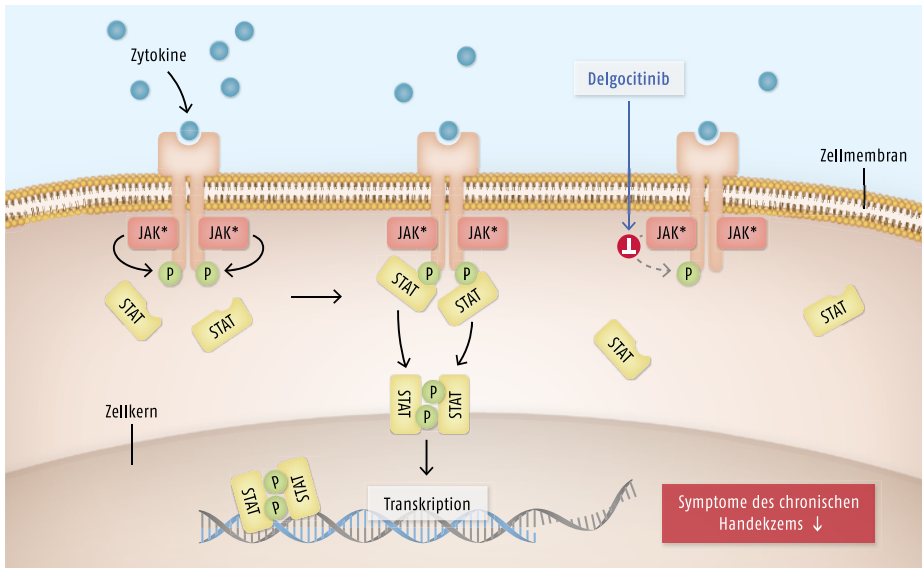
Verschreibungsstatus: verschreibungspflichtig

Chemische Struktur:



Indikationen

Behandlung von mittelschwerem bis schwerem chronischem Handekzem bei Erwachsenen, bei denen topische Corticosteroide nicht ausreichen oder nicht geeignet sind.



• **Abb. 6.1** Zytokine bewirken durch Andocken an den entsprechenden Rezeptor die Phosphorylierung von STAT-Proteinen (Signaltransduktoren und Aktivatoren der Transkription) durch Januskinasen (JAK). Die phosphorylierten dimere STAT-Proteine stimulieren nun ihrerseits die Replikation spezifischer Zielgene im Zellkern. Der Pan-Janus-Kinasen-Inhibitor Delgocitinib ist ein Hemmstoff aller vier Mitglieder der JAK-Enzymfamilie JAK1, JAK2, JAK3 oder TYK2. Er führt zu einer reduzierten Phosphorylierung von STAT-Proteinen und unterbindet die Aktivierung des nachgeschalteten Signalwegs. Als Folge wird bei Patienten mit chronischem Handekzem eine Verbesserung der Erkrankungs-assoziierten Symptomatik mit schmerzenden, juckenden und entzündlich geröteten Plaques erreicht. JAK* steht für JAK1, JAK2, JAK3 oder TYK2.

Wirkungen und Wirkungsmechanismus

Januskinasen (JAK) sind zytoplasmatische Tyrosinkinasen. Sie sind nach dem doppelköpfigen römischen Gott Janus benannt, da sie zwei ähnliche Proteindomänen besitzen, von denen aber nur eine funktional ist. Die Kinasen leiten Signale von Zytokinen weiter, die unter anderem bei immunologischen und inflammatorischen Prozessen eine wichtige Rolle spielen. Die JAK-Enzymfamilie umfasst die vier Mitglieder JAK1, JAK2, JAK3 und TYK2 mit sich überschneidenden Funktionen. Nach dem Andocken eines Signalmoleküls an Zytokin-Rezeptoren phosphorylieren sie sogenannte STAT-Proteine (Signaltransduktoren und Aktivatoren der Transkription) und bewirken so eine Aktivierung des nachgeschalteten JAK-STAT-Signalwegs. Delgocitinib ist ein selektiver und reversibler Hemmstoff aller vier JAK-Formen und wird daher Pan-Januskinasen-Inhibitor genannt. Die Substanz führt zu einer reduzierten Phosphorylierung und Aktivierung von STAT. Die Wirkung proinflammatorischer Zytokine wie verschiedener Interleukine, Granulozyten-Makrophagen-Koloniestimulierender Faktor (GM-CSF) und Interferon- α wird somit unterbunden. Bei Patienten mit chronischem Handekzem kann durch topisch appliziertes Delgocitinib eine Besserung der überwiegend inflammatorisch geprägten Symptomatik erreicht werden.

Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Creme mit 20 mg/g Delgocitinib sollte zweimal täglich im Abstand von etwa zwölf Stunden dünn auf die betroffene Haut der Hände und Handgelenke aufgetragen werden. Versäumte Anwendungen sind so schnell wie möglich nachzuholen, die nächste Applikation sollte wiederum zum regulär geplanten Zeitpunkt erfolgen. Die Behandlung ist so lange fortzusetzen, bis die Haut erscheinungsfrei oder zumindest fast erscheinungsfrei ist. Bei erneutem Auftreten von Symptomen des chronischen Handekzems (beginnender Schub) ist eine Wiederaufnahme der zweimal täglichen Applikation angeraten. Wenn nach zwölfwöchiger kontinuierlicher Behandlung keine Besserung erkennbar ist, sollte die topische Delgocitinib-Therapie abgebrochen werden.

Erwachsene: zweimal täglich dünn auftragen

Kinder und Jugendliche: Sicherheit und Wirksamkeit von Delgocitinib für den Einsatz bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind nicht erwiesen.

Ältere Patienten: Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz: Aufgrund der minimalen systemischen Exposition von topisch angewendetem Delgocitinib ist bei Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz keine Dosisanpassung notwendig.

DDD: noch nicht bekannt

Gegenanzeigen, Kontraindikationen

Bei Überempfindlichkeit gegen Delgocitinib besteht eine Kontraindikation.

Nebenwirkungen

Während der topischen Anwendung von Delgocitinib ist mit Reaktionen an der Applikationsstelle zu rechnen.

Wechselwirkungen

Aufgrund der limitierten systemischen Verfügbarkeit von auf der Haut appliziertem Delgocitinib wird das Wechselwirkungspotenzial als gering eingestuft. Daher wurden bislang keine klinischen Interaktionsstudien mit dem JAK-Inhibitor durchgeführt. Zudem ist die Metabolisierung von Delgocitinib begrenzt, sodass keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Interaktionen zu erwarten sind. Die kombinierte Anwendung von Delgocitinib mit anderen topischen Arzneimitteln wurde nicht untersucht. Eine gleichzeitige Applikation auf denselben Hautarealen wird nicht empfohlen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Nach topischer Verabreichung von JAK-Inhibitoren wie Delgocitinib kann es zu nicht-melanozytärem Hautkrebs, vor allem zur Entwicklung von Basalzellkarzinomen, kommen. Insbesondere bei Patienten mit entsprechenden Risikofaktoren sind regelmäßige Hautuntersuchungen im Applikationsbereich angeraten. Wenn die Delgocitinib-Zubereitung durch eine andere Person aufgetragen wird, sollte sich diese danach die Hände waschen. Der Kontakt mit Augen, Mund oder anderen Schleimhäuten ist zu vermeiden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft: Aufgrund bislang nur sehr begrenzter Daten mit weniger als 300 Schwangerschaftsausgängen sollte die Anwendung von Delgocitinib bei schwangeren Frauen unterbleiben. Tierexperimentelle Studien ergaben allerdings keine Hinweise auf Reproduktionstoxizität.

Stillzeit: Die topische Anwendung von Delgocitinib während der Stillzeit ist vertretbar, da wegen der geringen systemischen Exposition keine klinisch relevanten Auswirkungen auf den gestillten Säugling zu erwarten sind. Es sollte jedoch darauf geachtet werden, nach dem Auftragen der Creme auf die Hände und/oder Handgelenke den direkten Kontakt mit der Brustwarze oder den umliegenden Bereichen zu vermeiden. Dies gilt auch für die Berührung des Kindes mit frisch eingecremten Händen.

Fertilität: Nach oraler Verabreichung hoher Delgocitinib-Dosen wurde bei weiblichen Ratten eine verminderte Fertilität festgestellt. Präklinische Studien bei männlichen Tieren zeigten allerdings keine Beeinträchtigungen. Klinische Fertilitätsdaten zu Delgocitinib liegen nicht vor.

Pharmakokinetik

Resorption: Nach topischer Applikation von Delgocitinib liegt die relative Bioverfügbarkeit im Vergleich zur peroralen Gabe bei etwa 0,6 %.

Proteinbindung, Verteilung: Die Plasmaproteinbindung wird mit 22 bis 29 % angegeben. Das Verteilungsvolumen wurde noch nicht ermittelt. Die Substanz ist ein Substrat von P-Glykoprotein (P-gp), dem organischen Kationentransporter 2 (OCT2) und dem organischen Anionentransporter 3 (OAT3).

Metabolismus: Delgocitinib wird in erster Linie über CYP3A4/5 und in geringerem Ausmaß über CYP1A1, CYP2C19 und CYP2D6 metabolisiert. Nach peroraler Verabreichung wurden vier Metaboliten identifiziert, die mittels Oxidation und Glucuronsäure-Konjugation gebildet wurden. Ihre durchschnittlichen Plasmakonzentrationen lagen jedoch unterhalb von 2 % der Konzentration an unverändertem JAK-Inhibitor.

Exkretion: Delgocitinib wird hauptsächlich renal ausgeschieden, 70 bis 80 % einer peroralen Dosis erscheinen unverändert im Urin. Nach wiederholter topischer Anwendung liegt die Eliminationshalbwertszeit bei etwa 20 Stunden.

Zulassungsrelevante Studien

Die Zulassung von Delgocitinib beruht auf den beiden 2:1-randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien DELTA 1 und 2 mit 960 Erwachsenen, die unter einem mittelschweren bis schweren chronischen Handekzem litten. Den Teilnehmern war es nicht möglich, ihre Erkrankung mit Emollientsen oder topischen Corticosteroiden ausreichend zu kontrollieren. Als primärer Wirksamkeitsendpunkt wurde der Anteil der Patienten festgelegt, die nach 16-wöchiger zweimal täglicher Behandlung auf einer 5-Punkte-Skala für chronische Handekzeme (Investigator's Global Assessment for Chronic Hand Eczema [IGA-CHE]-Skala) einen Wert von 0 (erscheinungsfrei) oder 1 (nahezu erscheinungsfrei) erreichten, zudem musste insgesamt eine Verbesserung um mindestens zwei Punkte verzeichnet worden sein. In den Verum-Gruppen erreichten 20 bzw. 29 % der Teilnehmer diesen Endpunkt. Die entsprechenden Werte in den Placebo-

Gruppen, bei denen lediglich eine wirkstofffreie Salbengrundlage gegeben worden war, betrug 10 bzw. 7% ($p \leq 0,0055$ für beide Vergleiche von Verum vs. Placebo). Somit konnte eine signifikante Überlegenheit für die topische Anwendung des JAK-Inhibitors nachgewiesen werden. Auch bezüglich klinischer Anzeichen wie Erythem-Bildung, Infiltration/Papulation, Vesikeln, Fissuren, Schuppung und Ödemen sowie hinsichtlich des Ausmaßes der Läsionen und der persönlichen Einschätzung durch die Patienten selbst zeigte sich Delgocitinib signifikant überlegen. Etwa 45 bzw. 46% der Teilnehmer aus den Verum-Gruppen berichteten unerwünschte Wirkungen, unter Placebo-Applikation lagen diese Werte mit 51 bzw. 45% in einem ähnlichen Bereich. Die häufigsten Nebenwirkungen wie SARS-CoV-2-Infektionen und Nasopharyngitis wurden in allen Behandlungsarmen mit ähnlicher Häufigkeit berichtet. In der 36-wöchigen Verlängerungsstudie DELTA 3 konnte mit einer Therapie nach Bedarf mit Delgocitinib-Creme der Anteil der Patienten aufrechterhalten werden, die ein Ansprechen in Woche 16 zeigten.

Wirtschaftliche Aspekte

Die Behandlungskosten für Delgocitinib liegen deutlich höher als die für topische Corticosteroide.

Therapeutische Relevanz

Das chronische Handekzem ist eine entzündliche Hautreaktion, die durch eine Dysfunktion der Hautbarriere und Veränderungen des Hautmikrobioms gekennzeichnet ist. Als Auslöser gelten wiederholte oder längerfristige Einwirkungen von schwachen Irritantien. Die Symptomatik erstreckt sich meist auf den Handrücken, die Fingerzwischenräume und die Handgelenke, auch die Fingernägel können betroffen sein. Die Patienten leiden unter schmerzenden, juckenden und entzündlich geröteten Plaques, die sich zu Bläschen und Krusten mit Rhagaden entwickeln können. Die bei vielen Betroffenen als psychisch sehr belastend und peinlich empfundene Erkrankung ist eine häufig berichtete Berufsdermatose. Durch das permanente Tragen von Handschuhen zeigen beispielsweise viele Beschäftigte in medizinischen Berufen diese Hautreaktion. Weitere potenzielle Erkrankungsursachen sind der wiederholte Kontakt mit organischen Lösungsmitteln oder Tensiden, das Vorliegen einer Atopie oder auch genetisch bedingte Änderungen des Proteins Filaggrin, das während des Verhornungsprozesses der Haut gebildet wird. Als geeignete Gegenmaßnahmen gelten zunächst

die Vermeidung der auslösenden Noxen sowie die Verwendung von rückfettenden und hydratisierenden Externa. Auch Händewaschen sollte soweit möglich unterbleiben. Falls das Tragen von Handschuhen unumgänglich ist, sind naturlatexfreie Produkte zu bevorzugen. Zur medikamentösen Erstlinienbehandlung stehen topische Corticosteroide zur Verfügung, die allerdings aufgrund ihrer hautatrophierenden Wirkung nicht dauerhaft verwendet werden sollten. Die langfristige Anwendung einer Phototherapie mit Psoralen (PUVA) ist möglich, kann allerdings das Risiko für Hautkrebs erhöhen. Topische Calcineurin-Inhibitoren wie Tacrolimus und Pimecrolimus sind derzeit nur im Off-Label-Use einsetzbar. In schweren Fällen ist eine systemische Corticosteroid-, Alitretinoin- oder Ciclosporin-Therapie zu erwägen. Die Behandlungsdauer mit systemischen Corticosteroiden sollte aufgrund der bekannten Nebenwirkungen drei Wochen nicht überschreiten. Viele Handekzem-Patienten möchten jedoch generell eine langfristige systemische Behandlung umgehen. Für diesen Personenkreis ist der neue Wirkstoff Delgocitinib nachzeitigem Kenntnisstand als relevanter therapeutischer

Fortschritt anzusehen. Es handelt sich um den ersten topisch anwendbaren JAK-Inhibitor, der in klinischen Untersuchungen die Leitsymptome des chronischen Handekzems wie Schmerz und Juckreiz bei etwa 20 bis 30 % der Behandelten effektiv unterbinden konnte. Anders als topische Corticosteroide verursacht Delgocitinib seltener Hautatrophien. Von Vorteil ist zudem, dass die antiinflammatorische Wirkung von Delgocitinib innerhalb weniger Tage einsetzt und die Zubereitung lediglich auf die betroffenen Hautregionen aufgetragen wird, sodass die

systemische Belastung sehr gering ist. Weiterhin muss die Behandlung mit dem Pan-JAK-Inhibitor im Gegensatz zu einer systemischen Therapie mit Retinoiden oder Calcineurin-Inhibitoren nicht kontinuierlich durchgeführt werden, sondern nur in der Phase eines Erkrankungsschubs. In klinischen Studien lag das Sicherheitsprofil der Creme auf dem Niveau der Salbengrundlage. Eine langfristige Wirksamkeit bei einer bedarfsorientierten Behandlung über 52 Wochen wurde bei primär ansprechenden Patienten ebenfalls nachgewiesen.

Literatur

- [1] Fachinformation zu Anzupgo[®], Stand September 2024
- [2] Bissonnette R, Warren RB, Pinter A, Agner T et al. Efficacy and safety of delgocitinib cream in adults with moderate to severe chronic hand eczema (DELTA 1 and DELTA 2): results from multicentre, randomised, controlled, double-blind, phase 3 trials. *Lancet* 404(10451): 461–473, 2024
- [3] EPAR summary for the public. Anzupgo[®] Delgocitinib. EMA/355342/2024; European Medicines Agency; <https://www.ema.europa.eu>