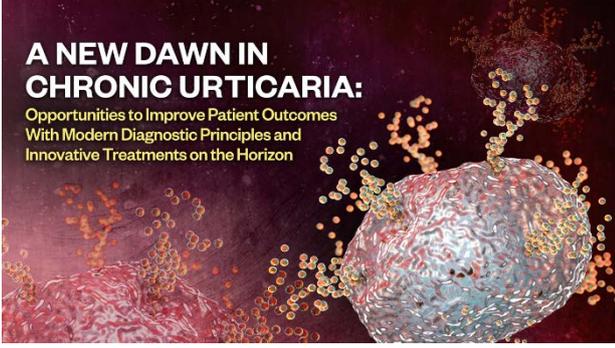
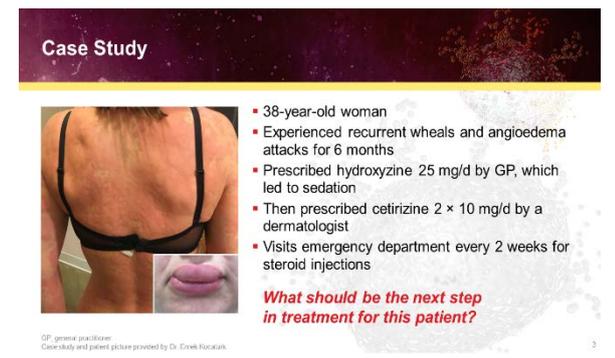


EIN NEUANFANG BEI CHRONISCHER URTIKARIA: Möglichkeiten zur Verbesserung der Patientenergebnisse mit modernen diagnostischen Prinzipien und innovativen Behandlungen zeichnen sich ab

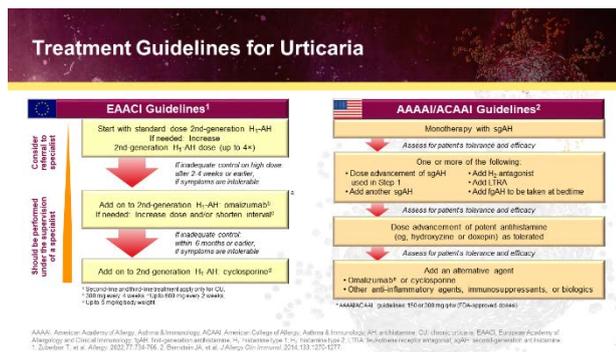
Deckung eines unerfüllten Bedarfs bei der Behandlung von chronischer Urtikaria: Wie könnten neue und sich abzeichnende Ansätze den aktuellen Standard ergänzen?

1		<p>Hallo, mein Name ist Emek Kocatürk Göncü. Ich bin Professorin für Dermatologie an der Koç University Medical School, Istanbul, Türkei. Ich bin außerdem wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Berliner Charité,</p>
2		<p>Institut für Allergieforschung. Heute werde ich über meine Lieblingserkrankung, die chronische Urtikaria, sprechen und mich hauptsächlich auf die derzeitige Behandlung und die zukünftigen Behandlungsoptionen konzentrieren, die sich abzeichnen. Zunächst möchte ich mit einer Falldarstellung beginnen. Die Fälle, die wir üblicherweise in unserer ärztlichen Praxis sehen und die zeigen, dass eine chronische Urtikaria mitunter sehr belastend sein kann, sowohl für die Patienten als auch für die behandelnden Ärzte.</p>
3		<p>In diesem Fall handelt es sich um eine 38-jährige Frau. Sie litt seit 6 Monaten unter wiederkehrenden Quaddeln und Angioödem-Attacken und ihr wurde täglich 25 mg Hydroxyzin verschrieben. Aber sie sagte, dass die Behandlung zu einer Sedierung geführt habe. Sie wurde schließlich bei einem Dermatologen vorstellig, und ihr wurde zweimal täglich Cetirizin verschrieben. Jedoch sagte sie, dass sie immer noch alle 2 Wochen die Notaufnahme aufsucht, um zur Linderung ihrer Symptome Steroidinjektionen zu bekommen. Wie sollte also der nächste Behandlungsschritt für diese Patientin aussehen?</p>

EIN NEUANFANG BEI CHRONISCHER URTIKARIA: Möglichkeiten zur Verbesserung der Patientenergebnisse mit modernen diagnostischen Prinzipien und innovativen Behandlungen zeichnen sich ab

Deckung eines unerfüllten Bedarfs bei der Behandlung von chronischer Urtikaria: Wie könnten neue und sich abzeichnende Ansätze den aktuellen Standard ergänzen?

4



Um dies zu beantworten, werfen wir einen Blick auf die Behandlungsleitlinien für Urtikaria. Die ersten Leitlinien, auf die ich eingehen möchte, sind die Leitlinien der European [Academy of] Allergy and Clinical Immunology. Kürzen wir dies mit dem Begriff europäische Leitlinien ab. Diese Leitlinien wurden 2022 veröffentlicht. Es handelt sich also um neue Leitlinien. Der erste Schritt besteht darin, mit Standarddosen von H₁-Antihistaminika der zweiten Generation zu beginnen, und wenn die Patientin gegenüber dieser Behandlung therapieresistent ist, empfehlen die Leitlinien bei therapieresistenten Patienten unter Behandlung mit der Standarddosis eine bis zu vierfache Erhöhung der Dosis. Wenn die Patienten auch auf eine Behandlung mit der vierfachen Antihistaminika-Dosis nicht ansprechen, wird in den Leitlinien empfohlen, auf die Behandlung mit Omalizumab umzusteigen und Antihistaminika der zweiten Generation mit Omalizumab zu kombinieren und die Behandlung mit Omalizumab mindestens 4 Monate fortzusetzen, bevor entschieden wird, dass Omalizumab keine Wirkung zeigt. Und die dritte Option ist die immunsuppressive Behandlung mit Cyclosporin. In den Leitlinien wird außerdem eine kurzfristige Anwendung von systemischen Steroiden bei Exazerbationen über einen Zeitraum von maximal 10 Tagen empfohlen. Und hier sehen Sie die Leitlinien der American Academy of [Allergy, Asthma, and Immunology]. Diese Leitlinien wurden 2014 veröffentlicht. Hier möchte ich anmerken, dass Omalizumab 2014 neu für die Behandlung der chronischen spontanen Urtikaria in Verkehr gebracht wurde. Als diese Leitlinien verfasst wurden, lagen also noch nicht genügend Erfahrungen in Bezug auf die Behandlung mit Omalizumab vor. Wie die europäischen

EIN NEUANFANG BEI CHRONISCHER URTIKARIA: Möglichkeiten zur Verbesserung der Patientenergebnisse mit modernen diagnostischen Prinzipien und innovativen Behandlungen zeichnen sich ab

Deckung eines unerfüllten Bedarfs bei der Behandlung von chronischer Urtikaria: Wie könnten neue und sich abzeichnende Ansätze den aktuellen Standard ergänzen?

		<p>Leitlinien empfehlen auch die Leitlinien der American Academy of Allergy Immunology, mit H₁-Antihistaminika der zweiten Generation zu beginnen und dann die Dosis desselben Antihistaminikums der zweiten Generation auf das Vierfache zu erhöhen. Diese Leitlinie sieht jedoch als zweiten Schritt andere Optionen vor, wie das Hinzufügen eines weiteren Antihistaminikums der zweiten Generation, das Hinzufügen von H₂-Antagonisten, das Hinzufügen von Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten und sogar Antihistaminika der ersten Generation, die vor dem Zubettgehen eingenommen werden. An dieser Stelle möchte ich anmerken, dass die europäischen Leitlinien von der Verwendung von Antihistaminika der ersten Generation aufgrund ihrer sedierenden und anticholinergen Nebenwirkungen abraten. Und der dritte Behandlungsschritt in den amerikanischen Leitlinien sind diese Fortschritte bei starken Antihistaminika. Wenn bei diesen drei Schritten kein Ansprechen erfolgt, umfasst der letzte Schritt die Anwendung von Omalizumab, Ciclosporin, anderen entzündungshemmenden Mitteln und Immunsuppressiva.</p>
5	 <p>Treatment Guidelines for Urticaria</p> <p>British Guidelines</p> <p>2nd-generation H₁-antihistamine (licensed dose) 2nd-generation H₁-antihistamine (up to 4-fold the licensed dose, except mizolastine) Consider switching 2nd-generation H₁-antihistamine Montelukast, in addition to a 2nd-generation H₁-antihistamine Progress through first-line options every 2-4 weeks</p> <p>Consider IHRs/total IgE</p> <p>(in addition to a 2nd-generation H₁-antihistamine) Omalizumab or cyclosporine</p> <p>(in addition to a 2nd-generation H₁-antihistamine) 1st-generation H₁-antihistamine, H₂-antihistamine, azathioprine, dapsone, doxepin, hydroxychloroquine, IVIg, methotrexate, mycophenolate mofetil, NB UVB, sulfasalazine, tacrolimus, or tranexamsäure (the latter only for angioedema without eczema)</p> <p><small>BHRA: basophil histamine release assay; H₁: histamine type 1; H₂: histamine type 2; IgE: immunoglobulin E; IHR: intrahepatic immunoglobulin; NB-UVB: narrowband ultraviolet B Saloner RA, et al. Br J Dermatol. 2022;186:988-413</small></p>	<p>Die nächste Leitlinien, die ich erwähnen möchte, sind die britischen Leitlinien [der Association of Dermatologists]. Dabei handelt es sich ebenfalls um neue Leitlinien, die 2022 veröffentlicht wurden. Der erste Schritt umfasst also wieder H₁-Antihistaminika und eine Erhöhung der Dosis bis auf das Vierfache. Ausgenommen hiervon ist Mizolastin wegen seiner kardialen Nebenwirkungen. Die britischen Leitlinien nahmen in ihren ersten Behandlungsschritt einige andere Optionen auf, wie z. B. andere H₁-Antihistaminika und auch Montelukast. Und der zweite Schritt ist Omalizumab oder Ciclosporin. Sie fügten jedoch auch</p>

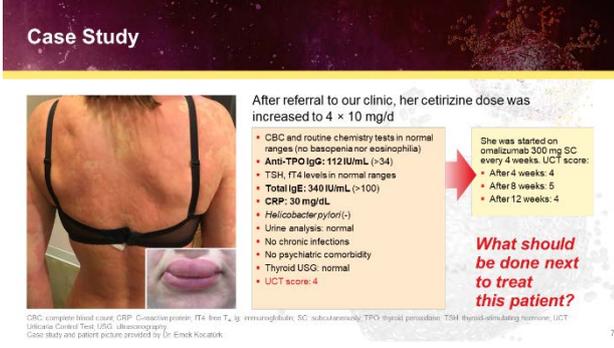
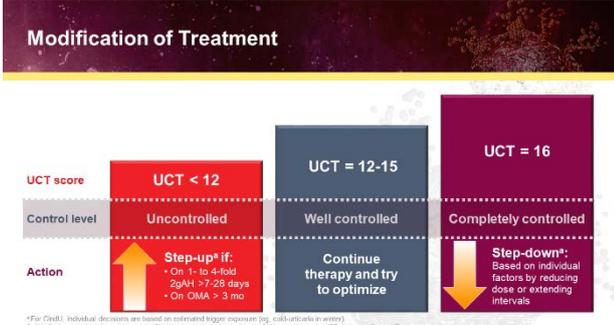
EIN NEUANFANG BEI CHRONISCHER URTIKARIA: Möglichkeiten zur Verbesserung der Patientenergebnisse mit modernen diagnostischen Prinzipien und innovativen Behandlungen zeichnen sich ab

Deckung eines unerfüllten Bedarfs bei der Behandlung von chronischer Urtikaria: Wie könnten neue und sich abzeichnende Ansätze den aktuellen Standard ergänzen?

		<p>die labortechnische Abklärung mithilfe des Basophilen-Histamin-Freisetzungstests oder des Gesamt-IgE-Spiegels hinzu, um zu einer Entscheidung über den Endotyp des Patienten zu gelangen oder das Ansprechen des Patienten auf den zweiten Behandlungsschritt vorherzusagen. Wir wissen bereits, dass Patienten mit positivem Ergebnis im Basophilen-Histamin-Freisetzungstest möglicherweise besser auf die Behandlung mit Ciclosporin ansprechen und Patienten mit niedrigen Gesamt-IgE-Spiegeln möglicherweise schlecht oder langsam auf die Behandlung mit Omalizumab ansprechen. Daher ist es gut, die Patientenprofile vor Beginn der Behandlung zu berücksichtigen. Auch die britischen Leitlinien berücksichtigen dies und empfehlen bei Patienten, die auf die Behandlung mit Omalizumab oder Ciclosporin nicht ansprechen, andere Behandlungen. Bemerkenswerterweise wurden diese Behandlungen aufgrund fehlender oder unzureichender Evidenz nicht in das Repertoire der Algorithmen der europäischen Leitlinien aufgenommen.</p>
6	<p>EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI 2021 Urticaria Guideline¹</p> <p>EAACI Guidelines</p> <p>Start with standard dose 2nd-generation H₁-AH If needed, increase 2nd-generation H₁-AH dose (up to 4x)</p> <p>Consider referral to specialist</p> <p>If inadequate control on high dose after 2-4 weeks or earlier, if symptoms are intolerable</p> <p>Add on to 2nd-generation H₁-AH: omalizumab If needed, increase dose and/or shorten interval</p> <p>Only for CU</p> <p>Up to 800 mg/2w</p> <p>If inadequate control within 6 months or earlier, if symptoms are intolerable</p> <p>Add on to 2nd-generation H₁-AH: ciclosporine</p> <p>Up to 5 mg/kg</p> <p>A short course of glucocorticosteroids may be considered in case of severe exacerbation</p> <p>Should be performed under the supervision of a specialist</p> <p><small>AH: antihistamine; APAAACI: Asia Pacific Association of Allergy, Asthma and Clinical Immunology; CU: chronic urticaria; EAACI: European Academy of Allergy and Clinical Immunology; EuroGuiDerm: European Guidelines for Allergic Disease Treatment; GA²LEN: Global Allergy and Asthma Guidelines; H₁-AH: histamine H₁-antagonist; ICP: Urticaria Diagnostic Instrument; JEP: Joint Efficacy and Prognosis Parameters; GA²LEN: Global Allergy and Asthma European Research; 1: Institute type 1; 2: Institute type 2; 3: Institute type 3; 4: Institute type 4; 5: Institute type 5; 6: Institute type 6.</small></p>	<p>Daher möchte ich eine Anmerkung zu den europäischen Leitlinien machen. Die europäischen Leitlinien empfehlen, die Behandlung mit Omalizumab mindestens 6 Monate fortzusetzen, bevor entschieden wird, dass Omalizumab nicht wirkt, und auch die Behandlung gemäß den Bedürfnissen des Patienten zu steuern. Wenn der Patient beispielsweise in der dritten Woche der Omalizumab-Injektionen symptomatisch wird, können wir die Behandlungsintervalle bei diesen Patienten verkürzen. Oder wenn der Patient teilweise auf die Omalizumab-Behandlung anspricht, können wir die Omalizumab-Dosis auf bis zu 1200 mg pro Monat erhöhen, aber es ist wichtig zu beachten, dass dies eine</p>

EIN NEUANFANG BEI CHRONISCHER URTIKARIA: Möglichkeiten zur Verbesserung der Patientenergebnisse mit modernen diagnostischen Prinzipien und innovativen Behandlungen zeichnen sich ab

Deckung eines unerfüllten Bedarfs bei der Behandlung von chronischer Urtikaria: Wie könnten neue und sich abzeichnende Ansätze den aktuellen Standard ergänzen?

		<p>zulassungsüberschreitende Behandlung ist.</p>
<p>7</p>		<p>Kommen wir also zurück zu unserer Fallstudie. Diese Patientin wurde erneut an unsere Klinik überwiesen und ihre Cetirizin-Dosis wurde auf das Vierfache erhöht und eine labortechnische Abklärung durchgeführt. Die labortechnische Abklärung zeigte, dass die Patientin höhere Anti-TPO-Spiegel und etwas höhere Gesamt-IgE-Spiegel aufwies. CRP war erhöht, jedoch hatte die Patientin keine Infektionen, keine psychiatrischen Komorbiditäten, ihr Schilddrüsen-Ultraschall war normal, und wir führten einen Urtikaria-Kontroll-Test durch, dessen Score bei 4 lag. Das bedeutet, dass die Krankheit der Patientin zum Zeitpunkt der Überweisung noch nicht unter Kontrolle war. Daher wurde bei dieser Patientin mit einer Omalizumab-Behandlung von 300 mg alle 4 Wochen begonnen. Und wir erwarteten höhere Scores bei Urtikaria-Kontroll-Tests, da ein Ergebnis bei einem Urtikaria-Kontroll-Test von mehr als 12 bedeutet, dass die Urtikaria unter Kontrolle ist. Aber bei dieser Patientin hatten wir auch nach drei Omalizumab-Injektionen immer noch einen Urtikaria-Kontroll-Testscore von 4. Was sollte also als Nächstes getan werden, um diese Patientin zu behandeln?</p>
<p>8</p>		<p>Daher empfehlen die europäischen Leitlinien den Ärzten, Behandlungen auf der Grundlage der UCT-Scores beizubehalten. Wenn der UCT-Score unter 12 liegt, bedeutet dies, dass die Erkrankung nicht unter Kontrolle ist, also müssen wir die Behandlung intensivieren. Wenn also der Patient eine Standarddosis Antihistaminika erhält, müssen wir die Dosis der Antihistaminika-Behandlung erhöhen, oder wenn der Patient eine Omalizumab-Behandlung erhält, müssen wir die Dosis der Omalizumab-Behandlung erhöhen. Wenn die UCT-</p>

EIN NEUANFANG BEI CHRONISCHER URTIKARIA: Möglichkeiten zur Verbesserung der Patientenergebnisse mit modernen diagnostischen Prinzipien und innovativen Behandlungen zeichnen sich ab

Deckung eines unerfüllten Bedarfs bei der Behandlung von chronischer Urtikaria: Wie könnten neue und sich abzeichnende Ansätze den aktuellen Standard ergänzen?

		<p>Scores zwischen 12 und 15 liegen, ist der Patient gut eingestellt und wir können die Behandlung fortsetzen und versuchen, unsere Behandlung zu optimieren. Und wenn der UCT-Score bei 16 liegt, bedeutet das, dass die Urtikaria vollständig unter Kontrolle ist und wir damit beginnen können, die Dosis der Behandlung zu reduzieren. Wenn also gerade die vierfache Antihistaminika-Dosis gegeben wird, können wir die Dosis auf die zweifache Antihistaminika-Dosis reduzieren oder wir können damit beginnen, die Omalizumab-Dosen zu verringern oder die Omalizumab-Intervalle zu erhöhen.</p>
<p>9</p>	<div data-bbox="336 1108 954 1451"> <p>Case Study</p>  <ul style="list-style-type: none"> • Omalizumab dose was increased to 450 mg for 1 month and afterwards to 600 mg/month^a <ul style="list-style-type: none"> —UCT score after 6 monthly injections: 8 • Continued systemic steroid injections on demand • Omalizumab was stopped and cyclosporine 4 mg/kg (220 mg) was started <ul style="list-style-type: none"> —UCT score after 2 weeks: 11 • Wants to stop because of adverse effects <p><small>^aDone per EAACI guidelines. ^bIFPP recommends PDR-approved doses of 150 or 300 mg. ^cEAACI: European Academy of Allergy and Clinical Immunology. ^dDOI: 10.1111/all.12143. ^eAdministrative. ^fIFPP: Joint Task Force on Medical Progress. ^gDOI: Urticaria Control Test. ^hZuberbier T, et al. Allergy. 2012;67:124-130. ⁱSpornstein JA, et al. J Allergy Clin Immunol. 2014;133:1215-1217.</small></p> </div>	<p>Wir erhöhten also bei dieser Patientin die Omalizumab-Dosis, zuerst auf 450 mg pro Monat, dann auf 600 mg. Und wir setzten die Injektion 6 Monate lang fort, und sie bekam insgesamt neun Omalizumab-Injektionen, aber ihr UCT-Score lag immer noch bei 8, und sie sagte, dass sie die Injektionen von systemischen Steroiden nach Bedarf fortsetzen würde. Daher wurde in diesem Fall Omalizumab abgesetzt und mit Ciclosporin 220 mg begonnen. Ihre Symptome zeigten eine Linderung, da der UCT-Score nach 2 Wochen auf 11 stieg. Die Patientin klagte jedoch über einige Nebenwirkungen und wollte die Behandlung aus Angst vor schwerwiegenden Nebenwirkungen abbrechen. An diesem Punkt versagen also die Leitlinien, weil wir keine anderen evidenzbasierten Behandlungsoptionen für diese Patientin haben. Also was</p>
<p>10</p>	<div data-bbox="336 1704 954 2051"> <p>Question</p> <p>What percentage of patients with chronic urticaria are unable to achieve satisfactory symptom relief with current treatments?</p> <p>A. 15% B. 30% C. 50% D. Uncertain</p> </div>	<p>tun wir jetzt? An dieser Stelle möchte ich Ihnen eine Frage stellen. Wie hoch ist Ihrer Meinung nach der Prozentsatz der Patienten mit chronischer Urtikaria, die mit den derzeitigen Behandlungen keine zufriedenstellende Linderung der Symptome erzielen können? A. 15 % B. 30 % C. 50 % D. Unsicher. Die Antwort lautet 30 %.</p>

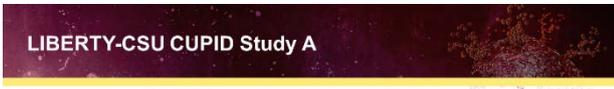
EIN NEUANFANG BEI CHRONISCHER URTIKARIA: Möglichkeiten zur Verbesserung der Patientenergebnisse mit modernen diagnostischen Prinzipien und innovativen Behandlungen zeichnen sich ab

Deckung eines unerfüllten Bedarfs bei der Behandlung von chronischer Urtikaria: Wie könnten neue und sich abzeichnende Ansätze den aktuellen Standard ergänzen?

<p>11</p>	<p>One in 3 Patients Still Are Not Under Control With Available Treatments</p> <p>UCT Groups</p> <p>% of CSU patients</p> <p>Baseline: n = 2104 (UCT < 12: 78.0%, UCT ≥ 12: 22.0%) Month 3: n = 1645 (UCT < 12: 61.3%, UCT ≥ 12: 38.7%) Month 12: n = 1254 (UCT < 12: 37.3%, UCT ≥ 12: 62.7%) Month 24: n = 936 (UCT < 12: 28.7%, UCT ≥ 12: 71.3%)</p> <p>Legend: UCT < 12 (Red), UCT ≥ 12 (Black)</p>	<p>Und dieses Ergebnis stammt aus der AWARE-Studie, die 2020 in Clinical and Experimental Allergy veröffentlicht wurde. In dieser AWARE-Studie wurden den Patienten Behandlungsoptionen gemäß den Leitlinien gegeben, aber nach 24 Monaten waren 28,7 % der Patienten immer noch nicht unter Kontrolle. Sie hatten einen UCT-Score von unter 12.</p>																											
<p>12</p>	<p>When Guideline Options Fail...</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Conventional Medications</th> <th>Biologicals</th> <th>Drugs Under Investigation</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dapsone</td> <td>Mepolizumab</td> <td>BTK inhibitors</td> </tr> <tr> <td>Hydroxychloroquine</td> <td>Reslizumab</td> <td>Barzoolimab (c-KIT inhibitor)</td> </tr> <tr> <td>Sulfasalazine</td> <td>Secukinumab</td> <td>Tezepelumab (anti-TSLP)</td> </tr> <tr> <td>Colchicine</td> <td>Rituximab</td> <td>Benralizumab (IL-5Rα blocker)</td> </tr> <tr> <td>Phototherapy (UVA, PUVA, NB-UVB)</td> <td>IVlg</td> <td>Dupilumab (anti-IL-4/13)</td> </tr> <tr> <td>Azathioprine</td> <td>TNF-alpha antagonists</td> <td>Lirentelimab (Siglec-8)</td> </tr> <tr> <td>Methotrexate</td> <td></td> <td>Mepolizumab (anti-IL-5)</td> </tr> <tr> <td>Mycophenolate mofetil</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Conventional Medications	Biologicals	Drugs Under Investigation	Dapsone	Mepolizumab	BTK inhibitors	Hydroxychloroquine	Reslizumab	Barzoolimab (c-KIT inhibitor)	Sulfasalazine	Secukinumab	Tezepelumab (anti-TSLP)	Colchicine	Rituximab	Benralizumab (IL-5Rα blocker)	Phototherapy (UVA, PUVA, NB-UVB)	IVlg	Dupilumab (anti-IL-4/13)	Azathioprine	TNF-alpha antagonists	Lirentelimab (Siglec-8)	Methotrexate		Mepolizumab (anti-IL-5)	Mycophenolate mofetil			<p>Was können wir also tun, wenn Leitlinienoptionen versagen? Wir scheinen viele Optionen zu haben, aber wenn wir uns den konventionellen Teil dieser Tabelle ansehen, haben wir viele entzündungshemmende und immunsuppressive Behandlungen, die schwerwiegende Nebenwirkungen haben und die auch eine engmaschige Laborüberwachung erfordern, die sich schwierig gestaltet. Wir haben also Dapson, Hydroxychloroquin, Phototherapie, Azathioprin, Methotrexat und Mycophenolatmofetil. Und wir haben einige Biologika, die Wirkungen in Fallserien gezeigt haben, und wir verfügen über Biologika, die derzeit erprobt werden.</p>
Conventional Medications	Biologicals	Drugs Under Investigation																											
Dapsone	Mepolizumab	BTK inhibitors																											
Hydroxychloroquine	Reslizumab	Barzoolimab (c-KIT inhibitor)																											
Sulfasalazine	Secukinumab	Tezepelumab (anti-TSLP)																											
Colchicine	Rituximab	Benralizumab (IL-5Rα blocker)																											
Phototherapy (UVA, PUVA, NB-UVB)	IVlg	Dupilumab (anti-IL-4/13)																											
Azathioprine	TNF-alpha antagonists	Lirentelimab (Siglec-8)																											
Methotrexate		Mepolizumab (anti-IL-5)																											
Mycophenolate mofetil																													
<p>13</p>	<p>Emerging Treatments for CU</p> <p>Legend:</p> <ul style="list-style-type: none"> Red: Molecules under clinical trial for CU Green: Molecules that could be future targets Blue: Molecules reported success in case series <p>Targeted molecules include: Dupilumab, Reslizumab, Secukinumab, Tezepelumab, Barzoolimab, Benralizumab, Dupilumab, Mepolizumab, Rituximab, IVlg, TNF-alpha antagonists, BTK inhibitors, and others.</p>	<p>Hier sehen wir also die Optionen auf der Erkrankungsmechanismus-Folie für Urtikaria. Rot gekennzeichnet sind die Moleküle, die sich in der klinischen Erprobung für chronische Urtikaria befinden. Wir sehen hier Dupilumab, hier BTK-Inhibitoren, hier Anti-IL-5s, hier c-KIT-Inhibitoren, hier Siglec-8 und hier monoklonale TSLP-Antikörper. Wir haben auch einige andere Moleküle, die sich in Fallserien als wirksam erwiesen haben, wie z. B. TNF-Alpha-Blocker, Secukinumab, IL-17-Blocker, und ein monoklonaler CD20-Antikörper, Rituximab, hat sich in Fallserien als wirksam erwiesen. Wir können zukünftig auch einige andere Ziele wie H4-Rezeptorblocker, C5a-Blocker, Natalizumab, monoklonale Alpha-4-Integrin-Antikörper oder MX2-Rezeptorblocker haben, die in Zukunft</p>																											

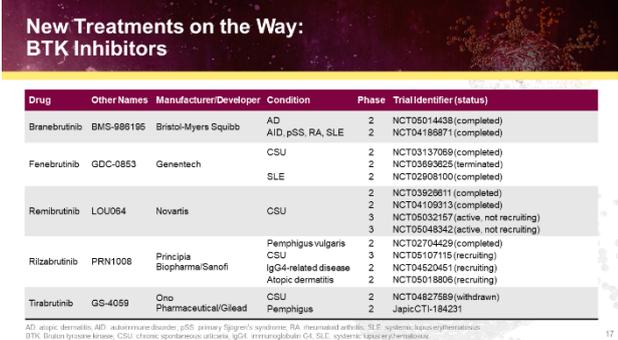
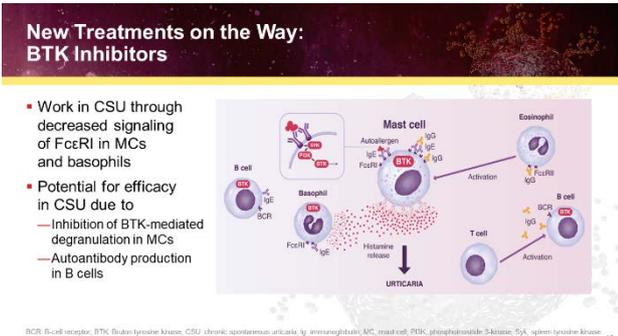
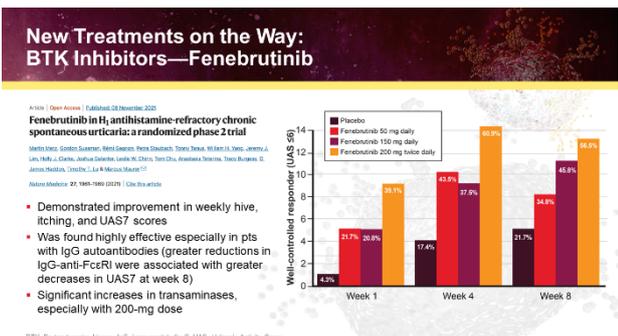
EIN NEUANFANG BEI CHRONISCHER URTIKARIA: Möglichkeiten zur Verbesserung der Patientenergebnisse mit modernen diagnostischen Prinzipien und innovativen Behandlungen zeichnen sich ab

Deckung eines unerfüllten Bedarfs bei der Behandlung von chronischer Urtikaria: Wie könnten neue und sich abzeichnende Ansätze den aktuellen Standard ergänzen?

		Optionen darstellen können. Befassen wir uns nun also mit den Behandlungen, die																																																																																				
14	 <p>Dupilumab as a Novel Therapy for Difficult-to-Treat Chronic Spontaneous Urticaria</p> <p>Characteristics of all 6 patients who responded favorably to dupilumab for refractory CSU*</p> <table border="1" data-bbox="359 616 933 795"> <thead> <tr> <th>Patient No.</th> <th>Age (y)</th> <th>Sex</th> <th>Duration of illness (y)</th> <th>Medical history</th> <th>Concomitant Medications</th> <th>Dupilumab 300 mg monthly (no. of injections)</th> <th>Dupilumab 400 mg monthly (no. of injections)</th> <th>Hesitant (IAS)</th> <th>UAS at 3 mo (Prey, Postdup)</th> <th>IGA Score (if AD) Present</th> <th>IGA Score (if AD) of AD</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>18</td> <td>Male</td> <td>2</td> <td>JA, AD</td> <td>Ketotifen 2 mg po TID, gabapentin 300 mg po TID, montelukast 10 mg po daily, cetirizine 10 mg po BID, doxycycline 50 mg po daily</td> <td>6</td> <td>4</td> <td>31</td> <td>Not done</td> <td>1</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>40</td> <td>Female</td> <td>4</td> <td>AD, autoimmune hypothyroid</td> <td>Ketotifen 2 mg po BID, desonase 100 mg po daily, rupatadine 40 mg po daily, protopic 0.1% ointment BID</td> <td>6</td> <td>3</td> <td>36-42</td> <td>Not done but reports no urticaria</td> <td>3</td> <td>30</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>50</td> <td>Female</td> <td>12</td> <td>AD</td> <td>Cetirizine 40 mg po daily, protopic ointment 0.1% BID</td> <td>4</td> <td>2</td> <td>37</td> <td>0</td> <td>4</td> <td>70</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>28</td> <td>Male</td> <td>3</td> <td>AD</td> <td>Cetirizine 40 mg po daily, protopic ointment 0.1% BID</td> <td>6</td> <td>6</td> <td>42</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>30</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>31</td> <td>Female</td> <td>8</td> <td>AD, severe asthma</td> <td>Rupatadine 40 mg po daily, protopic ointment 0.1% BID</td> <td>38</td> <td>0</td> <td>Not done</td> <td>Not done but reports no further urticaria</td> <td>3</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>50</td> <td>Male</td> <td>7</td> <td>AD, severe asthma</td> <td>Rupatadine 40 mg po daily, protopic ointment 0.1% BID, desonase ointment BID</td> <td>12</td> <td>0</td> <td>38</td> <td>3</td> <td>2</td> <td>20</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>*Follow-up periods vary (not shown). *Therapies include case presented. AD, atopic dermatitis; BID, twice daily; BSA, body surface area; CSU, chronic spontaneous urticaria; IAS, investigator global assessment; JA, juvenile idiopathic arthritis; po, per os (by mouth); TID, 3 times daily; UAS, Urticaria Activity Score. Lee JK, Simpson RS. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019;7:1559-1561.e1</small></p>	Patient No.	Age (y)	Sex	Duration of illness (y)	Medical history	Concomitant Medications	Dupilumab 300 mg monthly (no. of injections)	Dupilumab 400 mg monthly (no. of injections)	Hesitant (IAS)	UAS at 3 mo (Prey, Postdup)	IGA Score (if AD) Present	IGA Score (if AD) of AD	1	18	Male	2	JA, AD	Ketotifen 2 mg po TID, gabapentin 300 mg po TID, montelukast 10 mg po daily, cetirizine 10 mg po BID, doxycycline 50 mg po daily	6	4	31	Not done	1	5	2	40	Female	4	AD, autoimmune hypothyroid	Ketotifen 2 mg po BID, desonase 100 mg po daily, rupatadine 40 mg po daily, protopic 0.1% ointment BID	6	3	36-42	Not done but reports no urticaria	3	30	3	50	Female	12	AD	Cetirizine 40 mg po daily, protopic ointment 0.1% BID	4	2	37	0	4	70	4	28	Male	3	AD	Cetirizine 40 mg po daily, protopic ointment 0.1% BID	6	6	42	2	2	30	5	31	Female	8	AD, severe asthma	Rupatadine 40 mg po daily, protopic ointment 0.1% BID	38	0	Not done	Not done but reports no further urticaria	3	20	6	50	Male	7	AD, severe asthma	Rupatadine 40 mg po daily, protopic ointment 0.1% BID, desonase ointment BID	12	0	38	3	2	20	für chronische Urtikaria erprobt werden. Dupilumab ist ein IL-4-Blocker, und es gab zunehmend Berichte über Patienten mit chronischer Urtikaria, viele Subtypen von chronischer Urtikaria, die gut auf die Behandlung mit Dupilumab ansprachen; einer dieser Berichte wurde von Lee JK im JACI Practice Journal vorgestellt. Sie stellten 6 Fälle von Patienten vor, die sowohl atopische Dermatitis als auch chronische spontane Urtikaria hatten. Diese Patienten sprachen nicht auf die Behandlung mit Omalizumab an, aber gut auf die Behandlung mit Dupilumab.
Patient No.	Age (y)	Sex	Duration of illness (y)	Medical history	Concomitant Medications	Dupilumab 300 mg monthly (no. of injections)	Dupilumab 400 mg monthly (no. of injections)	Hesitant (IAS)	UAS at 3 mo (Prey, Postdup)	IGA Score (if AD) Present	IGA Score (if AD) of AD																																																																											
1	18	Male	2	JA, AD	Ketotifen 2 mg po TID, gabapentin 300 mg po TID, montelukast 10 mg po daily, cetirizine 10 mg po BID, doxycycline 50 mg po daily	6	4	31	Not done	1	5																																																																											
2	40	Female	4	AD, autoimmune hypothyroid	Ketotifen 2 mg po BID, desonase 100 mg po daily, rupatadine 40 mg po daily, protopic 0.1% ointment BID	6	3	36-42	Not done but reports no urticaria	3	30																																																																											
3	50	Female	12	AD	Cetirizine 40 mg po daily, protopic ointment 0.1% BID	4	2	37	0	4	70																																																																											
4	28	Male	3	AD	Cetirizine 40 mg po daily, protopic ointment 0.1% BID	6	6	42	2	2	30																																																																											
5	31	Female	8	AD, severe asthma	Rupatadine 40 mg po daily, protopic ointment 0.1% BID	38	0	Not done	Not done but reports no further urticaria	3	20																																																																											
6	50	Male	7	AD, severe asthma	Rupatadine 40 mg po daily, protopic ointment 0.1% BID, desonase ointment BID	12	0	38	3	2	20																																																																											
15	 <p>Dupilumab and Urticaria: CUPID Study Program</p> <table border="1" data-bbox="359 1052 933 1288"> <thead> <tr> <th>Status</th> <th>Study Title</th> <th>Phase/Study Name</th> <th>Condition</th> <th>Interventions</th> <th>Trial Identifier</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Active, not recruiting</td> <td>Cholinergic Urticaria – Efficacy of Dupilumab</td> <td>Phase 2/CHEU</td> <td>Cholinergic urticaria</td> <td>Dupilumab Placebo</td> <td>NCT03749148</td> </tr> <tr> <td>Active, not recruiting</td> <td>Dupilumab for the Treatment of Chronic Inducible Cold Urticaria in Patients Who Remain Symptomatic Despite the Use of H1-antihistamine</td> <td>Phase 3/LIBERTY-CINDU/CU/ADS</td> <td>Cold urticaria</td> <td>Dupilumab + non-sedating H1-antihistamine Placebo + non-sedating H1-antihistamine</td> <td>NCT04681729</td> </tr> <tr> <td>Complete</td> <td>Dupilumab in Chronic Spontaneous Urticaria</td> <td>Phase 2/LIBERTY-CSU</td> <td>Chronic spontaneous urticaria Recurrent angioedema</td> <td>Dupilumab Placebo</td> <td>NCT03749135</td> </tr> <tr> <td>Active, not recruiting</td> <td>Dupilumab for the Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria in Patients Who Remain Symptomatic Despite the Use of H1 Antihistamine and Who Are Non- or Incomplete Responders to Omalizumab</td> <td>Phase 3/LIBERTY-CSU CUPID</td> <td>Chronic spontaneous urticaria</td> <td>Dupilumab + non-sedating H1-antihistamine Placebo + non-sedating H1-antihistamine</td> <td>NCT04180488</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>H1, histamine type 1</small></p>	Status	Study Title	Phase/Study Name	Condition	Interventions	Trial Identifier	Active, not recruiting	Cholinergic Urticaria – Efficacy of Dupilumab	Phase 2/CHEU	Cholinergic urticaria	Dupilumab Placebo	NCT03749148	Active, not recruiting	Dupilumab for the Treatment of Chronic Inducible Cold Urticaria in Patients Who Remain Symptomatic Despite the Use of H1-antihistamine	Phase 3/LIBERTY-CINDU/CU/ADS	Cold urticaria	Dupilumab + non-sedating H1-antihistamine Placebo + non-sedating H1-antihistamine	NCT04681729	Complete	Dupilumab in Chronic Spontaneous Urticaria	Phase 2/LIBERTY-CSU	Chronic spontaneous urticaria Recurrent angioedema	Dupilumab Placebo	NCT03749135	Active, not recruiting	Dupilumab for the Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria in Patients Who Remain Symptomatic Despite the Use of H1 Antihistamine and Who Are Non- or Incomplete Responders to Omalizumab	Phase 3/LIBERTY-CSU CUPID	Chronic spontaneous urticaria	Dupilumab + non-sedating H1-antihistamine Placebo + non-sedating H1-antihistamine	NCT04180488	Dupilumab wird für chronische Urtikaria untersucht, sowohl für chronische spontane Urtikaria als auch für Kälteurtikaria und cholinergische Urtikaria.																																																						
Status	Study Title	Phase/Study Name	Condition	Interventions	Trial Identifier																																																																																	
Active, not recruiting	Cholinergic Urticaria – Efficacy of Dupilumab	Phase 2/CHEU	Cholinergic urticaria	Dupilumab Placebo	NCT03749148																																																																																	
Active, not recruiting	Dupilumab for the Treatment of Chronic Inducible Cold Urticaria in Patients Who Remain Symptomatic Despite the Use of H1-antihistamine	Phase 3/LIBERTY-CINDU/CU/ADS	Cold urticaria	Dupilumab + non-sedating H1-antihistamine Placebo + non-sedating H1-antihistamine	NCT04681729																																																																																	
Complete	Dupilumab in Chronic Spontaneous Urticaria	Phase 2/LIBERTY-CSU	Chronic spontaneous urticaria Recurrent angioedema	Dupilumab Placebo	NCT03749135																																																																																	
Active, not recruiting	Dupilumab for the Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria in Patients Who Remain Symptomatic Despite the Use of H1 Antihistamine and Who Are Non- or Incomplete Responders to Omalizumab	Phase 3/LIBERTY-CSU CUPID	Chronic spontaneous urticaria	Dupilumab + non-sedating H1-antihistamine Placebo + non-sedating H1-antihistamine	NCT04180488																																																																																	
16	 <p>LIBERTY-CSU CUPID Study A</p> <table border="1" data-bbox="359 1612 933 1803"> <tbody> <tr> <td>Patient Population</td> <td>• 138 patients, age 18 years with CSU who remained symptomatic despite treatment with antihistamines</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Efficacy: Itch Severity</td> <td>• 63% reduction with dupilumab vs 35% with placebo • 10.24-point reduction with dupilumab vs 6.01-point reduction with placebo (p < .001)</td> <td>Primary endpoint US</td> </tr> <tr> <td>Efficacy: Urticaria Activity</td> <td>• 65% reduction with dupilumab vs 37% with placebo • 20.53-point reduction with dupilumab vs 12.00-point reduction with placebo (p < .001)</td> <td>Primary endpoint EU</td> </tr> <tr> <td>Safety</td> <td>• TEAE rates were comparable between the dupilumab and placebo groups (50% dupilumab, 53.8% placebo) • Most common TEAE were injection site reactions (11.4% dupilumab, 13.2% placebo) • Conjunctivitis: (0 dupilumab, 1.5% placebo) • Serious TEAEs: (2.9% dupilumab, 7.4% placebo)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Patients who added dupilumab to standard-of-care antihistamines experienced almost double the reduction in itch and urticaria activity compared to standard of care alone; improvement continued for 24 weeks, and the combination was well tolerated.</p> <p><small>CSU, chronic spontaneous urticaria; TEAE, treatment-emergent adverse event Mason M, et al. N Engl J Med. 2020</small></p>	Patient Population	• 138 patients, age 18 years with CSU who remained symptomatic despite treatment with antihistamines		Efficacy: Itch Severity	• 63% reduction with dupilumab vs 35% with placebo • 10.24-point reduction with dupilumab vs 6.01-point reduction with placebo (p < .001)	Primary endpoint US	Efficacy: Urticaria Activity	• 65% reduction with dupilumab vs 37% with placebo • 20.53-point reduction with dupilumab vs 12.00-point reduction with placebo (p < .001)	Primary endpoint EU	Safety	• TEAE rates were comparable between the dupilumab and placebo groups (50% dupilumab, 53.8% placebo) • Most common TEAE were injection site reactions (11.4% dupilumab, 13.2% placebo) • Conjunctivitis: (0 dupilumab, 1.5% placebo) • Serious TEAEs: (2.9% dupilumab, 7.4% placebo)		In die LIBERTY-CSU CUPID Studie A wurden 138 Patienten im Alter von über 6 Jahren in die Studie eingeschlossen. Am Ende der Studie war die Schwere des Juckreizes bei Patienten, die mit Dupilumab behandelt wurden, um 63 % reduziert, gegenüber 35 % der Patienten, die mit Placebo behandelt wurden. Die Urtikaria-Aktivität verringerte sich um 65 % bei Patienten, die mit Dupilumab behandelt wurden, im Vergleich zu 37 %, die mit Placebo behandelt wurden. Wie wir bereits wissen, wird Dupilumab seit Jahren zur Behandlung von Neurodermitis-Patienten eingesetzt und ist ein sicheres Medikament. Gleichzeitig waren die Raten von Nebenwirkungen mit Placebo vergleichbar, und die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Reaktionen an der Injektionsstelle. Es																																																																								
Patient Population	• 138 patients, age 18 years with CSU who remained symptomatic despite treatment with antihistamines																																																																																					
Efficacy: Itch Severity	• 63% reduction with dupilumab vs 35% with placebo • 10.24-point reduction with dupilumab vs 6.01-point reduction with placebo (p < .001)	Primary endpoint US																																																																																				
Efficacy: Urticaria Activity	• 65% reduction with dupilumab vs 37% with placebo • 20.53-point reduction with dupilumab vs 12.00-point reduction with placebo (p < .001)	Primary endpoint EU																																																																																				
Safety	• TEAE rates were comparable between the dupilumab and placebo groups (50% dupilumab, 53.8% placebo) • Most common TEAE were injection site reactions (11.4% dupilumab, 13.2% placebo) • Conjunctivitis: (0 dupilumab, 1.5% placebo) • Serious TEAEs: (2.9% dupilumab, 7.4% placebo)																																																																																					

EIN NEUANFANG BEI CHRONISCHER URTIKARIA: Möglichkeiten zur Verbesserung der Patientenergebnisse mit modernen diagnostischen Prinzipien und innovativen Behandlungen zeichnen sich ab

Deckung eines unerfüllten Bedarfs bei der Behandlung von chronischer Urtikaria: Wie könnten neue und sich abzeichnende Ansätze den aktuellen Standard ergänzen?

		<p>wurden keine Fälle von Bindehautentzündung beobachtet, und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten in der Placebogruppe sogar häufiger auf.</p>																																																																					
<p>17</p>	 <table border="1"> <thead> <tr> <th>Drug</th> <th>Other Names</th> <th>Manufacturer/Developer</th> <th>Condition</th> <th>Phase</th> <th>Trial Identifier (status)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Branebrutinib</td> <td rowspan="2">BMS-988195</td> <td rowspan="2">Bristol-Myers Squibb</td> <td>AD</td> <td>2</td> <td>NCT05014438 (completed)</td> </tr> <tr> <td>AID, pSS, RA, SLE</td> <td>2</td> <td>NCT04198871 (completed)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Fenebrutinib</td> <td rowspan="3">GDC-0853</td> <td rowspan="3">Genentech</td> <td>CSU</td> <td>2</td> <td>NCT03137069 (completed)</td> </tr> <tr> <td>SLE</td> <td>2</td> <td>NCT03693025 (terminated)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>2</td> <td>NCT02909100 (completed)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Remibrutinib</td> <td rowspan="3">LOU054</td> <td rowspan="3">Novartis</td> <td>CSU</td> <td>2</td> <td>NCT03952861 (completed)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>2</td> <td>NCT04109313 (completed)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>3</td> <td>NCT05032157 (active, not recruiting)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Rilzabrutinib</td> <td rowspan="2">PRN1008</td> <td rowspan="2">Principia Biopharma/Sanofi</td> <td>Pemphigus vulgaris</td> <td>2</td> <td>NCT02704429 (completed)</td> </tr> <tr> <td>CSU</td> <td>3</td> <td>NCT05107115 (recruiting)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Tirabrutinib</td> <td rowspan="2">GS-4059</td> <td rowspan="2">Choo Pharmaceutical/Gilead</td> <td>IgG4-related disease</td> <td>2</td> <td>NCT04520461 (recruiting)</td> </tr> <tr> <td>Atopic dermatitis</td> <td>2</td> <td>NCT05018806 (recruiting)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>CSU</td> <td>2</td> <td>NCT04827589 (withdrawn)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>Pemphigus</td> <td>2</td> <td>JapicCT1184231</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>AD, atopic dermatitis; AID, autoimmune disease; pSS, primary Sjögren's syndrome; RA, rheumatoid arthritis; SLE, systemic lupus erythematosus; BTK, Bruton tyrosine kinase; CSU, chronic spontaneous urticaria; IgG4, immunoglobulin G4; SLE, systemic lupus erythematosus.</small></p>	Drug	Other Names	Manufacturer/Developer	Condition	Phase	Trial Identifier (status)	Branebrutinib	BMS-988195	Bristol-Myers Squibb	AD	2	NCT05014438 (completed)	AID, pSS, RA, SLE	2	NCT04198871 (completed)	Fenebrutinib	GDC-0853	Genentech	CSU	2	NCT03137069 (completed)	SLE	2	NCT03693025 (terminated)		2	NCT02909100 (completed)	Remibrutinib	LOU054	Novartis	CSU	2	NCT03952861 (completed)		2	NCT04109313 (completed)		3	NCT05032157 (active, not recruiting)	Rilzabrutinib	PRN1008	Principia Biopharma/Sanofi	Pemphigus vulgaris	2	NCT02704429 (completed)	CSU	3	NCT05107115 (recruiting)	Tirabrutinib	GS-4059	Choo Pharmaceutical/Gilead	IgG4-related disease	2	NCT04520461 (recruiting)	Atopic dermatitis	2	NCT05018806 (recruiting)				CSU	2	NCT04827589 (withdrawn)				Pemphigus	2	JapicCT1184231	<p>Eine weitere Behandlungsmöglichkeit sind BTK-Hemmer. BTK-Hemmer – die Bruton-Kinase-Inhibitoren – haben in den letzten Jahren viel Aufmerksamkeit bei der Behandlung von Autoimmunerkrankungen erlangt. Eine dieser Erkrankungen ist die chronische spontane Urtikaria. Derzeit</p>
Drug	Other Names	Manufacturer/Developer	Condition	Phase	Trial Identifier (status)																																																																		
Branebrutinib	BMS-988195	Bristol-Myers Squibb	AD	2	NCT05014438 (completed)																																																																		
			AID, pSS, RA, SLE	2	NCT04198871 (completed)																																																																		
Fenebrutinib	GDC-0853	Genentech	CSU	2	NCT03137069 (completed)																																																																		
			SLE	2	NCT03693025 (terminated)																																																																		
				2	NCT02909100 (completed)																																																																		
Remibrutinib	LOU054	Novartis	CSU	2	NCT03952861 (completed)																																																																		
				2	NCT04109313 (completed)																																																																		
				3	NCT05032157 (active, not recruiting)																																																																		
Rilzabrutinib	PRN1008	Principia Biopharma/Sanofi	Pemphigus vulgaris	2	NCT02704429 (completed)																																																																		
			CSU	3	NCT05107115 (recruiting)																																																																		
Tirabrutinib	GS-4059	Choo Pharmaceutical/Gilead	IgG4-related disease	2	NCT04520461 (recruiting)																																																																		
			Atopic dermatitis	2	NCT05018806 (recruiting)																																																																		
			CSU	2	NCT04827589 (withdrawn)																																																																		
			Pemphigus	2	JapicCT1184231																																																																		
<p>18</p>	 <ul style="list-style-type: none"> Work in CSU through decreased signaling of FcεRI in MCs and basophils Potential for efficacy in CSU due to <ul style="list-style-type: none"> Inhibition of BTK-mediated degranulation in MCs Autoantibody production in B cells <p><small>BCR, B-cell receptor; BTK, Bruton tyrosine kinase; CSU, chronic spontaneous urticaria; Ig, immunoglobulin; MC, mast cell; PDC, plasmacytoid dendritic cell; S-Hist, S-histamine; Syt, spleen tyrosine kinase; Mendes-Bastos P, et al. Allergy. 2022;77:2355-2368.</small></p>	<p>laufen Studien mit BTK-Inhibitoren. Was machen BTK-Hemmer? BTK ist ein Signalmolekül, das in Mastzellen, Basophilen und B-Zellen vorkommt. Es hilft bei der Signaltransduktion. Auf diesem Weg, mit der Signalverbindung, findet eine Degranulation von Mastzellen und Basophilen statt. Wenn BTK wirkt, sind B-Zellen in der Lage, Immunglobuline zu produzieren. Wenn es blockiert ist, werden Mastzellen und Basophile nicht aktiviert und setzen keine Mediatoren frei, und B-Zellen produzieren keine Immunglobuline. Hier ist also ein doppelter Wirkungsmechanismus für chronische spontane Urtikaria zu beobachten. Es werden sowohl die Produktion von Immunglobulinen als auch die Degranulation von Mastzellen und Basophilen gehemmt.</p>																																																																					
<p>19</p>	 <p>Fenebrutinib in H₁ antihistamine-refractory chronic spontaneous urticaria: a randomized phase 2 trial</p> <ul style="list-style-type: none"> Demonstrated improvement in weekly hive, itching, and UAS7 scores Was found highly effective especially in pts with IgG autoantibodies (greater reductions in IgG-anti-FcεRI were associated with greater decreases in UAS7 at week 8) Significant increases in transaminases, especially with 200-mg dose <p><small>BTK, Bruton tyrosine kinase; IgG, immunoglobulin G; UAS7, Urticaria Activity Score-7; Metz M, et al. Nat Med. 2021;27:1981-1986.</small></p>	<p>Der erste BTK-Hemmer, der bei chronisch spontaner Urtikaria untersucht wurde, war Fenebrutinib. Fenebrutinib zeigte in der Phase-II-Studie eine Verbesserung des wöchentlich gemessenen Nesselsuchtbedingten Juckreizes und der UAS7-Scores, und erwies sich insbesondere bei Patienten mit IgG-Autoantikörpern als hochwirksam. Diese Patienten haben die autoimmune chronische spontane Urtikaria vom Typ 2B. Eine stärkere Reduktion des IgG-Anti-Fc-</p>																																																																					

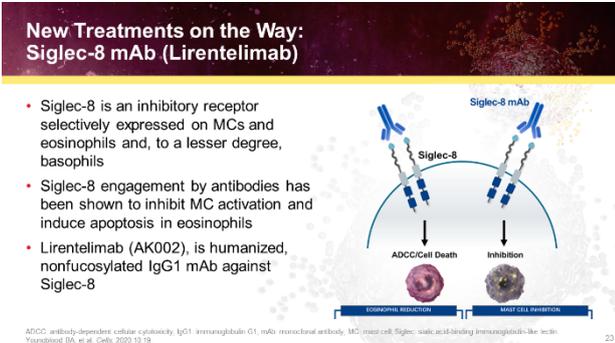
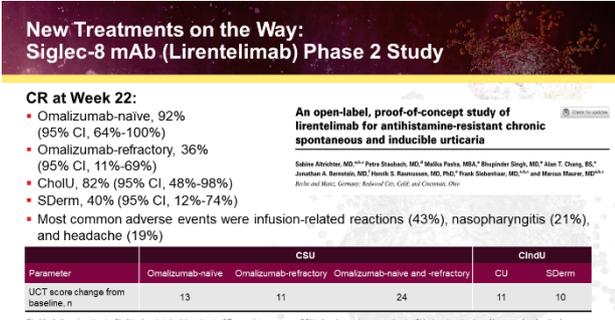
EIN NEUANFANG BEI CHRONISCHER URTIKARIA: Möglichkeiten zur Verbesserung der Patientenergebnisse mit modernen diagnostischen Prinzipien und innovativen Behandlungen zeichnen sich ab

Deckung eines unerfüllten Bedarfs bei der Behandlung von chronischer Urtikaria: Wie könnten neue und sich abzeichnende Ansätze den aktuellen Standard ergänzen?

		<p>Epsilon-Rezeptors 1 war mit einer starken Abnahme der UAS7-Scores assoziiert. Aber leider kam es vor allem bei der 200-mg-Dosis zu deutlichen Anstiegen der Transaminasen. Die Studien zu Fenebrutinib bei chronischer spontaner Urtikaria wurden nicht fortgesetzt; daher befindet es sich derzeit nicht in der Entwicklung.</p>																														
<p>20</p>	<p>New Treatments on the Way: BTK Inhibitors—Remibrutinib</p> <p>Shown efficacy and safety in phase 2 studies of CSU:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rapid improvement in UAS7 scores as early as at week 1 • 60% reached UAS7 = 0 • Most common adverse events were headache, nasopharyngitis, infections, and skin/subcutaneous tissue reactions <table border="1"> <thead> <tr> <th>Status</th> <th>Study Title</th> <th>Intervention(s)</th> <th>Phase</th> <th>Trial Identifier</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Available</td> <td>Global Managed Access Program Cohort for Remibrutinib in Adult Patients With Chronic Spontaneous Urticaria</td> <td>Remibrutinib</td> <td>HA</td> <td>NCT05119724</td> </tr> <tr> <td>Not yet recruiting</td> <td>An Extension Study of Long-term Efficacy, Safety and Tolerability of Remibrutinib in Chronic Spontaneous Urticaria Patients Who Completed Preceding Studies With Remibrutinib</td> <td>Remibrutinib (blinded) Placebo Remibrutinib (open label)</td> <td>3</td> <td>NCT05813001</td> </tr> <tr> <td>Active, not recruiting</td> <td>A Safety and Efficacy Study of Remibrutinib in the Treatment of CSU in Japanese Adults Inadequately Controlled by H1-antihistamines (RISCUJ)</td> <td>Remibrutinib</td> <td>3</td> <td>NCT05048342</td> </tr> <tr> <td>Active, not recruiting</td> <td>A Phase 3 Study of Efficacy and Safety of Remibrutinib in the Treatment of CSU in Adults Inadequately Controlled by H1-Antihistamines (RISCUJ 1)</td> <td>Remibrutinib (blinded) Placebo Remibrutinib (open label)</td> <td>3</td> <td>NCT05030311</td> </tr> <tr> <td>Active, not recruiting</td> <td>A Phase 3 Study of Efficacy and Safety of Remibrutinib in the Treatment of CSU in Adults Inadequately Controlled by H1-Antihistamines (RISCUJ 2)</td> <td>Remibrutinib (blinded) Placebo Remibrutinib (open label)</td> <td>3</td> <td>NCT05032157</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>BTK: Bruton tyrosine kinase; CSU: chronic spontaneous urticaria; H1: histamine type 1; UAS: Urticaria Activity Score; Arima K, et al. JACI 2022 Oral presentation; Maier M, GALEN UGAR2 2021 Oral presentation.</small></p>	Status	Study Title	Intervention(s)	Phase	Trial Identifier	Available	Global Managed Access Program Cohort for Remibrutinib in Adult Patients With Chronic Spontaneous Urticaria	Remibrutinib	HA	NCT05119724	Not yet recruiting	An Extension Study of Long-term Efficacy, Safety and Tolerability of Remibrutinib in Chronic Spontaneous Urticaria Patients Who Completed Preceding Studies With Remibrutinib	Remibrutinib (blinded) Placebo Remibrutinib (open label)	3	NCT05813001	Active, not recruiting	A Safety and Efficacy Study of Remibrutinib in the Treatment of CSU in Japanese Adults Inadequately Controlled by H1-antihistamines (RISCUJ)	Remibrutinib	3	NCT05048342	Active, not recruiting	A Phase 3 Study of Efficacy and Safety of Remibrutinib in the Treatment of CSU in Adults Inadequately Controlled by H1-Antihistamines (RISCUJ 1)	Remibrutinib (blinded) Placebo Remibrutinib (open label)	3	NCT05030311	Active, not recruiting	A Phase 3 Study of Efficacy and Safety of Remibrutinib in the Treatment of CSU in Adults Inadequately Controlled by H1-Antihistamines (RISCUJ 2)	Remibrutinib (blinded) Placebo Remibrutinib (open label)	3	NCT05032157	<p>Was sich jedoch in der Entwicklung befindet, ist Remibrutinib, und es laufen derzeit fünf Studien in späten Phasen für chronische spontane Urtikaria. In den Phase-II-Studien kam es bereits in Woche 1 zu einer raschen Verbesserung der UAS7-Scores. Und 60 % der Patienten erreichten einen UAS7-Score von Null, was eine wirklich gute Leistung ist. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Kopfschmerzen, Nasopharyngitis, Infektionen und Reaktionen des subkutanen Hautgewebes. Außerdem traten keine sehr schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf.</p>
Status	Study Title	Intervention(s)	Phase	Trial Identifier																												
Available	Global Managed Access Program Cohort for Remibrutinib in Adult Patients With Chronic Spontaneous Urticaria	Remibrutinib	HA	NCT05119724																												
Not yet recruiting	An Extension Study of Long-term Efficacy, Safety and Tolerability of Remibrutinib in Chronic Spontaneous Urticaria Patients Who Completed Preceding Studies With Remibrutinib	Remibrutinib (blinded) Placebo Remibrutinib (open label)	3	NCT05813001																												
Active, not recruiting	A Safety and Efficacy Study of Remibrutinib in the Treatment of CSU in Japanese Adults Inadequately Controlled by H1-antihistamines (RISCUJ)	Remibrutinib	3	NCT05048342																												
Active, not recruiting	A Phase 3 Study of Efficacy and Safety of Remibrutinib in the Treatment of CSU in Adults Inadequately Controlled by H1-Antihistamines (RISCUJ 1)	Remibrutinib (blinded) Placebo Remibrutinib (open label)	3	NCT05030311																												
Active, not recruiting	A Phase 3 Study of Efficacy and Safety of Remibrutinib in the Treatment of CSU in Adults Inadequately Controlled by H1-Antihistamines (RISCUJ 2)	Remibrutinib (blinded) Placebo Remibrutinib (open label)	3	NCT05032157																												
<p>21</p>	<p>New Treatments on the Way: Tezepelumab—Anti-TSLP Human mAb</p> <ul style="list-style-type: none"> • MCs express TSLP receptors • TSLP is markedly upregulated in the wheals of patients with CSU • Tezepelumab is efficacious for the treatment of patients with asthma <ul style="list-style-type: none"> —Decreases blood eosinophil counts and total serum IgE levels —Most common AEs associated with tezepelumab in asthma studies were pharyngitis, arthralgia, and back pain <table border="1"> <thead> <tr> <th>Status</th> <th>Study Title</th> <th>Condition</th> <th>Interventions</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Active (not recruiting)</td> <td>Study to Evaluate Tezepelumab in Adults With Chronic Spontaneous Urticaria (INCEPTION)</td> <td>Chronic spontaneous urticaria</td> <td>Tezepelumab; Dose 1 Tezepelumab; Dose 2 Oral cromolyn Placebo</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>AE: adverse events; CSU: chronic spontaneous urticaria; IgE: immunoglobulin E; mAb: monoclonal antibody; MC: mast cell; TSLP: thymic stromal lymphopoietin; Maier M, et al. J Allergy Clin Immunol Pract 2021;9:1097-1076.</small></p>	Status	Study Title	Condition	Interventions	Active (not recruiting)	Study to Evaluate Tezepelumab in Adults With Chronic Spontaneous Urticaria (INCEPTION)	Chronic spontaneous urticaria	Tezepelumab; Dose 1 Tezepelumab; Dose 2 Oral cromolyn Placebo	<p>Eine weitere Behandlung, die sich in der Entwicklung befindet, ist Tezepelumab, ein humaner monoklonaler Anti-TSLP-Antikörper. TSLP ist in den Quaddeln von Patienten mit CSU deutlich hochreguliert. Daher ist dies der ursprüngliche Wirkungsmechanismus, anhand dessen festgestellt wird, ob das Arzneimittel bei Patienten mit CSU wirksam sein wird oder nicht. Er wird also klinisch erprobt, aber es wurden noch keine Ergebnisse veröffentlicht.</p>																						
Status	Study Title	Condition	Interventions																													
Active (not recruiting)	Study to Evaluate Tezepelumab in Adults With Chronic Spontaneous Urticaria (INCEPTION)	Chronic spontaneous urticaria	Tezepelumab; Dose 1 Tezepelumab; Dose 2 Oral cromolyn Placebo																													
<p>22</p>	<p>New Treatments on the Way: C-KIT Inhibitor (CDX-1059, Barzolvolimab)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 21 ColdU, 10 SD patients • Single IV infusion 3 mg/kg • Complete response by provocation testing: <ul style="list-style-type: none"> —100% of ColdU patients —80% of SD patients • Response sustained 77 days in ColdU, 57 days in SD • Marked depletion of skin mast cells and serum tryptase • Well tolerated: <ul style="list-style-type: none"> —Reversible hair color changes and taste disorders due to inhibition of KIT signaling in other cells <table border="1"> <thead> <tr> <th>Status</th> <th>Study Title</th> <th>Interventions</th> <th>Phase</th> <th>Trial Identifier</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Recruiting</td> <td>A Phase 2 Study of CDX-1059 in Patients With Chronic Spontaneous Urticaria</td> <td>Barzolvolimab Placebo</td> <td>2</td> <td>NCT05398265</td> </tr> <tr> <td>Recruiting</td> <td>A Study of CDX-1059 in Patients With Chronic Inducible Urticaria</td> <td>Barzolvolimab Placebo</td> <td>2</td> <td>NCT05402660</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>ColdU: cold inducible urticaria; Ig: immunoglobulin; IV: intravenous; MC: mast cell; MIP1002: MIP-related CCR1 family member 2; SCF: stem cell factor; SD: symptomatic dermatographism; Akiyoshi D, et al. Allergy 2022;77:2393-2403; Teshima-Matsui D, GALEN UGAR2 2021 Oral presentation.</small></p>	Status	Study Title	Interventions	Phase	Trial Identifier	Recruiting	A Phase 2 Study of CDX-1059 in Patients With Chronic Spontaneous Urticaria	Barzolvolimab Placebo	2	NCT05398265	Recruiting	A Study of CDX-1059 in Patients With Chronic Inducible Urticaria	Barzolvolimab Placebo	2	NCT05402660	<p>Und die andere Option ist die drastische Maßnahme einer Behandlung mit dem c-KIT-Hemmer Barzolvolimab, die in der Phase-Ib-Studie zu erheblichen Erfolgen bei Patienten mit induzierbarer Urtikaria führte. Diese Behandlung führt zu einer Mastzelldepletion und ist mit sehr guten Ergebnissen assoziiert. Die Studie umfasste 21 Patienten mit Kälteurtikaria und 10 Patienten mit symptomatischem Dermographismus. Diese Patienten erhielten einzelne</p>															
Status	Study Title	Interventions	Phase	Trial Identifier																												
Recruiting	A Phase 2 Study of CDX-1059 in Patients With Chronic Spontaneous Urticaria	Barzolvolimab Placebo	2	NCT05398265																												
Recruiting	A Study of CDX-1059 in Patients With Chronic Inducible Urticaria	Barzolvolimab Placebo	2	NCT05402660																												

EIN NEUANFANG BEI CHRONISCHER URTIKARIA: Möglichkeiten zur Verbesserung der Patientenergebnisse mit modernen diagnostischen Prinzipien und innovativen Behandlungen zeichnen sich ab

Deckung eines unerfüllten Bedarfs bei der Behandlung von chronischer Urtikaria: Wie könnten neue und sich abzeichnende Ansätze den aktuellen Standard ergänzen?

		<p>intravenöse Infusionen. Ein vollständiges Ansprechen durch Provokationstests wurde von 100 % der Patienten mit Kälteurtikaria und 90 % der Patienten mit symptomatischem Dermographismus berichtet. Das Ansprechen hielt bei Kälteurtikaria 77 Tage und bei Patienten mit symptomatischem Dermographismus 57 Tage an. Außerdem gab es bei diesen Patienten eine deutliche Depletion der Mastzellen der Haut und der Serumtryptase. Die Behandlung wurde gut vertragen. Allerdings kam es aufgrund der Hemmung der KIT-Signalgebung in anderen Zellen zu reversiblen Veränderungen der Haarfarbe und Störungen des Geschmacksempfindens. Derzeit läuft also die Phase-II-Erprobung von Barzolvolimab bei chronischer spontaner Urtikaria und auch chronischer induzierbarer</p>
<p>23</p>		<p>Urtikaria. Die andere Option ist das mastzellenhemmende Lirentelimab, ein monoklonaler Siglec-8-Antikörper. Siglec-8 ist ein inhibitorischer Rezeptor, der auf Mastzellen und auch auf Eosinophilen zu finden ist. Wenn also ein monoklonaler Antikörper auf Siglec-8 abzielt, werden Mastzellen und Eosinophile gehemmt und nicht aktiviert. Es gab</p>
<p>24</p>		<p>eine Phase-II-Studie zu Lirentelimab, die Omalizumab-naïve und auch Omalizumab-therapieresistente Patienten umfasste und die sowohl bei therapieresistenten Patienten als auch bei Patienten mit cholinergischer Urtikaria und symptomatischem Dermographismus eine deutliche Verbesserung zeigte. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren infusionsbedingte Reaktionen, Nasopharyngitis und Kopfschmerzen. Es ist also auch eine vielversprechende</p>

EIN NEUANFANG BEI CHRONISCHER URTIKARIA: Möglichkeiten zur Verbesserung der Patientenergebnisse mit modernen diagnostischen Prinzipien und innovativen Behandlungen zeichnen sich ab

Deckung eines unerfüllten Bedarfs bei der Behandlung von chronischer Urtikaria: Wie könnten neue und sich abzeichnende Ansätze den aktuellen Standard ergänzen?

25

Promising Treatments for CU: Summary

Target	Dupilumab	Remibrutinib	Barzolvolimab	Benralizumab	Liretelimab
Mechanism of action	Anti-IL-4/IL-13 monoclonal antibody	Oral selective covalent BTK inhibitor	Anti-KIT monoclonal antibody	Anti-IL-5 receptor antibody	Anti-Siglec-8 monoclonal antibody
Phase	3	3	2	2	2
Trial Identifier(s)	NCT05526521, NCT03749148, NCT04681729, NCT03749135, NCT04103489	NCT05170724, NCT05513001, NCT05048342, NCT05032157, NCT05030311, NCT05617431	NCT05308285, NCT05405680	NCT03183024, NCT04612725	NCT05528861
Study results	In a phase 3 trial in patients refractory to omalizumab, did not reach statistical significance in an interim analysis. Results from a phase 3 trial in biologic-naïve patients showed significantly reduced itch and hives compared to standard of care ¹	A rapid improvement in UAS7 was observed as early as at week 1 in phase 2b trial ²	Sustained and high efficacy in inducible urticaries in phase 1b study ³	Improvement in UAS7 and CUQoL scores in phase 4 study ⁴	Showed efficacy in all 3 forms of anti-IL-5-resistant CU in phase 2a trial ⁵

BTK: Bruton tyrosine kinase, CSU: chronic spontaneous urticaria, CU: chronic urticaria, CUQoL: Chronic Urticaria Quality of Life, IL: interleukin, R: receptor, Siglec: sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin, UAS7: Urticaria Activity Score 7.
1. Sandil Press Release, February 15, 2022. <https://www.sandil.com/press-media-room/press-releases/2022/02/15/05-20-00-2307206>; 2. Maurer M, et al. *Allergy Clin Immunol* 2022;149(7):AB512; 3. Maurer M, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2022;150(5):1488-1508.e7; 4. Tseloni-Mikaeli D, et al. *Allergy*. Published online December 3, 2022. doi:10.1111/all.15585; 5. Bernstein JA, et al. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1398-1407; 6. Maurer M, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;150(3):580-590.e7.

Behandlungsmöglichkeit. Zusammenfassend sind in dieser Tabelle die wichtigsten aufkommenden Behandlungen aufgeführt, und die erste ist Dupilumab, das sich in Phase III der Entwicklung befindet. In der Phase-III-Studie bei Omalizumab-therapieresistenten Patienten erreichte es keine klinische Signifikanz. In einer Zwischenanalyse zeigten die Ergebnisse der Phase-III-Studie bei Biologika-naiven Patienten jedoch einen signifikant reduzierten Juckreiz und Nesselausschlag im Vergleich zur Standarddosis von Antihistaminika. Und es gilt zu beachten, dass Remibrutinib ein BTK-Bruton-Kinase-Inhibitor und ein selektiver und kovalenter oraler Wirkstoff ist, der derzeit in klinischen Prüfungen der Phase III erprobt wird. Es zeigte in den klinischen Phase-IIb-Studien bereits in Woche 1 eine wiederholte Verbesserung des UAS7-Scores. Barzolvolimab ist ein monoklonaler Anti-KIT-Antikörper, der sich in Phase II der Erprobung befindet. Es zeigte in einer Phase-Ib-Studie eine anhaltende und hohe Wirksamkeit bei induzierbarer Urtikaria. Benralizumab ist ein Anti-IL-5-Rezeptor-Antikörper, der derzeit in klinischen Phase-II-Studien erprobt wird. Es zeigte in Phase-IV-Studien eine Verbesserung der UAS7- und der Lebensqualitäts-Scores bei chronischer Urtikaria. Lirnelimab ist ein monoklonaler Anti-Siglec-8-Antikörper, der sich in Phase II der Entwicklung befindet. In Phase-IIa-Studien zeigte er Wirksamkeit bei allen drei Formen von Antihistaminika-resistenter chronischer Urtikaria.

EIN NEUANFANG BEI CHRONISCHER URTIKARIA: Möglichkeiten zur Verbesserung der Patientenergebnisse mit modernen diagnostischen Prinzipien und innovativen Behandlungen zeichnen sich ab

Deckung eines unerfüllten Bedarfs bei der Behandlung von chronischer Urtikaria: Wie könnten neue und sich abzeichnende Ansätze den aktuellen Standard ergänzen?

26

Comprehensive Care in Context of Emerging Treatments

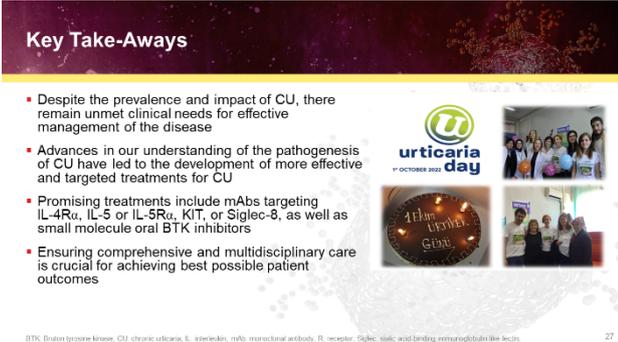
- Avoidance of triggering factors
- Offering clinical trial enrollment when appropriate
- Treatment of comorbidities^a
- Good communication skills and having enough time for patients!

^a Includes treatment of concomitant infections, inflammatory and autoimmune disease and management of psychiatric comorbidities. UCARE Network 2022. <https://go2em.ucare.com/>

Es ist also schön zu sehen, dass sich diese neuen Behandlungsmöglichkeiten abzeichnen, und wir freuen uns, diese Möglichkeiten nutzen zu können. Aber es gibt noch einige andere Faktoren, die wir bei der Behandlung unserer Patienten mit chronischer Urtikaria nicht vergessen sollten. Wir müssen mit diesen Patienten einige Diskussionen und Gespräche führen und nach den auslösenden Faktoren fragen, wie etwa einige Formen der induzierbaren Urtikaria. Wir müssen Fragen in Bezug auf kaltes oder warmes Wetter, Sport oder Druck oder symptomatischen Dermographismus (wie beim Streicheln der Haut) stellen. Wir müssen also nach induzierbarer Urtikaria und auch nach nichtsteroidalen Entzündungshemmern fragen – wenn sie zu Angioödem-Exazerbationen oder Urtikaria-Exazerbationen führen. Und auch Stress, Infektionen und auch Impfungen können bei unseren Patienten zu Exazerbationen führen. Daher müssen wir unsere Patienten zu diesen Themen informieren. Und wir müssen auch Komorbiditäten ermitteln; insbesondere Hashimoto-Thyreoiditis ist bei Patienten mit chronischer spontaner Urtikaria sehr häufig, also müssen wir uns dieses Faktors bewusst sein. Wir können die Anti-TPO-Spiegel überprüfen, und die Patienten können auch andere Autoimmunerkrankungen und auch psychiatrische Komorbiditäten haben. Bei einem Drittel der Patienten stellen wir Depressionen, Angstzustände, Panikattacken fest, also ist es wichtig, dies zu berücksichtigen. Und manchmal liegen auch chronische Infektionen oder chronische Entzündungen wie Gastritis oder Zahninfektionen vor. Dieser müssen wir uns bewusst sein und nach den Symptomen dieser Erkrankungen fragen und geeignete Behandlungen für diese Patienten anbieten. Und obwohl wir so viele Optionen in der Entwicklung

EIN NEUANFANG BEI CHRONISCHER URTIKARIA: Möglichkeiten zur Verbesserung der Patientenergebnisse mit modernen diagnostischen Prinzipien und innovativen Behandlungen zeichnen sich ab

Deckung eines unerfüllten Bedarfs bei der Behandlung von chronischer Urtikaria: Wie könnten neue und sich abzeichnende Ansätze den aktuellen Standard ergänzen?

		<p>haben, müssen wir gegebenenfalls natürlich auch Patienten zur Teilnahme an klinischen Studien einladen. Daher ist es auch wichtig, gute Kommunikationsfähigkeiten und genügend Zeit für Patienten zu haben, denn wenn wir mit den Patienten sprechen und uns Zeit für sie nehmen, dann bauen diese Patienten eine engere Beziehung zu uns auf und setzen die Behandlung bei uns fort, und es ergibt Sinn für diese Patienten, die von Ihnen verschriebene Behandlung zu befolgen.</p>
<p>27</p>	 <p>Key Take-Aways</p> <ul style="list-style-type: none"> Despite the prevalence and impact of CU, there remain unmet clinical needs for effective management of the disease Advances in our understanding of the pathogenesis of CU have led to the development of more effective and targeted treatments for CU Promising treatments include mAbs targeting IL-4Rα, IL-5 or IL-5Rα, KIT, or Siglec-8, as well as small molecule oral BTK inhibitors Ensuring comprehensive and multidisciplinary care is crucial for achieving best possible patient outcomes <p><small>BTK: Bruton tyrosine kinase; CU: chronic urticaria; IL: interleukin; mAb: monoclonal antibody; R: receptor; Siglec: sialic acid binding lectin; IgE: immunoglobulin E</small></p>	<p>Was sind also die wichtigsten Erkenntnisse meiner Präsentation? Wir haben gesehen, dass es immer noch Patienten gibt, die auf die verfügbare Behandlung nicht ansprechen. Es ist offensichtlich, dass wir einige neue Behandlungen brauchen, und durch Fortschritte in der Behandlung von Urtikaria haben wir neue Wege ermittelt, auf denen die Erkrankung entsteht. Wir machen also zunehmend Entdeckungen über Urtikaria. Zu den vielversprechendsten Behandlungen gehören monoklonale Antikörper gegen IL-4, IL-5, c-KIT, Siglec-8 sowie niedermolekulare orale BTK-Inhibitoren. Es ist jedoch entscheidend, eine umfassende und multidisziplinäre Versorgung zu gewährleisten um die bestmöglichen Patientenergebnisse bei der Behandlung der chronischen Urtikaria zu erzielen.</p>
<p>28</p>	 <p>Thank You!</p>	<p>Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.</p>