

Neurodermitis

Entwicklungsstufe 2 (S2)

Gültigkeitsdauer: 3 Jahre

Stand 8. April 2008

Leitliniengruppe:

Werfel Thomas	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (Wissenschaftliche Koordination und Redaktion)
Aberer Werner	Österreichische Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie
Augustin Matthias	Arbeitskreis Pharmaökonomie in der Dermatologie
Biedermann Tilo	Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung
Fölster-Holst Regina	Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Dermatologie in der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft
Friedrichs Frank	Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte
Gieler Uwe	Arbeitskreis Psycho-Dermatologie
Heratizadeh Annice	Wissenschaftliche Dokumentation und Redaktion
Kapp Alexander	Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie
Przybilla Bernhard	Sektion Dermatologie der DGAKI, Koordinierungsausschuss Allergologie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft
Rietschel Ernst	Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin
Schlaeger Martin	Berufsverband Deutscher Dermatologen
Schmid-Grendelmeier Peter	Schweizerische Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie, Schweizerische Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie
Sitters Helmut	AWMF (Moderation)
Staab Doris	Arbeitsgemeinschaft Neurodermitis-Schulung
Szczepanski Rüdiger	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin
Vieluf Dieter	Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Rehabilitation
Voigtman Ingrid	Deutscher Allergie- und Asthmabund e.V.
Worm Margitta	Deutsche Kontaktallergie-Gruppe, IVDK

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	2.8 Provokationsfaktoren	3.4.1 Antipruriginosa
	2.9 Krankheitskosten	3.4.2 Andere antientzündliche Externa
	2.10 Therapiemanagement, allgemeine Aspekte	3.5 Antimikrobielle und antiseptische Substanzen
2. Neurodermitis: Allgemeine Aspekte	2.11 Berufsdermatologische Aspekte	3.5.1 Externe und systemische Antibiotika
2.1 Definition und Klassifikation	2.12 Versorgungsstruktur	3.5.2 Antimikrobielle Kleidung
2.2 Epidemiologie (Bedarfsanalyse)	2.13 Therapieprinzipien bei Neurodermitis	3.6 Antihistaminika
2.3 Pathogenese und Genetik	2.14 Stufentherapie bei Neurodermitis	3.7 Mastzellstabilisatoren (Cromoglycinsäure) und Ketotifen
2.4 Erscheinungsbild		3.8 Spezifische Immuntherapie
2.5 Verlauf	3. Bewertungen einzelner Therapieverfahren zur medikamentösen Therapie der Neurodermitis	3.9 Orale Glukokortikosteroide
2.6 Komplikationen	3.1 Basistherapie	3.10 Ciclosporin
2.7 Diagnostik	3.2 Topische Therapie mit Glukokortikosteroiden	3.11 Azathioprin
2.7.1 Allgemeines	3.3 Topische Calcineurinantagonisten	3.12 Mycophenolat Mofetil (MMF)
2.7.2 Differenzialdiagnose	3.4. Anti-pruriginöse Externa und andere antientzündliche Externa	3.13 Methotrexat (MTX)
2.7.3 Objektivierung des Schweregrades		3.14 Interferone (IFN)
2.7.4 Allergiediagnostik		3.15 Monoklonale anti-IgE Antikörper

3.16 Laktobazillen

4. Phototherapie

5. Bewertung nichtmedikamentöser Verfahren

- 5.1 Neurodermitisschulung
- 5.2 Eliminationsdiäten

5.3 Essenzielle Fettsäuren

5.4 Hausstaubmilbenreduktion

5.5 Psychologische Behandlung

Anhang 1 Wirkstärkeklassifikation externer Glukokortikosteroide

Anhang 2 Aussortierte Verfahren

- 1. Topische Substanzen

2. Systemische Medikamente

3. Supplementierung von Vitaminen und Spurenelementen

4. Nichtmedikamentöse Verfahren

5. Komplementäre Therapieansätze

Literatur

1. Einleitung

Die vorliegende Leitlinie ersetzt die 2000 publizierte S1-Leitlinie zur Neurodermitis [Werfel et al. 2000]. Sie ist entsprechend den methodischen Vorgaben zur Entwicklung von Leitlinien für Diagnostik und Therapie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) erstellt worden und entspricht nach dem Dreistufenkonzept der AWMF einer S2-Leitlinie, ergänzt durch Empfehlungs- und Evidenzgrade (Tab. 1).

Aussagen der Leitlinie wurden mit Evidenzgraden (Tab. 1) und Empfehlungsklassen (Tab. 2) versehen, die an-

Empfehlungsklassen, die sich aus den Evidenzgraden ableiten	
Empfehlungsklasse	„Evidenz“grad
A	1a, 1b
B	2a-c, 3a, 3b,
C	4
D	(Expertenmeinung)

Tab. 2

hand von Metaanalysen, klinischen Studien und anderen wissenschaftlichen Untersuchungen ermittelt wurden. Der Konsens ist notwendig, um bei geringer vorhandener Evidenz Akzeptanz für eine Leitlinie zu erzeugen und die Verbreitung und Implementierung zu unterstützen. Als Konsensusverfahren wurde ein kombiniertes Verfahren aus nominalem Gruppenprozess und Delphitechnik eingesetzt, an dem autorisierte Vertreter der wissenschaftlichen Fachgesellschaften und Arbeitsgruppen der Berufsverbände und Selbsthilfegruppen teilnahmen.

Im Rahmen des Konsentierungsprozesses konnten in begründeten Fällen auch abweichende Empfehlungsklassen verabschiedet werden.

Ziele der Leitlinie

Das chronische Krankheitsbild der Neurodermitis und die fehlende Heilbarkeit durch spezifische Maßnahmen bedingen häufig die Anwendung von Therapieformen mit ungesicherter oder zweifelhafter Wirksamkeit. Allgemeines Ziel der Leitlinie ist es, Dermatologen und Pädiatern in der Praxis und Klinik

eine akzeptierte, evidenzbasierte Entscheidungshilfe für die Auswahl sowie Durchführung einer geeigneten und suffizienten Therapie für Patienten mit Neurodermitis zur Verfügung zu stellen. Die Verbesserung der Versorgung der Patienten soll durch Umsetzung der Empfehlung der Leitlinie und Optimierung der Kenntnisse der Ärzte bezüglich deren in der Studie nachgewiesenen Wirksamkeit ermöglicht werden. Eine gute Compliance ist oftmals verbunden mit einem für den Patienten gut vertretbaren Verhältnis von Nutzen zu Aufwand, Kosten und unerwünschten Wirkungen. Durch die individuelle Auswahl besonders effektiver Therapien, auch unter Berücksichtigung der in neuen Studien erfassten Quality-of-life-Parameter, soll für den Patienten ein besonders hoher Nutzen der Therapie sichergestellt werden. Durch die Hinweise zur Behandlung und Vermeidung von unerwünschten Wirkungen sollen diese vermieden bzw. reduziert und dadurch die Compliance zusätzlich gefördert werden. In einem Anhang sollen auch die vielen Methoden angesprochen werden, die auf Grund von fehlender oder nicht erwiesener Wirkung bzw. erwiesener oder möglicher Nebenwirkungen nicht, nicht mehr oder noch nicht eingesetzt werden können oder sollen.

Zielgruppe

Diese Leitlinie ist bestimmt für Fachärzte für Dermatologie, Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin und alle Arztgruppen, zu deren Tätigkeit die Therapie der Neurodermitis gehört. Sie soll auch den Betroffenen und Angehörigen

„Evidenz“grade	
[Oxford Centre for Evidence-based Medicine, May 2001, www.cebm.net]	
1a	Systematischer Review von randomisierten klinischen Studien (RCTs)
1b	Einzelne RCTs
1c	(Alle oder keiner)
2a	Systematischer Review von Kohortenstudien
2b	Einzelne Kohortenstudien und RCTs von geringerer Qualität
2c	(„Outcome“ research, ökologische Studien)
3a	Systematischer Review von Fall-Kontrollstudien
3b	Einzelne Fall-Kontroll-Studien
4	(Fall-Serien und) Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien von geringerer Qualität

Tab. 1

gesicherte Informationen zur Beurteilung von therapeutischen Interventionen geben.

Die Formalien werden gemäß DELBI (www.delbi.de) durchgeführt.

Methodik

Die Gliederung und Literatur-Suchstrategie der Therapieverfahren der Neurodermitis-Studien lehnt sich eng an die eines systematischen Übersichtsartikels aus 2000 [Hoare et al. 2000] und an den Health Technology Assessment (HTA) Bericht 2006 [Werfel et al. 2006, http://gripsdb.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta142_bericht_de.pdf] an.

Es wird vorzugsweise auf Daten aus randomisierten kontrollierten klinischen Studien zurückgegriffen, sofern diese vorliegen. Die Zahl derartiger kontrollierter Studien wird in den entsprechenden Abschnitten angegeben. Neuere randomisierte kontrollierte Studien (seit 2000) werden generell zitiert, wichtige ältere Studien werden auch zitiert, ansonsten wird auf den systematischen Übersichtsartikel von Hoare et al. [Hoare et al. 2000] verwiesen.

Für therapeutische Verfahren, zu denen keine oder wenige Evidenzen zur Wirksamkeit aus kontrollierten Studien vorliegen, wurden auch Studien mit einem niedrigeren Evidenzgrad herangezogen.

Es wurden hier sowohl Studien mit Säuglingen, Kleinkindern, Kindern als auch mit Jugendlichen und Erwachsenen berücksichtigt.

Da zum Thema Prävention der Neurodermitis eine Leitlinie der Evidenzklasse S3 des deutschen Aktionsbündnisses für Allergieprävention existiert [Schäfer et al. 2004], wird hier auf eine Darstellung dieses Aspektes verzichtet.

2. Neurodermitis: Allgemeine Aspekte

2.1 Definition und Klassifikation

Die Neurodermitis (= atopische Dermatitis, atopisches Ekzem, endogenes

Ekzem, konstitutionelles Ekzem) ist eine chronische oder chronisch-rezidivierende, nicht kontagiöse Hauterkrankung, deren klassische Morphologie und Lokalisation altersabhängig unterschiedlich ausgeprägt ist und zumeist mit starkem Juckreiz einhergeht. Die Erkrankung weist unterschiedliche Schweregrade auf, wobei die Mehrheit der Patienten unter einer leichteren Form der Neurodermitis leidet. Je nach Lokalisation und Ausdehnung der Neurodermitis (bis hin zur Erythrodermie) kann es sich jedoch um eine schwere Hauterkrankung handeln, die die Lebensqualität deutlich und langfristig mindert. Häufigere Komplikationen der Neurodermitis stellen Infektionen wie disseminierte Impetiginisation durch *Staphylococcus aureus*, virale Infektionen oder Mykosen dar [Biedermann 2006].

Ein signifikanter Anteil der Patienten (je nach Studie 50 bis 80 Prozent) weist IgE-vermittelte Sensibilisierungen gegen Aeroallergene und/oder Nahrungsmittelallergene (z.T. in Assoziation mit einer Rhinokonjunktivitis allergica, einem allergischen Asthma bronchiale oder einer klinisch relevanten Nahrungsmittelallergie) auf (extrinsische Form der Neurodermitis). Hiervon wird eine Form abgegrenzt, bei der das klinische Bild identisch ausgeprägt sein kann, jedoch keine entsprechende Sensibilisierung nachzuweisen ist (so genannte intrinsische Form, nicht IgE-assoziierte Form).

Die Behandlung der Neurodermitis und deren Komplikationen verlangt eine qualifizierte medizinische Betreuung. Die Hauterkrankung selbst und mit der Neurodermitis verbundene Faktoren, insbesondere der oft fast unerträgliche Juckreiz, können zur Beeinträchtigung der Lebensqualität, der Schul- oder Arbeitsleistungen, zu Schwierigkeiten im sozialen Umfeld und Depressionen führen.

2.2 Epidemiologie (Bedarfsanalyse)

Die Neurodermitis ist eine häufige Erkrankung im Kindesalter. Bis zur Einschulung leiden in Europa ca. 10 bis

15 Prozent der Kinder zumindest zeitweilig unter einer Neurodermitis. Bei Erwachsenen tritt die Neurodermitis seltener als bei Kindern auf, die Prävalenz in Deutschland beträgt derzeit 1,5 bis 3 Prozent [Schäfer 2004, Worm et al. 2006]. Die Krankheit hat in den letzten fünf Dekaden deutlich zugenommen: Während die Prävalenz Neurodermitis zwischen Geburt und Einschulung in den 50er und 60er Jahren noch bei 2 bis 3 Prozent lag, kann nun von einer Vervier- bis Versechsfachung ausgegangen werden. Die Gründe der Zunahme der Neurodermitis werden kontrovers diskutiert, wobei hier insbesondere Veränderungen der allgemeinen Lebensbedingungen genannt werden. Epidemiologische Daten zur Neurodermitis im Erwachsenenalter liegen nicht im gleichen Umfang vor.

2.3 Pathogenese und Genetik

Die Ursache der Neurodermitis ist nicht bekannt. Sowohl die genetische Prädisposition als auch zahlreiche Auslösefaktoren spielen für die Erstmanifestation und das Auftreten der Erkrankungsschübe eine wichtige Rolle [Leung et al. 2004]. Für eine genetische Disposition der Neurodermitis gibt es zahlreiche Hinweise. So ist beispielsweise die Konkordanz von homozygoten Zwillingen mit 75 Prozent deutlich erhöht gegenüber der bei heterozygoten Zwillingen (23 Prozent). Das Risiko, dass ein Kind eine Neurodermitis, einen Heuschnupfen oder ein Asthma bronchiale entwickelt, ist am höchsten, wenn beide Elternteile unter der gleichen atopischen Erkrankung leiden (60–80 Prozent). Es wurden eine Reihe von Polymorphismen von Mediatoren der atopischen Entzündung beschrieben, die mit einem erhöhten Risiko für die Neurodermitis assoziiert sind. Diese sind auf unterschiedlichen Chromosomen lokalisiert. Einige stimmen mit den bislang beschriebenen Genlokalisationen für respiratorische atopische Erkrankungen überein, andere Mutationen und Polymorphismen zeigen eine Übereinstimmung mit der

chronisch entzündlichen Hautkrankheit Psoriasis und wieder andere nehmen eine Sonderstellung ein [Übersicht bei Hinz et al. 2006]. Es ist davon auszugehen, dass verschiedene Gene auf mehreren Chromosomen für die Veranlagung zur Entwicklung einer Neurodermitis verantwortlich sein können.

Trotz einer bestehenden starken erblichen Disposition kann die Entwicklung von Krankheitserscheinungen ausbleiben oder aber mittels einer präventiven Behandlung (vergleiche hierzu Leitlinie der Evidenzklasse S3 des Aktionsbündnisses Allergieprävention [Schäfer et al. 2004] in manchen Fällen erfolgreich verhindert, verzögert oder abgeschwächt werden.

Die Bedeutung von aktivierten T-Zellen und von IgE-Antikörper tragenden dendritischen Zellen sowie von phasenabhängigen polarisierten Zytokinmustern in der Haut kann als gesichert gelten [Akdis et al. 2006, Novak und Bieber 2005, Biedermann et al. 2004]. Auch spielen andere pathogenetische Faktoren wie Barrierefunktionsstörungen in der Haut eine wichtige Rolle, hierauf wird im Abschnitt 3.1. – auch vor dem Hintergrund neuerer genetischer Befunde – näher eingegangen.

2.4. Erscheinungsbild

Die Hauterscheinungen der Neurodermitis sind je nach Stadium (akut oder chronisch) und Lebensalter verschieden. Im frühen Kindesalter (0–2 Jahre) sind meist Ekzeme im Bereich des Gesichtes, Kapillitiums sowie streckseitig vorherrschend, später finden sich häufig Beugeneckzeme sowie bei Erwachsenen in Abhängigkeit von hautbelastenden Tätigkeiten auch Handekzeme oder die so genannte Prurigoform mit stark juckenden Knötchen und Knoten. Minimalvarianten der Neurodermitis können sich manifestieren als Cheilitis, Perleche, Ohrläppchenrhagaden, Mamillenekzem, Pulpitis sicca an den Händen und Füßen (schuppige Rötung und Einrisse im Bereich der Finger- und/oder Zehenkuppen).

2.5 Verlauf

Der Verlauf der Neurodermitis ist wechselhaft mit Krankheitsschüben unterschiedlicher Dauer und Schwere. Die Erkrankung kann häufig rezidivieren. Auch geringgradig ausgeprägte Manifestationen haben manchmal schwere Beeinträchtigungen und psychische Belastungen zur Folge. Spontanheilung ist jederzeit möglich. Allerdings entwickeln mindestens 30 Prozent aller Kinder, die unter einer Neurodermitis leiden, zumindest zeitweilig auch im Erwachsenenalter Ekzeme.

2.6 Komplikationen

Infektionen stellen häufige Komplikationen der Neurodermitis dar. Hierzu gehören:

- Sekundärinfektionen mit Bakterien (zumeist Staphylokokken): Es ist allerdings darauf hinzuweisen, dass ca. 90 Prozent aller Patienten eine Besiedlung mit *Staphylococcus aureus* aufweisen, was eine pathogenetische Bedeutung für die Ausprägung des Ekzems haben kann, nicht jedoch mit den klinischen Zeichen einer Hautinfektion verbunden sein muss. Solche Sekundärinfektionen sind bei Kindern wesentlich häufiger als bei Erwachsenen.
- Virale Infektionen: Eczema herpeticum (Bläschen, meist hohes Fieber und Lymphknotenschwellung), Dellwarzen (*Mollusca contagiosa*) sowie ausgeprägte *Verrucae vulgares* [Wollenberg et al. 2003].
- Mykotische Infektionen: Tinea (vor allem durch *Trichophyton rubrum*), *Malassezia species* (wahrscheinlich für die Head-Neck-Shoulder-Variante der Neurodermitis von Bedeutung).

Todesfälle nach Eczema herpeticum sowie Septikämien sind bekannt.

Komplikationen sind in seltenen Fällen Augenerkrankungen (Glaukom, Keratokonus, Netzhautablösung), Alopecia areata sowie Minderwuchs (u. a. durch Fehl- oder Mangelernährung). Die Neu-

rodermitis kann mit einer gleichzeitig bestehenden Ichthyosis vulgaris assoziiert sein.

Die vorliegende Leitlinie beschränkt sich auf die Behandlung der Neurodermitis selbst – Therapien der hier angesprochenen Komplikationen werden nicht vertiefend dargestellt.

2.7 Diagnostik

2.7.1 Allgemeines

Im Rahmen der allgemeinen Diagnostik sind Anamnese (inkl. der atopischen Eigen- und Familienanamnese) und die Untersuchung des gesamten Hautorgans einschließlich deren exakte Dokumentation erforderlich. Außerdem ist es notwendig, mögliche psychosomatische, ernährungsbedingte oder durch andere Umgebungsfaktoren bedingte Auslösefaktoren zu ermitteln. Eine Probebiopsie zur dermatohistopathologischen Untersuchung ist im Einzelfall zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung indiziert. Allerdings sind andere Ekzemerkrankungen histologisch nicht sicher abgrenzbar.

Gut definierte Diagnosekriterien für die Neurodermitis sind wichtig u. a. für wissenschaftliche Untersuchungen, hierzu gehören auch kontrollierte klinische Studien. Die von Hanifin und Rajka (1980) publizierten Diagnosekriterien [Hanifin und Rajka 1980] haben sich im internationalen Schrifttum durchgesetzt. Sie haben jedoch den Nachteil, dass die Liste mit insgesamt 27 Kriterien sehr lang ist. Die diagnostische Spezifität liegt nur bei 78 Prozent, so dass die Kriterien nicht hinreichend geeignet sind, eine Neurodermitis von einer anderen entzündlichen Dermatose abzugrenzen. Eine englische Arbeitsgruppe entwickelte eigene Diagnosekriterien (ein Haupt- und fünf Nebenkriterien), die für verschiedene Patientenkollektive auch validiert wurden [Williams et al. 1996]. Für berufsdermatologische Fragestellungen haben Diepgen et al. [Diepgen 1991] Parameter für eine so genannte atopische Hautdiathese validiert.

2.7.2 Differenzialdiagnose

Die wichtigsten Differenzialdiagnosen betreffen andere Ekzemkrankheiten (allergisches Kontaktekzem, irritativ-toxisches Kontaktekzem, mikrobielles Ekzem) sowie im Erwachsenenalter das Ekzemstadium des kutanen T-Zell-Lymphoms. Im Säuglingsalter ist das seborrhoische Ekzem differenzialdiagnostisch abzugrenzen. Seltener Differenzialdiagnosen stellen Syndrome bzw. Immundefekte dar, die mit ekzematösen Hautveränderungen einhergehen können, z. B. Netherton-Syndrom, Dubowitz-Syndrom, selektiver IgA-Mangel, Wiskott-Aldrich-Syndrom, Hyper-IgE-Syndrom, Phenylketonurie und Defekte des Biotinstoffwechsels.

Hand- und Fußekzeme müssen häufig von der Psoriasis palmoplantaris sowie von der Tinea manuum et pedum (und hiermit evtl. assoziierten Id-Reaktionen) abgegrenzt werden. Mischbilder von atopischen, irritativ-toxischen und kontaktallergisch bedingten Handekzemen sind sehr häufig und dann hinsichtlich der Kausalität oft nicht eindeutig zu klassifizieren. Eine Reihe weiterer entzündlicher (auch infektiöser) Hautkrankheiten können im Einzelfall mit der Neurodermitis verwechselt werden, so dass zur Abklärung die Diagnosesicherung durch entsprechend erfahrene Ärzte notwendig ist. Insbesondere ist eine Scabies sowie Tinea sicher auszuschließen.

2.7.3 Objektivierung des Schweregrades

Haut-Scores dienen der Dokumentation der Ausdehnung und des Schweregrades. Im europäischen Schrifttum wird vor allem der SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis) eingesetzt, in dem die Intensität der Hautveränderungen sowie deren flächenhaftes Ausmaß, daneben aber subjektive Parameter (Schlaflosigkeit und Juckreiz) mit einbezogen werden [Stadler et al. 1993]. Im amerikanischen Schrifttum hat sich der EASI (Eczema Area and Severity Index) durchgesetzt [Hanifin et al. 2001]. Obwohl die Berechnung beider Schweregradscores

auf ähnlichen Überlegungen beruhen, lassen sich die Werte nicht direkt vergleichen oder umrechnen. Die maximale Punktzahl (maximal schwer ausgeprägte Neurodermitis) für den SCORAD beträgt 103, die für den EASI 72. Ergänzend wird in klinischen Studien häufig auch der gröbere, aber auch einfacher zu erhebene IGA (Investigators' Global Assessment) verwendet mit einer Skalierung von 0 bis maximal 5 Punkten.

Eine Erweiterung zur Objektivierung der Schwere kann auch kutane Komplikationen und extrakutane Komorbiditäten erfassen.

Die Objektivierung des Schweregrades mit Laborparametern (ECP, EPX, löslicher IL-2R u. a.) eignet sich für Untersuchungen von Kohorten in klinischen Studien, nicht jedoch für die Individualdiagnostik. Ein erhöhter Gesamt-IgE-Wert zeigt eine atopische Diathese an, findet sich allerdings auch bei anderen Erkrankungen, so dass dieser Parameterbeschränkt aussagekräftig ist.

2.7.4 Allergiediagnostik

Die Bedeutung allergischer Reaktionen bei der Neurodermitis ist individuell zu überprüfen. Häufig lassen sich Sensibilisierungen gegenüber zahlreichen Umweltallergenen (z. B. Pollen, Tierhaare, Hausstaubmilben, Schimmelpilze und Nahrungsmittel) nachweisen. Hierfür stehen der Pricktest und Blutuntersuchungen (Nachweis spezifischer IgE-Antikörper) zur Verfügung. Die klinische Relevanz der Sensibilisierungen muss im Einzelfall mittels Karenz und/oder Provokationstestungen individuell ermittelt werden. Die Sensibilisierung allein rechtfertigt häufig keine Karenz- oder therapeutischen Maßnahmen.

Die Epikutantestung mit niedermolekularen Kontaktallergenen kann bei Patienten mit therapierefraktärer Neurodermitis oder bei längerem Verlauf eine zusätzliche allergische Kontaktdermatitis aufdecken.

Beim so genannten Atopie-Patch-Test handelt es sich um einen Epikutantest mit Soforttyp-Allergenen zur Beurteilung von dadurch ausgelösten Ekzem-

reaktionen. Er stellt kein Routineverfahren dar [Turjanmaa et al. 2006].

2.8 Provokationsfaktoren

Der Stellenwert von Provokationsfaktoren ist individuell sehr unterschiedlich. Die Kenntnis der Provokationsfaktoren und deren Meidung bzw. Reduktion ist Teil eines individuellen Behandlungsplans. Im Folgenden werden die häufigsten Provokationsfaktoren der Neurodermitis aufgelistet und exemplarisch kurz besprochen.

- Irritation der Haut u. a. durch bestimmte Textilien (z. B. Wolle), Schwitzen, falsche Hautreinigung, bestimmte berufliche Tätigkeiten (feuchtes Milieu, stark verschmutzende Tätigkeiten) und Tabakrauch.
- IgE-vermittelte Allergien auf Hausstaubmilben, Tierepithelien, Pollen, Nahrungsmittel (bei Kindern vor allem Milch, Ei, Soja, Weizen, Haselnuss, Erdnuss und Fisch; bei Erwachsenen u. a. pollenassoziierte Nahrungsmittelallergene wie [Roh-] Obst und Gemüse, Nüsse)
- Mikrobielle Faktoren
- Klimatische Faktoren wie extreme Kälte und/oder Trockenheit, Schwüle
- Psychischer Stress bzw. emotionale Faktoren
- Hormonelle Faktoren (Schwangerschaft, Menstruation)

2.9 Krankheitskosten

Die Ausgaben sind pro Patient für die Behandlung der Neurodermitis beträchtlich. In Kombination mit der hohen Prävalenz ist die Gesamtbelastung der Kostenträger hoch. Auch tragen die betroffenen Patienten und Familien eine nicht unbeträchtliche zusätzliche private Kostenbelastung, der schwer zu ermitteln ist. Für Deutschland wurden 2000 [Rathjen et al. 2000] folgende mittlere Kosten pro Patient/Jahr ermittelt: 1449 Euro direkte medizinische Kosten, 1128 Euro private Kosten, 1843 Euro indirekte Kosten. Eine Übersicht

zu anderen Studien findet sich in einem aktuellen HTA-Bericht [Werfel et al. 2006].

2.10 Therapiemanagement, allgemeine Aspekte

Die Behandlung der Neurodermitis erfordert eine Vielzahl von Maßnahmen, die individuell auf den Patienten abgestimmt werden sollten. Hierzu gehört zum einen die Reduktion und Vermeidung individueller Provokationsfaktoren und zum anderen eine angepasste symptomorientierte Basistherapie und antiinflammatorische Therapie. Eine besondere Herausforderung stellt die Behandlung des oft quälenden Juckreizes dar.

Die Auswahl der Therapieverfahren ist oft nicht evidenzbasiert.

2.11 Berufsdermatologische Aspekte

Klinische Ausprägung wie auch besondere Lokalisation der Hautveränderungen (z.B. Hände) können zu einer erheblichen Beeinträchtigung der beruflichen Tätigkeit führen. Eine qualifizierte Berufsberatung ist Patienten mit manifester Neurodermitis zu empfehlen.

Insbesondere sind bei Jugendlichen häufig Maßnahmen im Sinne einer sekundären Prävention erforderlich. Arbeiten im feuchten Milieu, starke Hautverschmutzungen, häufiges Händewaschen sowie der häufige Umgang mit hautreizenden Stoffen sollten vermieden werden.

Individuelle Empfehlungen zum Hautschutz und zur Hautreinigung sind notwendig.

2.12 Versorgungsstruktur

Die Therapie der Neurodermitis erfolgt in Deutschland, Österreich und der Schweiz in der Regel ambulant. Hier steht eine größere Zahl von Spezialisten (Hautärzte, Ärzte für Kinder- und

Jugendmedizin, Ärzte für Allergologie) zur Verfügung, die eine differenzierte Diagnostik und Therapie durchführen können. In ambulanten Behandlungseinrichtungen und Tageskliniken/teilstationärer Betreuung werden insbesondere Kombinationsbehandlungen bzw. ambulante Rehabilitationsmaßnahmen durchgeführt. Für Eltern von erkrankten Kindern sowie für Patienten ab dem achten Lebensjahr stehen Schulungsangebote zur Verfügung. Stationäre Aufenthalte dienen der Interventionstherapie bei schweren Schüben der Neurodermitis oder der Therapie von schweren Komplikationen (Eczema herpeticum, schwere bakterielle Superinfektionen der Haut) oder im Einzelfall der Abklärung von Provokationsfaktoren (z. B. orale Provokationstestungen in Notfallbereitschaft).

Die ambulante und stationäre Rehabilitation erfolgt grundsätzlich qualitätsgesichert (vergl. AWMF-Leitlinie 070/005) in einem interdisziplinären Ansatz. Die Bedürftigkeit zur stationären Rehabilitation ist gegeben, wenn nach zusammenfassender Bewertung aller sozialmedizinischen Kriterien nach Ausschöpfen der verfügbaren ambulanten Behandlungsmöglichkeiten das Therapieziel nicht erreicht werden kann.

Ziel der Rehabilitation ist die Integration in den normalen Alltag von Kindern und Jugendlichen. Sie soll den Patienten und seiner Umgebung (Schule Beruf, Freizeit) einen besseren Umgang mit der Neurodermitis ermöglichen. Insbesondere zu erwägen sind stationäre Maßnahmen bei verunsicherten Familien mit undifferenzierten Therapieansätzen sowie Maßnahmen mit der Zielvorgabe von Nahrungsmittelprovokationen, insbesondere im DBPCFC (doppelblinde, plazebokontrollierte Nahrungsmittelprovokation)-Setting. Nicht zielführend sind rein vorbeugende Maßnahmen (z. B. so genannte Klimakuren oder Mutter-Kind-Kuren). Auf die aktuell überarbeitete Leitlinie zur stationären Rehabilitation von erwachsenen Patienten mit Neurodermitis [Buhles et al. 2006, AWMF-Leitlinie 013/026] wird verwiesen.

2.13 Therapieprinzipien bei Neurodermitis

Für die Behandlung der Patienten mit Neurodermitis stehen eine Vielzahl von Arzneimitteln und Therapieverfahren zur Verfügung (Tab. 3). Dazu zählen äußerlich anwendbare Therapeutika wie auch systemisch wirksame Medikamente. Ein Wechsel der Behandlungsverfahren kann nach Ablauf von bestimmten Zeiträumen (wie bei vielen chronischen Erkrankungen) günstig sein. Die Basistherapie wird durch eine spezielle Therapie ergänzt. Für die antiinflammatorische

Therapieoptionen bei Neurodermitis	
A Medikamentöse Therapie	
Topische Basistherapie	
Topische Glukokortikosteroide	
Topische Calcineurinantagonisten	
Antipruriginosa	
Steinkohleteerhaltige Präparate	
Antimikrobielle und antiseptische Substanzen	
Antihistaminika	
Mastzellstabilisatoren (Cromoglycinsäure) und Ketotifen	
Spezifische Immuntherapie	
Orale Glukokortikosteroide	
Ciclosporin	
Azathioprin	
Mycophenolat Mofetil (MMF)	
Methotrexat	
Interferone	
Anti-IgE	
Laktobazillen	
Phototherapie	
B Nichtmedikamentöse Verfahren	
Neurodermitisschulung	
Eliminationsdiäten	
Essenzielle Fettsäuren	
Hausstaubmilbenreduktion	

Tab. 3

und juckreizstillende symptomatische Behandlung können verschiedene Therapeutika individuell eingesetzt werden, die unten einzeln besprochen werden.

Für komplementäre Ansätze im Bereich der Diagnostik und Therapie der Neurodermitis und hiermit assoziierter Allergien fehlen kontrollierte wissenschaftliche Studien zur Aussagekraft und Wirksamkeit.

2.14 Stufentherapie bei Neurodermitis

Die Therapie der Neurodermitis ist den unterschiedlichen individuellen Phasen je nach Schwere und Chronizität anzupassen. Das folgende Stufenschema ist deshalb nur ein Anhaltspunkt, der je nach Alter, Verlauf, Lokalisation und Leidensdruck der Patienten angepasst werden muss.

In Bezug auf den Hautzustand wurde in einer aktuellen internationalen Empfehlung [Akdis et al. 2006] eine abgestufte Form des Managements bei Neurodermitis vorgeschlagen: Generell wurde hier bei gesicherter Diagnose der Neurodermitis mit chronischem bzw. chronisch rezidivierendem Verlauf die Aufdeckung individueller Schubfaktoren (hier insbesondere auch allergologischer Schubfaktoren) vorgeschlagen.

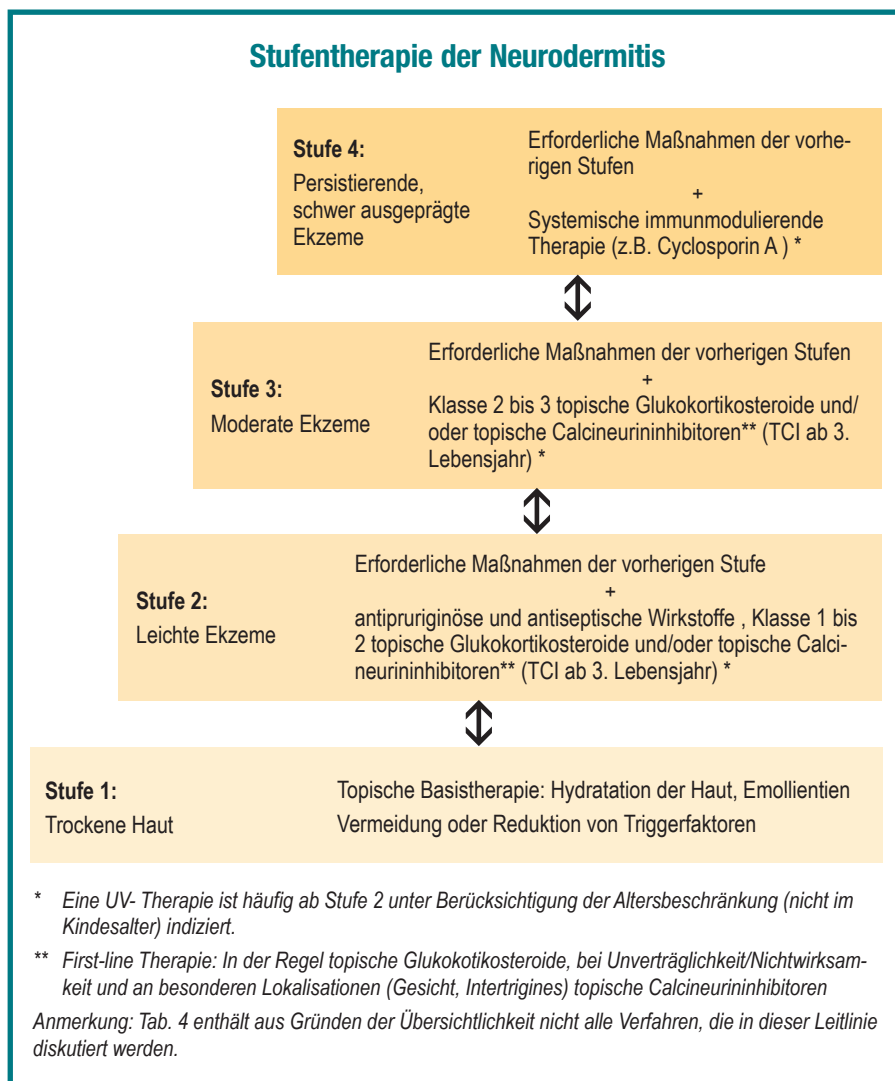
Je nach Hautzustand werden in Anlehnung an diese internationale Empfehlung vier Therapiestufen vorgeschlagen (Tab. 4).

3. Bewertungen einzelner Therapieverfahren zur medikamentösen Therapie der Neurodermitis

3.1 Basistherapie

Einleitung

Die Basistherapie der Neurodermitis besteht insbesondere in der Reduktion von Provokationsfaktoren und in einer stadienabhängigen Behandlung der Haut mit Basistherapeutika. Zur Reduktion von Provokationsfaktoren gehört



Tab. 4

z. B. die Allergenvermeidung und Reduktion der Hautirritation, etwa durch Tragen von Neurodermitisoveralls im Kindesalter oder der Reduktion von beruflichen Hautirritantien im Erwachsenenalter.

Verschiedene Gründe für eine konsequent durchzuführende Basistherapie sind stichpunktartig dargestellt:

- Hauttrockenheit bei Neurodermitis ist ein häufiges Problem.
- Hauttrockenheit kann direkt zur Entzündung führen.
- Hauttrockenheit führt zu Juckreiz und Brennen.
- Hauttrockenheit ist verbunden mit einem Barrieredefekt.

- Der Barrieredefekt kann evtl. allergische Sensibilisierungen begünstigen.
- Mit einer stadiengerechten Basistherapie („Emollientien“) kann die Hauttrockenheit symptomatisch behandelt werden.

Eine defekte Barrierefunktion der Haut ist ein zentrales Element der Erkrankung. Hauttrockenheit wird sehr häufig bei Neurodermitis beobachtet und trägt mit zum Barrieredefekt der Haut bei der Erkrankung bei. Hauttrockenheit allein kann zur Entzündung führen (bekannt z. B. bei älteren Menschen ohne Neurodermitis als „Eczema craquelee“).

Es gibt eine Reihe von biochemischen Befunden, die dafür sprechen, dass bei Patienten mit Neurodermitis eine abnormale Zusammensetzung von Hautlipiden besteht [über 25 Literaturstellen zum Thema seit 2000 in Medline].

Mutationen im Filaggrin stehen mit hoher Wahrscheinlichkeit im Zusammenhang mit dem Barrieredefekt bei Neurodermitis [Vickery 2007, Review]. Auch wurde ein Polymorphismus des Stratum corneum chymotryptischen Enzyms (SCCE), der einen Barrieredefekt in der obersten Hautschicht erklären kann, beschrieben [Vasilopoulos et al. 2004]

Aus methodischen Gründen sind prospektive, randomisierte klinische Studien, die Therapieeffekte von Basistherapie erfassen, schwerer durchzuführen als Studien zur antiinflammatorischen Therapie (Problem der Vehikelkontrolle). Auch fehlt bei Basistherapeutika, die nicht als Arzneimittel zugelassen werden müssen, häufig eine Finanzierung zur Durchführung von teuren prospektiven randomisierten kontrollierten Studien.

Die Vielfalt der verfügbaren Emollientien ist assoziiert mit unterschiedlichen Wirkmechanismen wie

- einer Okklusionswirkung, die den Wasserverlust aus äußeren Schichten der Haut verhindert (beispielsweise durch weißes Paraffin),
- einer Verbesserung der Bindung von Wasser in der Haut, beispielsweise durch Harnstoff, bzw.
- Addition von zusätzlichem Wasser auf die trockenen äußeren Hautschichten der Haut, beispielsweise durch hydrophile Cremes.

Die Vielfalt bei der therapeutischen Herangehensweise wird erhöht durch die Verwendung von Badezusätzen, durch die Verwendung von Emollientien direkt nach einem Bad (so dass das Wasser in der noch feuchten Haut zurückgehalten wird), sowie durch die Verwendung von fettfeuchten Umschlägen.

Kontrollierte klinische Studien zur Wirksamkeit

Bis 2000 wurden fünf publizierte randomisierte klinische Studien (RCT) in

einem systematischen Review zur Neurodermitis gefunden [Hoare et al. 2000]. Die meisten anderen klinischen Studien wurden von der Bewertung in dieser Arbeit ausgeschlossen,

- da sie nicht randomisiert waren bzw. die Randomisierungstechnik unklar blieb,
- die Krankheit Neurodermitis nicht klar von anderen Hautkrankheiten abgegrenzt war oder
- die Darstellung der klinischen Ergebnisse nicht eindeutig war.

Die fünf von den Autoren des HTA-Berichts aus 2000 gefundenen Studien waren nach Ansicht der Autoren von keiner hohen methodischen Qualität:

In zwei Studien wurden Öl-in-Wasser mit Wasser-in-Öl-Emulsionen in Rechts-Links-Vergleichen bei 50 Patienten mit Neurodermitis verglichen, wobei es zu keinem signifikanten Unterschied nach dreiwöchiger Anwendung kam [Kantor et al. 1993].

In einer weiteren Studie wurde die Verwendung eines topischen Steroids mit oder ohne Basiscreme kombiniert, wobei die zusätzliche Basiscreme nach einer dreiwöchigen Periode hinsichtlich des Hautscores eine zusätzliche Verbesserung zeigte [Hanifin et al. 1998].

In einer weiteren Studie wurde bei 80 Patienten mit einer subakuten Neurodermitis eine 10-prozentige Harnstoff (=Urea)-Präparation gegen ein Vehikel (ohne Urea) in einem Rechts-Links-Vergleich am Unterarm getestet, wobei die Ureapräparation hier deutlich besser abschnitt als Vehikel (Reduktion der Rötung bei 70 versus 30 Patienten) [Wilhelm et al. 1998].

Weiterhin wurde eine 6-prozentige Ammoniumlaktatcreme, die ähnlich wie eine Urea-haltige Creme Wasser direkt in den äußeren Hautschichten binden kann, mit einer Ammoniumlaktat-freien Creme bei 46 Kindern im Rechts-Links-Vergleich verglichen, wobei die Ammoniumlaktat-haltige Creme etwas besser abschnitt als die Basiscreme [Larregue 1996].

Nach Publikation des systematischen Reviews wurden zwei verblindete Studien durchgeführt, in denen eine harn-

stoffhaltige/NaCl-haltige Creme mit anderen Cremes verglichen wurde:

Loden et al. [Loden et al. 2002] untersuchten 109 Patienten mit Neurodermitis in einer dreiarmligen Studie. Hier kam zum einen als eigentlich neue Creme eine Creme mit einem 20-prozentigen Glycerinanteil zum Einsatz, die mit der Basiscreme ohne Glycerin sowie mit einer Creme mit 4% Urea plus 4% NaCl verglichen wurde. Die Anwendungsdauer betrug 30 Tage. Beim Vergleich des transepidermalen Wasserverlustes und der durch einen Dermatologen beurteilten Hauttrockenheit schnitt die harnstoffhaltige/NaCl-haltige Creme besser ab als die glycerinhaltige Creme bzw. die Basiscreme [Loden et al. 2002].

Hagströmer et al. [Hagströmer et al. 2001] untersuchten 22 Patienten. Hier wurde zweimal täglich eine Creme mit Harnstoff und NaCl verwendet und mit der gleichen Creme ohne NaCl verglichen. Die Hautstellen am Unterarm wurden initial als trocken (nicht jedoch entzündlich/ekzematös) beschrieben. Es wurde eine Verbesserung der elektrischen Impedanz als möglicher Indikator der Hydratation im Stratum corneum bei Verwendung der harnstoffhaltigen Creme in Verbindung mit NaCl beschrieben, wobei die Autoren selbst folgerten, dass die klinische Signifikanz dieser Messung noch besser herausgearbeitet werden muss, um klinische Rückschlüsse aus diesem Ergebnis zu ziehen.

Grimald et al. (2007) verglichen in einer Untersuchung mit 173 Säuglingen über den Zeitraum von sechs Wochen den Steroidverbrauch und den Effekt auf den Hautscore (SCORAD) sowie auf Lebensqualitätsparameter bei Verwendung einer Basiscreme zusätzlich zu topischen Glukokortikosteroiden. Während der Hautzustand und die Lebensqualitätsparameter sich in beiden Therapiegruppen verbesserten, führte zusätzliche Verwendung der Basiscreme zu einer signifikanten Verringerung des angewandten topischen Kortikosteroids.

In einer Studie von Cork et al. (2003) besserte sich der Ekzemscore von Kindern mit Neurodermitis nach einer

Schulung durch Krankenschwestern. Bei Untersuchung der Änderung im Therapieverhalten zeigte sich eine achtfache Zunahme der verwendeten Basistherapeutika, nicht jedoch eine Zunahme der topischen Glukokortikosteroide, was als Hinweis für die Wirksamkeit von Basistherapeutika gewertet werden kann.

Der Einfluss von fett-feuchten Umschlägen, die wie im Abschnitt 3.2 (topische Glukokortikosteroide) ausgeführt eine Verstärkung der Steroidwirkung bewirken können, wurden in einer kürzlich publizierten Studie [Hindley et al. 2006] ohne zusätzlichen Wirkstoff bei 50 Kindern im Alter zwischen 4 und 27 Monaten mit mäßig ausgeprägter bis schwerer Neurodermitis nach Randomisierung gegen eine konventionelle Basistherapie verglichen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Wirksamkeit der beiden Therapieansätze. Allerdings lag nach der Randomisierung bei den Kindern, die mit fett-feuchten Umschlägen behandelt worden waren, ein höherer Schweregrad der Neurodermitis vor, was die Interpretation der Ergebnisse natürlich erschwert. Die Autoren selbst geben als Limitationen ihrer Studie weiterhin an, dass sie sie aus methodischen Gründen nicht verblindeten und keine Intention-to-treat Analyse durchgeführt hatten, so dass die Ergebnisse mit Vorbehalt zu interpretieren sind.

Die Anwendung von Ceramiden führte in einer allerdings offenen Studie bei 22 von 24 Kindern zu einer signifikanten Besserung der Neurodermitis hinsichtlich SCORAD, TEWL und Corneometrie [Chamlin et al. 2002].

Bei Zarzenda® handelt es sich um ein Medizinprodukt, das laut Produktinformation zur Behandlung der mild-moderat ausgeprägten Neurodermitis indiziert ist. Die Hauptinhaltsstoffe dieser lipophilen Creme, die sich in den bisherigen Studien bei Kindern und Erwachsenen als sicher und wirksam erwiesen hat, beinhalten Glycyrrhetinsäure (Süßholzwurzel), Hyaluronsäure, Sheabutter, Telmesteine (ähnlich der Aminosäure Prolin) und Bioflavonoid. In einer Studie mit 218 Patienten zwischen

18 und 84 Jahren wurde eine entsprechende Crème years (MAS063DP) von 145 Patienten über 50 Tage bei Bedarf angewandt, während 73 Patienten Vehikel verwendeten [Abramowitz et al. 2006]. Der primäre Endpunkt war der Ekzem-Score EASI nach 22 Tagen. Hier zeigte sich ein signifikanter Effekt auf die (mild ausgeprägten) Ekzeme. Eigene Erfahrungen zeigen im Wesentlichen eine Reduktion von Rötung und Juckreiz innerhalb der ersten drei Tage, andere Symptome wie Lichenifikation, Bläschen und Papeln werden weniger beeinflusst.

Nebenwirkungen, Sicherheitsprofil

Harnstoff führt insbesondere bei Kindern bis etwa zum fünften Lebensjahr nicht selten in Konzentrationen zu einem passageren Brennen (Stinging, Smarting) auf der Haut. Dieses wurde auch in einer kontrollierten Studie dokumentiert [Loden et al. 1999].

Generell kann die unsachgemäße Basistherapie (falsche Grundlage) lokale Nebenwirkungen verursachen (z. B. Austrocknung von trockenen Hautarealen, Aggravation von akuten nässenden Areale durch inadäquate Grundlagen); hier müssen Neurodermitispatienten entsprechend geschult werden.

Bestandteile in Basistherapeutika, die mit einem erhöhten Sensibilisierungspotenzial (z. B. Wollwachsalkohole, Cetylstearylalkohole) assoziiert sind, führen bei Patienten mit Neurodermitis mindestens genauso häufig wie bei Nichtatopikern zur Sensibilisierung [Heine et al. 2004, 2006].

Pharmakoökonomie

Die mittleren Tageskosten der topischen Basistherapie betragen bei 2 x täglicher Anwendung und jeweils 5 g Verbrauch von Pflegepräparaten 0,99 Euro. Zugrunde gelegt wurden hier die Preise der zehn am häufigsten angewendeten Pflegepräparate in Deutschland. Ein dreimonatiger Behandlungszyklus dieses Regimes beläuft sich durchschnittlich auf 90,99 Euro.

Zur Kosten-Nutzen-Relation der Basistherapie wurden bislang keine Studien, sondern nur beschreibende Arbeiten publiziert, in denen der Stellenwert der Basistherapie für die Vermeidung der Krankheitsprogression hervorgehoben wird. Die ökonomischen Vorteile der Basistherapie ergeben sich somit aus der Prävention schwerwiegender, kostenintensiver Verläufe.

Zusammenfassende Beurteilung der klinischen Studien

Aus den vorhandenen kontrollierten Studien lässt sich ableiten, dass Basistherapeutika wirksam sind und für die Behandlung der Neurodermitis eine zentrale Rolle einnehmen [3b,B].

Auf eine Kostenübernahme dieser wichtigen Behandlungsmaßnahme durch die Kostenträger ist hinzuwirken [-,D].

Harnstoff hat allein oder in Kombination mit NaCl eine positive Wirkung auf die Hauttrockenheit bei Neurodermitis [4,C].

Therapieempfehlung

Die Anwendung einer dem Hautzustand angepassten Basistherapie (fette Salbengrundlagen auf trockener Haut, hydratisierende Öl-in-Wasser-Emulsionen bei weniger trockener Haut) und Hautreinigung stellt einen wichtigen Bestandteil der Basistherapie bei Neurodermitis dar, die auch bei fehlenden Zeichen der Entzündung angewandt werden muss [2b,B].

3.2 Topische Therapie mit Glukokortikosteroiden

Einleitung

Für die Behandlung akuter, subakuter und chronischer ekzematöser Areale stehen seit 50 Jahren topische Glukokortikosteroide zu Verfügung, die in Europa hinsichtlich ihrer Wirkungsstärke in vier (in amerikanischen Schriften in sieben) Klassen eingeteilt werden.

Glukokortikosteroide wirken intrazellulär in einer Reihe von konstitutionellen als auch Haut-infiltrierenden Zellen. Eine Schlüsselwirkung stellt die Hemmung der Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF- κ B und die daraus resultierende Hemmung der Bildung (pro)inflammatorischer Zytokine dar [Niedner 2003].

Topische Glukokortikosteroide werden in der Regel zeitlich befristet oder als Intervalltherapie eingesetzt. Fixe allgemein anerkannte Schemata gibt es nicht. So empfiehlt z.B. eine britische Leitlinie [Primary Care Dermatology Society and British Association of Dermatologists 2003], dass topische Glukokortikosteroide über 10 bis 14 Tage bei akutem Ekzem aufgetragen werden sollten, gefolgt von einer Intervalltherapie mit Pflegecreme. Das britische National Prescribing Centre empfiehlt dagegen, dass topische Glukokortikosteroide nur in kurzen Intervallen über drei bis sieben Tage verwendet werden sollten, um Schübe der Erkrankung zu behandeln [National Prescribing Centre 2003].

In der Regel reicht bei der Neurodermitis die Anwendung von topischen Glukokortikosteroiden der Klasse 1 bis 2. Die Indikation für stark und sehr stark wirksame Glukokortikosteroide (Klassen 3, ausnahmsweise Klasse 4) liegt in der kurzfristigen Behandlung ausgeprägter akuter oder lichenifizierter Ekzemformen oder exazerbierter Hand- und Fußekzeme. Hier kann durch Okklusionsbehandlung eine zusätzliche Steigerung der Wirksamkeit erzielt werden.

Zusätze von Keratolytika und Keratoplastika wie Salicylsäure und Harnstoff führen in Folge verbesserter Penetration zu einer Verstärkung des Kortikosteroid-effektes. Das gilt auch, wenn ein Penetrationsvermittler wie Propylenglykol zugesetzt wird [Niedner 1996].

Kontrollierte klinische Studien zur Wirksamkeit

Bis 1999 wurden insgesamt 83 auswertbare RCT publiziert und in einer

Metaanalyse in fünf Gruppen [Hoare et al. 2000] eingeteilt. Die Einteilung der Studien in diese Gruppen wird hier übernommen; neuere Studien werden diesen Gruppen zugeordnet.

Vergleich topische Glukokortikosteroide zu Plazebo

13 Studien zeigten die Wirksamkeit von topischen Glukokortikosteroiden gegenüber Plazebo [Hoare et al. 2000]. Fast alle Studien beschränkten sich auf einen Therapiezeitraum von unter einem Monat. Hervorzuheben ist, dass keine gute RCT zur Wirksamkeit von Betamethason-17-valerat gegenüber Plazebo existiert, welches häufig als topisches „Standardsteroid“ in vergleichenden Studien bei der Untersuchung von Weiterentwicklungen verwendet wurde und wird.

Topische Glukokortikosteroide versus andere topische Glukokortikosteroide

Die Gruppe dieser RCT war bis 1999 die größte (n=40), die Studien waren leider häufig von mangelnder Qualität. Häufig wurden hier Neurodermitispatienten von Patienten mit anderen entzündlichen Hautkrankheiten nicht klar voneinander abgegrenzt. Bei den neueren Entwicklungen (Fluticasonpropionat und Mometasonfuroat) fiel auf, dass hier beim Vergleich zu älteren Glukokortikosteroiden (Betamethason-17-valerat) eine einmalige Behandlung mit dem neuen Glukokortikosteroid einer zweimaligen Behandlung mit dem älteren Glukokortikosteroid gegenüber gestellt wurde [Rajka et al. 1993].

In einer neueren Studie wurde gezeigt, dass bei leicht bis mäßig ausgeprägter Neurodermitis eine kurze Behandlung mit einem stark wirksamen Glukokortikosteroid allein so effektiv ist wie die initiale Anwendung dieses starken Glukokortikosteroids mit anschließender Behandlung mit einem schwachen Glukokortikosteroid, um eine milde bis mäßige Neurodermitis bei Kindern zu kontrollieren [Thomas et al. 2002]. Weitere RCT wurden zur Wirksamkeit verschiedener topischer Gluko-

kortikosteroide publiziert [Kirkup et al. 2003, Prado et al. 2002].

Topische Glukokortikosteroide versus andere topische Präparationen

Vier RCT wurden hier ausgewertet. Vergleichsstudien zwischen Teer und Hydrokortison waren nicht eindeutig interpretierbar, da kein Plazeboarm mitgeführt wurde. Auch war die Verblindung von Teer problematisch. Lediglich eine Studie, in der ein Nutzen von Hydrokortison bei fehlenden Effekten von Hamamelis gegenüber Plazebo gezeigt wurde, war qualitativ gut und verwertbar [siehe Hoare et al. 2000].

Topische Glukokortikosteroide versus topische Glukokortikosteroide mit antibiotischem Zusatz

In drei RCT wurde jeweils ein Glukokortikosteroid ohne antibiotischen Zusatz mit dem gleichen Glukokortikosteroid mit antibiotischem Zusatz miteinander verglichen.

- Betamethason-17-Valerat versus Betamethason-17-Valerat plus Fusidinsäure [Hjorth et al. 1985]
- Hydrokortison versus Hydrokortison plus Fusidinsäure [Ramsay et al. 1996]
- Betamethason-17-Valerat versus Betamethason-17-Valerat plus Gentamycin [Wachs et al. 1976]

Antibiotische Zusätze brachten hier keinen zusätzlichen Nutzen im Vergleich zur alleinigen Glukokortikosteroidtherapie.

Verschiedene Zubereitungen des gleichen topischen Glukokortikosteroids

Die Galenik spielt bei topischer Anwendung generell eine große Rolle. Drei seit 2000 publizierte Arbeiten sind dieser Thematik zuzuordnen [Cato et al. 2001, Pei et al. 2001, Schnopp et al. 2002]. Pei et al. (2001) und Schnopp et al. (2002) untersuchten die Praktikabilität und Wirksamkeit von feuchten Umschlägen in Kombination mit topischen Glukokortikosteroiden und schlossen aus ihren Ergebnissen, dass die Kombination besonders effektiv ist. Cato et al. [Cato et al. 2001] setzten dem topischen

Glukokortikosteroid Triamcinolonacetonid einen Penetrationsverstärker (Laurocapram =1-dodecylazacycloheptan-2-one) zu, der die Wirksamkeit des Glukokortikosteroids verstärkte.

Der Effekt von feuchten Umschlägen, bei denen das topische Glukokortikosteroid Prednicarbat eingesetzt wurde, wurde in einer jüngst publizierten Studie nochmals im Seitenvergleich bei 24 Patienten mit Neurodermitis untersucht. Auch hier zeigte sich, ähnlich wie in der Studie von Schnopp et al. (2002) ein zusätzlicher therapeutischer Effekt von fett-feuchten Umschlägen [Foelster-Holst et al. 2006].

Einmal tägliche versus zweimal tägliche Anwendung desselben topischen Glukokortikosteroids

Drei RCT bis 2000 konnten verglichen werden [Bleehen et al. 1995, Koopmans et al. 1995, Sudilovsky et al. 1981]. In keiner der drei Studien erwies sich eine zweimal tägliche Anwendung als effektiver als eine einmal tägliche Anwendung des topischen Glukokortikosteroids. In der Studie von Bleehen wurde Fluticasonpropionat eingesetzt, in der Studie von Sudilovsky wurde Halcinonid und in der Studie von Koopmans wurde Hydrokortison-butyrat eingesetzt. Lediglich in einer Studie ergab die ärztliche Einschätzung (abweichend von der Patienteneinschätzung), dass eine zweimalige Behandlung zu einem höherem therapeutischen Effekt führt.

Zur Frage der einmaligen versus zweimaligen Anwendung von Glukokortikosteroiden wurde eine systematische Auswertung von acht RCT (mit mittel-potenten oder potenten Glukokortikosteroiden), als HTA-Bericht publiziert [Green et al. 2004] und später nochmals zusammengefasst [Green et al. 2005]. In den acht RCT wurden vier Studien mit den neueren topischen Glukokortikosteroiden Fluticasonpropionat sowie drei RCT mit Mometasonfuorat durchgeführt.

Insgesamt wurden dabei keine deutlichen Unterschiede im Therapieeffekt bei einmaliger versus häufigerer, täglicher topischer Anwendung von Gluko-

kortikosteroiden identifiziert. Allerdings ist die methodische Qualität der meisten Studien unzureichend. Eine Anwendungsfrequenz von mehr als zweimal täglich ist aufgrund der Datenlage eindeutig abzulehnen.

Vorbeugung von Schüben

In einer älteren Studie wurde erstmals eine intermittierende Glukokortikosteroidbehandlung zur Verhinderung von Rückfällen (relapses) untersucht; die positiven Ergebnisse wurden jedoch aus methodischen Gründen kritisch beurteilt [Hoare et al. 2000].

In zwei neueren Studien wurde gezeigt, dass bei Kindern und Erwachsenen tatsächlich das Risiko eines Rezidivs nach wirksamer Behandlung signifikant durch eine 16-wöchige intermittierende Behandlung mit dem stärker wirksamen topischen Glukokortikosteroid Fluticasonpropionat gesenkt werden kann [Berth-Jones et al. 2003, Hanifin et al. 2002]. Fluticasonhaltige Creme schnitt in diesen Studien besser ab als eine entsprechende Salbe, wobei die Steroidkonzentration in der Creme deutlich höher war als in der Salbe [Korting 2005].

Nebenwirkungen, Sicherheitsprofil

Häufigere Nebenwirkungen bei topischer Glukokortikosteroidanwendung sind:

1. Atrophie und Teleangiektasien
2. Hautinfektionen
3. Periorale Dermatitis oder steroidinduzierte Rosazea
4. Striae distensae
5. Kontaktallergie gegen Glukokortikosteroide

Das Gesicht ist häufiger von Nebenwirkungen betroffen. Für längere Behandlungsperioden sind daher andere Therapieformen vorzuziehen.

Weiterhin ist im Gesicht, im Genitalbereich sowie in den Beugen von einer erhöhten Resorption auszugehen.

Säuglinge und Kleinkinder sind anfälliger in Bezug auf Nebenwirkungen.

Systemische Nebenwirkungen sind sehr selten (Wachstumshemmung bei Kindern, Cushing-Syndrom).

Nebenwirkungen in kontrollierten Studien

RCT stellen nicht die optimalen Studien dar, um Nebenwirkungen zu erfassen. Vier RCT an Gesunden zeigten eine Hautverdünnung nach sechs Wochen, die innerhalb von vier Wochen reversibel war [Hoare et al. 2000].

Eine neuere offene Studie, die sich mit dem Thema der Sicherheitsaspekte bei der Anwendung von topischen Glukokortikosteroiden befasst, enthält die Schlussfolgerung, dass das stärker wirksame topische Glukokortikosteroid Fluticasonpropionat sicher in der Behandlung der schweren Neurodermitis bis zu vier Wochen bei Kindern ab dem dritten Lebensmonat ist [Friedlander et al. 2002].

Des Weiteren sind aufgrund der Datenlage folgende Schlussfolgerungen zu ziehen [Hoare et al]:

- Es gibt keine Evidenz aus RCT, dass die Verdünnung von topischen Steroidpräparaten zur Verringerung von Nebenwirkungen bei gleichzeitig erhaltener Wirkung führen kann. Die mögliche Störung der Galenik sowie mikrobiologische Kontaminationen können dagegen zu unerwünschten Effekten bei diesem, in der Praxis häufig angewandten, Verfahren führen.
- Es gibt keine Evidenz aus RCT, die Vor- oder Nachteile einer kurzen Anwendung von starken topischen Glukokortikosteroiden gegenüber einer längeren Anwendung von schwachen Glukokortikosteroiden vergleicht.

Nutzen-Risiko-Verhältnis

In Bezug auf das Verhältnis von erwünschten Wirkungen zu Nebenwirkungen (Hautatrophie, Suppression der Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse, allergenes Potenzial) lassen sich topische Glukokortikosteroide in zwei Kategorien einteilen:

Kategorie 1 erfasst solche Präparate, deren Verhältnis von erwünschten zu unerwünschten Wirkungen „nur“ etwa ausgeglichen ist: Betamethasonvalerat, Clobetasolpropionat, Hydrokortison, Triamcinolonacetonid.

Kategorie 2 erfasst solche Präparate, bei denen die erwünschten im Verhältnis zu den unerwünschten Wirkungen deutlich überwiegen: Hydrokortisonbutyrat, Mometasonfuroat, Methylprednisolonaceponat, Prednicarbat [Luger et al. 2005, AWMF-Leitlinie 013/034].

Pharmakoökonomie

Die mittleren Tageskosten der topischen Glukokortikosteroidtherapie betragen bei einmal täglicher Anwendung und jeweils 5 g Verbrauch von glukokortikosteroidhaltigen Externa im Durchschnitt 3,44 Euro. Zugrunde gelegt wurden hier die Preise der zehn am häufigsten angewendeten topischen glukokortikosteroidhaltigen Fertigarzneimittel in Deutschland. Ein dreimonatiger Behandlungszyklus beläuft sich somit durchschnittlich auf 309,38 Euro.

Zur Kosteneffektivität der topischen Glukokortikosteroidtherapie wurden bislang nur modellierte Daten im Vergleich zu topischen Calcineurininhibitoren publiziert [Ellis et al. 2003 und 2006, Abramovits et al. 2005]. In einem systematischen Review fanden Green et al. [2004 und 2005] keine genügenden Daten zur pharmakoökonomischen Klärung der Wirtschaftlichkeit einer einmal täglichen versus zweimal täglichen Behandlung der Neurodermitis mit topischen Glukokortikosteroiden.

Zusammenfassende Beurteilung der Klinischen Studien

- Topische Glukokortikosteroide zeigen gegenüber Placebo einen deutlichen Therapieeffekt. Es gibt allerdings nur wenige gut kontrollierte Studien zu älteren topischen Glukokortikosteroiden versus Placebo [1b,A].
- Ein zusätzlicher therapeutischer Nutzen eines topischen Antibiotikums in Kombination mit einem topischen Steroid konnte nicht gezeigt werden [2b,B]. Klinisch deutlich sekundär infizierte Ekzemareale wurden allerdings nicht separat ausgewertet – hier ist ein klinischer Nutzen denkbar [-,D]

- Vehikel können den Effekt des topischen Glukokortikosteroids beeinflussen [2b,B].
- Die Kombination mit feuchten Umschlägen kann die Wirkung von topischen Glukokortikosteroiden steigern. Hierbei sind allerdings keine Langzeitnebenwirkungen überprüft worden [1b,A].
- Es gibt keine Evidenz aus kontrollierten Studien, dass die Hautverdünnung ein Problem bei korrekter Anwendung darstellt. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass eine korrekte Anwendung bei ambulanter Anwendung nicht immer zu gewährleisten ist, insbesondere da topische Glukokortikosteroide von einigen Patienten über den vom Arzt empfohlenen Zeitraum hinaus angewendet werden [-,D].
- Insgesamt wurden bislang keine deutlichen Unterschiede im Therapieeffekt bei einmaliger versus häufigerer, täglicher Anwendung identifiziert [1b,A].
- Die Intervalltherapie mit stärkeren topischen Glukokortikosteroiden über einen Zeitraum von drei bis vier Monaten kann wahrscheinlich das Risiko von Rezidiven senken [1b,A]. Studien zu Wirkungen und Nebenwirkungen bei Anwendung dieses Verfahrens über einen längeren Zeitraum stehen aus.

Therapieempfehlung

Topische Glukokortikosteroide zählen zu den wichtigsten antiinflammatorischen Substanzen, die bei der Neurodermitis eingesetzt werden [-,D].

Topische Glukokortikosteroide werden hinsichtlich ihrer Wirkstärke gemäß des lokalen Schweregrades eingesetzt. Bei unzureichender Wirkung kann die Wirkstärke gesteigert werden [-,D].

Die Behandlung mit topischen Glukokortikosteroiden soll in der Regel einmal täglich, in Ausnahmefällen zweimal täglich als Intervalltherapie erfolgen. Eine dauerhafte Behandlung ist abzulehnen [1b,A].

Problembereiche für die Behandlung mit topischen Glukokortikosteroiden

sind das Gesicht, die intertriginösen Areale und das Skrotum, bei Kindern darüberhinaus aufgrund der erhöhten Resorption auch das Capillitium. Hier sollen topische Glukokortikosteroide nur zeitlich auf wenige Tage befristet eingesetzt werden [-,D].

Das fehlende Ansprechen auf topische Glukokortikosteroide kann auf eine verminderte Compliance, z. B. bei „Kortisonangst“, auf einer Allergie gegen Glukokortikosteroide oder auf fortbestehende Triggerung der Neurodermitis durch Schubfaktoren beruhen. Auch spricht wahrscheinlich eine kleine Untergruppe nicht ausreichend auf Glukokortikosteroide an (so genannte Non-Responder [Furie et al. 2003]) [2b,B]. Eine zeitlich begrenzte Intervalltherapie mit topischen Glukokortikosteroiden über die Phase der Abheilung hinaus kann wahrscheinlich das Risiko von Rezidiven senken [1b,A].

Potentere Glukokortikosteroide (Klasse III) sollen im Gesicht nur in Ausnahmefällen angewendet werden [-,D].

Insbesondere Säuglinge und Kleinkinder, sind anfälliger in Bezug auf Nebenwirkungen. Potentere Glukokortikosteroide (Klasse III) sollen in dieser Altersgruppe nur in Ausnahmefällen eingesetzt werden [-,D].

3.3 Topische Calcineurinantagonisten

Topische Calcineurinantagonisten sind seit fünf Jahren zur Therapie der Neurodermitis verfügbar. Ihr Wirkprinzip beruht auf einer reversiblen Hemmung intrazellulärer calcineurinabhängiger Signalwege, was letztlich in einer Herunterregulation von Mechanismen führt, die insbesondere in hautinfiltrierenden T-Lymphozyten von Bedeutung sind.

Die Therapie stellt somit, ähnlich wie die Behandlung mit topischen Glukokortikosteroiden eine symptomatische antientzündliche Therapie dar, wobei das Nebenwirkungsspektrum der beiden Substanzgruppen unterschiedlich ist. Zwei Vorteile im Sicherheitsprofil

von topischen Calcineurininhibitoren bestehen darin, dass sie die Aktivitäten von Bindegewebszellen (Fibroblasten) nicht herunterregulieren und es auch nach längerer Anwendung nicht zu einer Atrophie (Hautverdünnung) kommt. Auch führen längere Anwendungen von topischen Calcineurininhibitoren nicht zu Nebenwirkungen im Bereich des Gesichts, die für die längere Anwendung von topischen Glukokortikosteroiden charakteristisch sind (steroidinduzierte Rosacea, periorale Dermatitis).

Kontrollierte klinische Studien zur Wirksamkeit von Pimecrolimus

Pimecrolimus wurde – wie Tacrolimus – in einer Reihe von groß angelegten klinischen Studien hinsichtlich der Wirksamkeit und Nebenwirkungen vor der Zulassung untersucht. Bemerkenswerterweise nahmen hier an den frühen Studien auch Säuglinge und Kleinkinder unter zwei Jahren teil, für die zurzeit jedoch noch keine offizielle Zulassung zur Behandlung der Neurodermitis vorliegt. Insgesamt nahmen über 2000 Patienten an klinischen Studien zu Pimecrolimus teil [Übersichten in Eichenfield et al. 2003, Gupta et al. 2003, Graham-Brown et al. 2003].

Eine relativ große Patientenzahl wurde dabei in RCT untersucht, in denen Pimecrolimus gegen Placebo verglichen wurde. In allen Studien wurde eine Überlegenheit von Pimecrolimus gegenüber Placebo gezeigt.

Pimecrolimus versus Placebo: RCT mit erwachsenen Patienten

Van Lent et al. (1998) untersuchten 34 erwachsene Patienten mit moderatem Ekzem doppel-blind, placebo-kontrolliert im Rechts-Links-Vergleich. Topisches 1 % Pimecrolimus wurde zweimal täglich von 16 Patienten bzw. einmal täglich von 18 Patienten aufgetragen. Der Effekt wurde mit Pflegecreme, welche auf Läsionen korrespondierender Stellen auf der anderen Seite verwendet wurde, verglichen. Nach 21 Tagen zeigten 72 Prozent der Patienten, die Pimecrolimus zweimal täglich auf-

getragen hatten, eine Besserung des klinischen Hautscores, während der gleiche Effekt nur bei 38 Prozent der Patienten, die Pimecrolimus einmal täglich verwendeten, beobachtet wurde. 10 bzw. 6 Prozent Besserung wurden unter Pflegecreme (nach zweimal bzw. einmal täglicher Anwendung) beobachtet.

Luger et al. (2001) untersuchten 260 erwachsene Patienten mit mäßig bis schwer ausgeprägter Neurodermitis. Allerdings wurden hier neben der mittlerweile zugelassenen Konzentration von 1 % (n=45 untersuchte Patienten) drei weitere Konzentrationen von Pimecrolimus in einer Cremegrundlage parallel verglichen: 0,05 % (n=42 Patienten), 0,2 % (n=46 Patienten), 0,6 % (n=42 Patienten). Placebocreme erhielten 43 Patienten. Auch wurde in einem weiteren Studienarm vergleichend 0,1 % Betamethason-17-valeratcreme (n=42 Patienten) zweimal täglich auf befallenen Areale über drei Wochen angewandt (s. u.). Pimecrolimus 1 % erwies sich mit einer mehr als 50-prozentigen Besserung des Ekzemscores bei Neurodermitis bei 53,1 Prozent der Patienten gegenüber Placebo (16,3 Prozent der Patienten) deutlich überlegen.

Meurer et al. untersuchten in einer Studie 192 erwachsene Patienten mit Neurodermitis und führten auf Basis der hier erhobenen Daten auch eine Subgruppenanalyse von Patienten mit schwerer Neurodermitis durch [Meurer et al. 2002 und 2004]. Hier wurde Pimecrolimus zweimal täglich versus Vehikel bei ersten Zeichen eines Schubes angewandt. Akute Schübe durften mit mittelstarkem Steroid (Prednicarbat) behandelt werden. Primärer Messparameter war in diesen Studien der Vergleich von Tagen, an denen das topische Steroid zusätzlich angewandt wurde. In beiden Studien war der Anteil von „Steroidanwendungstagen“ signifikant niedriger, wenn bei ersten Zeichen einer Hautverschlechterung Pimecrolimus (statt Vehikel) angewendet wurde. Außerdem erfuhr mehr Patienten in der Pimecrolimusgruppe keinen Schub während der Behandlung (44,8 % versus 18,8 %), und

der Ekzemscore EASI (eczema area and severity index) reduzierte sich stärker in der Pimecrolimusgruppe (48,3 % versus 15,9 %, $p < 0,001$). Weiterhin wurde eine stärkere Besserung der Lebensqualität in der Pimecrolimusgruppe mittels standardisiertem Befragungsinstrument erfasst.

Kaufmann et al. (2006) beschreiben in einer prospektiven randomisierten Studie über sieben Tage einen signifikanten Effekt von Pimecrolimus im Vergleich zu Placebo im Bezug auf den Juckreiz, wobei hier 100 vs. 98 Patienten untersucht wurden. Der Effekt auf den Juckreiz war bereits nach 48 Stunden statistisch signifikant unterschiedlich bei einer Verbesserung von 56 % im Juckreizscore unter Pimecrolimus versus 34 % bei Vehikel-behandelten Patienten.

Pimecrolimus versus Placebo: RCT mit Kindern

Eichenfield et al. (2002) behandelten 403 Kinder und Jugendlichen im Alter von einem bis 17 Jahren mit milder bis mäßig ausgeprägter Neurodermitis zweimal täglich mit 1 % Pimecrolimus bzw. mit Vehikel über sechs Wochen. Es zeigte sich in der Pimecrolimusgruppe eine signifikante Verbesserung gegenüber Placebo bei allen erfassten Parametern zu allen Untersuchungszeitpunkten. In einer Untergruppe des Studienkollektivs wurde die Lebensqualität der Eltern (QoL) mit einem strukturierten Fragebogen erfasst [Whalley et al. 2002]. Hier zeigte sich eine signifikante Überlegenheit von Pimecrolimus gegenüber Vehikel in der Verbesserung der QoL zwischen der Baseline-Untersuchung und nach sechs Wochen bzw. nach sechs Monaten.

Wahn et al. (2002) untersuchten 713 pädiatrische, jugendliche Patienten im Alter von zwei bis 17 Jahren mit milder Neurodermitis. Hier wurde Pimecrolimus oder Vehikel zweimal beim ersten Zeichen des Juckreizes angewandt. Als kurze Intervention war die Anwendung mit mittelstarkem topischen Steroid bei akutem Schub erlaubt. Die Dauer der Intervention betrug ein Jahr. Die Zahl

der erfassten Schübe war in der Pimecrolimusgruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe.

Ho et al. (2003) behandelten 186 Patienten (mittleres Alter 13 Monate) mit mittelschwerer Neurodermitis über sechs Wochen mit 1 % Pimecrolimus oder Vehikel. Hier kam es bei 54,5 % versus 23,8 % zur kompletten oder fast kompletten Abheilung nach Pimecrolimus versus Vehikel ($p < 0,001$) und weniger Patienten litten unter Juckreiz (72,4 % versus 33,3 %, $p < 0,001$). Fast die Hälfte der Patienten in der Vehikelgruppe beendete den Versuch vorzeitig, während in der Pimecrolimusgruppe nur elf Prozent der Patienten den Versuch abbrachen.

In einer Studie von Kapp et al. (2002) wurden 251 Säuglinge und Kleinkinder (Alter 3–23 Monate) bei Bedarf über ein Jahr behandelt. Pflegecremes und der zeitlich begrenzte Einsatz von topischen Glukokortikosteroiden im Schub waren erlaubt. Der Anteil der Patienten ohne Schübe war nach sechs Monaten mit 70 % (Pimecrolimusgruppe) gegenüber 33 % (Plazebogruppe) signifikant höher. Auch zeigte ein signifikant höherer Anteil von Kindern, die Pimecrolimus anwandten, nach einem halben Jahr einen Ekzemscore IGA < 1 , d. h. eine fast komplette Abheilung. Im Vergleich zur Vehikelgruppe wurden weniger Glukokortikosteroide angewendet (52,9 % versus 37,0 %, $p < 0,03$).

Pimecrolimus versus topische Glukokortikosteroide mit Erwachsenen

Luger et al. (2001) untersuchten vergleichend Pimecrolimus und Betamethason-17-valeratcreme (0,1 %, $n = 46$ versus $n = 42$ Patienten), die zweimal täglich auf betroffene Areale über drei Wochen angewandt wurde. Hierbei erwies sich Betamethason-17-valerat mit einer mehr als 50-prozentigen Besserung des Ekzemscores bei Neurodermitis bei 88,1 % der Patienten gegenüber Pimecrolimus (53,3 % der Patienten) und Plazebo (16,3 % der Patienten) als überlegen.

Luger et al. (2004) untersuchten in einer Multicenterstudie 658 Erwach-

sene mit Neurodermitis über ein Jahr. Diese verwendeten entweder Glukokortikosteroide (Triamcinolonacetonid an Stamm und Extremitäten oder Hydrokortisonazetat im Gesicht, Nacken und an intertriginösen Arealen) oder Pimecrolimus. Primäre Messungen bezogen sich auf die Verträglichkeit und Nebenwirkungen. Die Wirksamkeit war während der Behandlungszeit in der Steroidgruppe höher als in der Pimecrolimusgruppe. Dabei war der Anteil der Patienten in der Pimecrolimus- versus Steroidgruppe mit einem Ekzem (IGA Score > 2) nach sechs Monaten mit 54,1 % versus 82,5 % und nach zwölf Monaten mit 52,3 % versus 81,9 % jeweils signifikant unterschiedlich ($p < 0,001$).

Vergleichende Studien zu Pimecrolimus versus schwache Glukokortikosteroide (Hydrokortisonazetat, Prednisolon) bzw. zu Pimecrolimus versus Glukokortikosteroide bei Kindern liegen nicht vor. Die Daten zu Hydrokortisonazetat können aus der Studie von Luger et al. (2004) nicht extrapoliert werden, da hier am Stamm und an den Extremitäten gleichzeitig mit Triamcinolonacetonid behandelt wurde.

Pimecrolimus versus Tacrolimus

Hier liegt eine Studie von Kempers et al. (2004) vor, die primär die lokalen Nebenwirkungen von Pimecrolimus 1 % mit denen von Tacrolimus 0,03 % verglichen hat. Sie wird daher unten dargestellt. Die Wirksamkeit (sekundärer Parameter) war am Ende der Intervention (nach 43 Tagen) statistisch nicht signifikant unterschiedlich.

Kontrollierte klinische Studien zur Wirksamkeit von Tacrolimus

Tacrolimus wurde – wie Pimecrolimus – in großen klinischen Studien hinsichtlich der Wirksamkeit und Nebenwirkungen vor der Zulassung untersucht. Bemerkenswerterweise nahmen auch hier an den frühen Studien Säuglinge und Kleinkinder unter zwei Jahren teil, für die zurzeit noch keine offizielle Zulassung zur Behandlung der Neurodermitis vorliegt [Übersichten bei Ei-

chenfield et al. 2003, Gupta et al. 2003, Graham-Brown et al. 2003].

Tacrolimus versus Plazebo

Eine vergleichsweise große Patientenzahl wurde in RCT untersucht, in denen Tacrolimus gegen Plazebo untersucht wurde. In allen kontrollierten Studien wurde eine Überlegenheit von Tacrolimus gegenüber Plazebo gezeigt.

Tacrolimus versus Plazebo: RCT mit erwachsenen Patienten

Ein RCT mit Erwachsenen ($n = 215$) wurde von Ruzicka et al. (1997) publiziert. In der Studie wurde neben der mittlerweile zugelassenen Konzentration von 0,03 % und 0,1 % noch eine Konzentration von 0,3 % gegen Vehikel über einen Behandlungszeitraum von drei Wochen getestet. Alle Konzentrationen erwiesen sich gegenüber Vehikel als wirksam, die Konzentrationen untereinander führten zu keinen statistisch signifikanten Unterschieden.

In einer US-amerikanischen Studie [Hanifin et al. 2001] wurden 632 Erwachsene mit 0,03 % Tacrolimus ($n = 211$) versus 0,1 % Tacrolimus ($n = 209$) versus Vehikel ($n = 212$) zweimal täglich über zwölf Wochen behandelt. Es zeigte sich ein signifikant besseres Ansprechen von Tacrolimus im Vergleich zu Vehikel ($p < 0,001$), was mit verschiedenen Scores erfasst wurde. Es zeigte sich eine bessere Wirkung von 0,1 % Tacrolimus im Vergleich zu 0,03 %. Daten zur Sicherheit und zu den Nebenwirkungen wurden separat publiziert (siehe unten) [Soter et al. 2001]. Eine Untergruppe aus der Studie von Hanifin et al. (2001) wurde hinsichtlich möglicher Veränderungen der Lebensqualität untersucht; die Ergebnisse wurden wiederum separat publiziert [Drake et al. 2001]. Die Behandlung mit Tacrolimussalbe war hier mit signifikant höheren Verbesserungen der Lebensqualität assoziiert als die mit Vehikel.

In einer kleineren Studie mit insgesamt 14 Patienten wurden gezielt lichenifizierte Areale behandelt [Granlund et al. 2001]. Auch wenn die Lichenifikation während des kurzen Behandlungszeit-

raums nicht zurückging, erwies sich Tacrolimus gegenüber Vehikel bei diesen chronischen Läsionen als therapeutisch im Hinblick auf die Juckreizlinderung wirksam.

Tacrolimus versus Plazebo: RCT mit Kindern

Ein RCT mit Kindern (n=180) wurde von Boguniewicz et al. (1998) publiziert. In der Studie wurde neben der mittlereweile zugelassenen Konzentration von 0,03% und 0,1% noch eine Konzentration von 0,3% gegen Vehikel über einen Behandlungszeitraum von drei Wochen getestet. Alle Konzentrationen erwiesen sich gegenüber Vehikel als wirksam, die Konzentrationen untereinander führten zu keinen statistisch signifikanten Unterschieden.

In einer US-amerikanischen Studie wurden 352 Kinder von zwei bis 15 Jahren mit mäßiger bis schwerer Neurodermitis mit 0,03% Tacrolimus (n=117) versus 0,1% Tacrolimus (n=118) versus Vehikel über zwölf Wochen behandelt [Paller et al. 2001]. Es zeigte sich ein signifikant besseres Ansprechen von Tacrolimus im Vergleich zu Vehikel ($p < 0,001$). 0,1% Tacrolimus erwies sich im Vergleich zu 0,03% Tacrolimus als wirksamer. Die separat publizierten Daten zur Lebensqualität erbrachten Hinweise zur Verbesserung der Lebensqualität durch Tacrolimus in allen Altersgruppen [Drake et al. 2001].

Schachner et al. (2005) beschreiben anhand von 317 Patienten im Alter von zwei bis 15 Jahren im Rahmen einer sechswöchigen randomisierten, plazebo-kontrollierten Doppelblindstudie eine signifikant höhere Verbesserung des Hautzustandes nach Tacrolimus im Vergleich zu Plazebo und folgern, dass eine Monotherapie mit Tacrolimus 0,03% effektiv in der Behandlung von pädiatrischen Patienten mit milder bis moderater Neurodermitis ist.

In einer aktuellen Studie untersuchten Rigopoulos et al (2006) 60 Patienten im Alter von sechs bis 21 Jahren mit einer Pityriasis alba, die eng mit der Neurodermitis assoziiert ist. Sie verglichen hier

die Behandlung von 0,1-prozentigem Tacrolimus in Kombination mit einem Lichtschutzmittel gegenüber Placebo und dem Lichtschutzmittel. Nach neunwöchiger Behandlung ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf die Hypopigmentierung, den Juckreiz und die Schuppung, wobei sich Tacrolimus als therapeutisch wirksam erwies.

Tacrolimus versus Glukokortikosteroide: RCT mit Erwachsenen

In einer Studie von Reitamo et al. (2002) wurden 570 erwachsene Patienten mit mäßig bis schwer ausgeprägter Neurodermitis mit 0,03% Tacrolimus (n=293) versus 0,1% Tacrolimus (n=292) versus 0,1% Hydrokortisonbutyrat (n=186) zweimal täglich über drei Wochen behandelt. Es gab hinsichtlich der Wirkung keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen 0,1% Tacrolimus und dem mittelstarken topischen Steroid Hydrokortisonbutyrat. Die Verbesserung des Hautscores „modifizierter Eczema Area and Severity Index“ (mEASI) war bei 0,03% Tacrolimus allerdings signifikant geringer als bei 0,1% Tacrolimus ($p < 0,001$) oder Hydrokortisonbutyrat ($p = 0,002$).

Reitamo et al. (2005) verglichen in einer randomisierten doppel-blinden Studie 0,1% Tacrolimus bei 487 Patienten mit der Wirkung von 0,1% Hydrokortisonbutyrat bei 485 Patienten bzw. 1% Hydrokortisonacetat im Bereich des Gesichts und Nackens. Die Responderate wurde als 60-prozentige Verbesserung eines modifizierten Hautscores definiert. Sie wurde bei 73 Prozent in der Tacrolimusgruppe und 52 Prozent in der Steroidgruppe erreicht, das Ergebnis war signifikant unterschiedlich.

In einer weiteren Studie wurden 975 erwachsene Patienten mit 0,1% Tacrolimus versus 0,1% Hydrokortisonbutyrat am Stamm und Extremitäten bzw. Hydrokortisonacetat im Gesicht und am Hals behandelt. Tacrolimus erwies sich hier in einigen Items als wirksamer als die beiden verwendeten topischen Glukokortikosteroide [Garside et al. 2005].

Tacrolimus versus Glukokortikosteroide: RCT mit Kindern

In einer bereits im HTA-Bericht von 2000 [Hoare et al. 2000] berücksichtigten Studie [Kawashima et al. 1996] mit 181 Kindern, die über einen Zeitraum von drei Wochen mit Tacrolimus versus Betamethason-17-Valerat behandelt wurden, wurden keine signifikanten Unterschiede in der Wirkung beider Substanzen beschrieben [zitiert nach Garside et al. 2005].

Reitamo et al. (2002) behandelten 560 Kinder (2 bis 15 Jahre) mit moderater bis schwerer Neurodermitis mit 0,03% Tacrolimus (n=189) bzw. mit 0,1% Tacrolimus (n=186) bzw. mit 1% Hydrokortisonacetat (n=185) zweimal täglich über drei Wochen. Hierbei erwiesen sich beide Konzentrationen von Tacrolimus (0,03% und 0,1%) in ihrer topischen Anwendung als wirksamer als das schwach wirksame 1% Hydrokortisonacetat. Die höhere Konzentration Tacrolimus zeigt sich als wirksamer als die niedrigere Konzentration bei Kindern mit moderater bis schwerer Neurodermitis.

In einem modifizierten Design wurden von Reitamo et al. (2005) die Wirkungen einmaliger versus zweimaliger Applikationen von 0,03% Tacrolimus pro Tag mit der Wirkung von Hydrokortisonacetat verglichen. Es wurden 624 Kinder rekrutiert (zwei bis 15 Jahre alt). 0,03% Tacrolimussalbe war stärker wirksam als 1% Hydrokortisonacetat bei mäßig bis schwer ausgeprägter Neurodermitis bei Kindern. Die zweimalige tägliche Applikation von Tacrolimus erbrachte dabei signifikant bessere Ergebnisse als die einmalige Applikation von Tacrolimus; hiervon profitierten insbesondere schwer betroffene Patienten ($p = 0,001$).

Eine weitere randomisierte Studie überprüfte die Wirksamkeit von Tacrolimus 0,03% im Vergleich zu Methylprednisolonacetat 0,1% über drei Wochen. Während beide Behandlungsgruppen in Bezug auf den globalen Score „IGA“ gleich gut auf die Therapie ansprachen, erwies sich Methylprednisolonacetat signifikant vorteilhafter in Bezug auf den Hautscore „EASI“

sowie in Bezug auf die Juckreizreduktion und Besserung der Schlaflosigkeit [Bieber et al. 2007].

Langzeitstudien mit Tacrolimus

Zur Anwendung topischer Immunmodulatoren bzw. topischer Calcineurin-Inhibitoren wurde eine S1-Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes Deutscher Dermatologen [Luger et al. 2004] publiziert. Hier wird auf drei Langzeitstudien mit Tacrolimus hingewiesen, die bis dahin lediglich als Kurzzusammenfassung bzw. Tagungsbeitrag verfügbar waren:

In einer sechsmonatigen randomisierten doppelblinden multizentrischen Studie wurde 0,1% Tacrolimus-Salbe zweimal täglich an 972 Erwachsenen mit mittelschwerem bis schwerem atopischen Ekzem im Vergleich zu einem topischen Kortikosteroid (0,1% Hydrokortisonbutyrat auf Rumpf und Extremitäten, 1% Hydrokortisonacetat auf Gesicht und Nacken) aufgetragen. Im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie war für 0,1% Tacrolimus-Salbe die Ansprechrate nach drei Monaten signifikant höher als die mit topischen Glukokortikosteroiden [Reitamo et al. 2003].

In einer offenen Langzeitstudie wurde über zwölf Monate an 255 Kindern mit mittelschwerer und schwerer Neurodermitis gezeigt, dass die Substanz abgesehen von einem transienten Gefühl des Brennens und des Juckreizes keine Nebenwirkungen verursacht und ihre Wirksamkeit nicht verliert [Kang et al. 2001]. In einer weiteren Langzeitstudie über bis zu vier Jahre wurden annähernd 800 Patienten (im Alter von ≥ 2 Jahren) zeitweise oder andauernd 0,1% Tacrolimus-Salbe behandelt [Rico et al. 2003]. Diese Studie bestätigte im Wesentlichen die Ergebnisse aus 2001.

Nebenwirkungen, Sicherheitsprofil von topischen Calcineurininhibitoren: allgemeine Aspekte

[siehe auch S1-Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, Luger et al. 2004]

Die häufigste Nebenwirkung von topischen Tacrolimus ist ein Brennen an der Applikationsstelle. Unter Tacrolimus trat es bei etwa 14 Prozent der pädiatrischen Patienten und bei etwa 23 Prozent der erwachsenen Patienten auf. Das Hautbrennen ist allerdings meist nur mild bis mäßig stark ausgeprägt und von kurzer Dauer. Bei Pimecrolimus kommt es initial häufiger zu einem Wärmegefühl, manchmal auch zum Brennen der Haut. Es ist beschrieben, dass in Einzelfällen die Anwendung von Tacrolimus mit einer Alkoholintoleranz einhergehen kann [Milingou et al. 2004].

Topische Calcineurininhibitoren erhöhen das Risiko für Herpesinfektionen der Haut leicht.

Hautatrophie trat auch bei der Langzeitanwendung von topisch applizierten Calcineurin-Inhibitoren nicht auf, während es unter Bethametasonvalerat 0,1% und Triamcinolonacetonid 0,1% bereits nach vier Wochen zu einer Abnahme der Hautdicke um 7,9 bzw. 12,2 Prozent kam.

Dosisabhängige Blutspiegel waren nach Anwendung von Pimecrolimus in Studien nicht in signifikanter Höhe messbar. Bei Patienten mit Neurodermitis waren die Blutspiegel von Tacrolimus dagegen dosisabhängig und abhängig vom Schweregrad der Erkrankung und dem Grad der Akuität des Ekzems. So konnten in über 80 Prozent der untersuchten Proben von Patienten unterschiedlichen Alters und mit unterschiedlichen Behandlungsregime kein Tacrolimus-Blutspiegel (Bestimmungsgrenze 0,5 ng/ml) bestimmt werden. In 93 Prozent der auswertbaren Blutproben lag der Wert für Tacrolimus unter 1 ng/ml. Unter Okklusionsanwendung von Tacrolimus kann es zu relevanten Serumspiegeln kommen.

Bislang gibt es keine klinischen Anhaltspunkte, dass es unter der Behandlung der Neurodermitis mit topischen Calcineurininhibitoren häufiger zum Auftreten von Hauttumoren kommt. Auf Basis von freiwilligen – unsystematischen – Meldungen von Nebenwirkungen der topischen Therapie mit Tacrolimus und Pimecrolimus durch Ärzte

ist nach Zulassung bislang kein derartiges Risiko erkennbar.

Weiter wurde für keine der beiden Substanzen ein phototoxisches oder photoallergenes Potenzial beim Menschen beschrieben. Für Tacrolimus-Salbe liegen Sicherheitsdaten aus der Nachbeobachtung von fast 10.000 US-Studiopatienten bis zu dreieinhalb Jahren vor.

Auch in haarlosen Mäusen war die mediane Zeit bis zum Auftreten von Hauttumoren für die behandelte Gruppe für 0,03% und 0,1% Tacrolimus im Vergleich mit der Salbengrundlage in einer 52-wöchigen Photokarzinogenität-Studie nicht verkürzt. Ab 0,3% Tacrolimus-Salbe, einer Wirkstoffkonzentration, die nicht im Handel ist, war dagegen die mediane Zeit bis zum Auftreten der Hauttumoren verkürzt. Die Bedeutung dieser Befunde für den Menschen ist unklar.

Von der amerikanischen Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) wurde eine in den amerikanischen Fachinformationen und Beipackzetteln seit Frühjahr 2006 verbindliche Warnung vorgeschrieben, in der aufgrund der fehlenden Langzeiterfahrung mit den Substanzen auf ein möglicherweise erhöhtes Risiko für Hautkrebs oder Lymphome hingewiesen wird (so genanntes „Blackbox Warning“). Die europäische Zulassungsbehörde EMEA (European Medicines Agency 2006) weist in einer Stellungnahme vom 27. März 2006 darauf hin, dass sie aufgrund der vorhandenen Daten nicht in der Lage ist, ein onkogenes Risiko durch die Anwendung von topischen Calcineurininhibitoren abschließend einzuschätzen. Die EMEA folgert, dass nach ihrem „Safety Review“ der Nutzen bei der Verwendung von topischen Calcineurininhibitoren bei der Behandlung der Neurodermitis gegenüber den Risiken überwiegt. Die Substanzen sollen jedoch mit Vorsicht als „Second Line Medikamente“ verwendet werden, um so das potenzielle Risiko von Hautkrebs oder Lymphomen soweit wie möglich zu reduzieren. Auf die Notwendigkeit von weiteren Langzeitstudien wird hingewiesen [European Medicines Agency 2006].

In einer „nested“ Fall-Kontroll-Studie wurde eine große US-Datenbank (PharMetrics) ausgewertet. Hier wurden jedem Patienten, der mit den beiden Diagnosen Lymphom und Dermatitis erfasst war, vier Kontrollen von Patienten ohne Lymphom zugeordnet. Nach konditionaler logistischer Regression wurden die Odds Ratios für die Association zwischen topischer Immunsuppression und Lymphomen errechnet [Arellano et al. 2007]. Hier ergaben sich weder für Pimecrolimus (OR 0,8; 95 % C.I. 0,4–1,6) noch für Tacrolimus (OR 0,8; 95 % C.I. 0,4–1,0) statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen Lymphomen und Behandlung.

In einer methodisch gleichartig angelegten Studie mit einer englischen Datenbank war die Zahl der mit topischen Calcineurininhibitoren behandelten Patienten zu klein, um signifikante Zusammenhänge herzustellen [Margolis et al. 2007].

Die Impfantwort bei Kindern ist unter der Therapie mit topischen Calcineurininhibitoren nicht reduziert [Papp et al. 2005, Hofman et al. 2006].

Studien zum Sicherheitsprofil von Pimecrolimus

Wie in mehreren RCT beschrieben, kommt es nach Auftragen von Pimecrolimus zu einem vorübergehendem Wärmegefühl oder Brennen auf der Haut (8–26 %) [Luger et al. 2001, Wahn et al. 2002].

Luger et al. (2004) untersuchten in einer Multicenterstudie 658 Erwachsene mit Neurodermitis über ein Jahr. Diese verwendeten entweder Glukokortikosteroide (Triamcinolonacetonid und/oder Hydrokortison) oder Pimecrolimus. Die Inzidenz der Hautinfektionen war in der Untergruppe der Patienten, bei denen > 30 % der Körperoberfläche betroffen waren, signifikant höher bei Steroid- als bei Pimecrolimusanwendung. Drei Patienten in der Steroidgruppe berichteten vom Neuauftreten von Striae.

In einem direkten Vergleich von Pimecrolimus versus Tacrolimus 0,03 % bei 141 Patienten (Altersgruppe zwei bis 17 Jahre) wurde eine niedrigere lokale

Nebenwirkungsrate von Pimecrolimus beschrieben [Kempers et al. 2004].

RCT bieten nicht immer das optimale Design zur Erfassung von Nebenwirkungen. Daher werden hier auch offene Studien zum Thema Nebenwirkungen und Sicherheitsprofil berücksichtigt:

Die topische Anwendung von Pimecrolimus führt nicht zu erhöhten Blutspiegeln. Diese wurde untersucht

- an freiwilligen Erwachsenen (n = 12, offene Studie) [van Leent et al. 2002]
- an Kindern im Alter von ein bis vier Jahren [Harper et al. 2001]
- an Kindern mit Neurodermitis zwischen acht Monaten und 14 Jahren [Allen et al. 2003]
- an Kindern mit Neurodermitis, mitbestimmt in einem RCT [Wahn et al. 2002].

Pimecrolimus induziert im Gegensatz zu topischen Glukokortikosteroiden keine Hautatrophie [Queille-Roussel et al. 2001].

Das NICE (2004) errechnete in einer gepoolten Analyse der RCT keine erhöhten Unterschiede gegenüber den bakteriellen Hautinfektionen, jedoch ein erhöhtes Risiko gegenüber viralen Infektionen (insbesondere HSV) bei Anwendung von Pimecrolimus versus Placebocreme von 12 % versus 6 %, (RR 1,97; 95 % CI 1,21–3,19) [Garside et al. 2005]. Diese Zahl entspricht der zuvor publizierten erhöhten Frequenzen von viralen Hautinfektionen bei Langzeitanwendung von Pimecrolimus im Vergleich zu Placebo bei Kindern (12,4 % versus 6,3 %) – diese waren aber statistisch nicht signifikant [Wahn et al. 2002].

Die aktuelle Einschätzung des Risikos von UAW durch die Behörden FDA und EMEA wird im Abschnitt „Nebenwirkungen, Sicherheitsprofil von topischen Calcineurininhibitoren: allgemeine Aspekte“ oben zusammengefasst.

Studien zum Sicherheitsprofil von Tacrolimus

Soter et al. (2001) publizierten zum RCT von Hanifin et al. (2001) das Nebenwirkungsspektrum von Tacrolimus bei Erwachsenen. Als lokale Nebenwirkungen wurden hier Hautbrennen

sowie Juckreiz über einige Tage (besonders bei ausgeprägter Neurodermitis) hervorgehoben. Tacrolimus war in 80 Prozent der Blutuntersuchungen nicht messbar. Messbare Konzentrationen von Tacrolimus im Blut waren transitrisch und nicht mit Nebenwirkungen assoziiert [Soter et al. 2001]. Transitrisches Brennen während der ersten Behandlungstage war die Nebenwirkung von Tacrolimus, die auch in den anderen RCT im Vergleich zu Vehikel oder topischen Glukokortikosteroiden gehäuft beschrieben wurde.

In einer Metaanalyse von fünf klinischen Studien wurde die für zwölf Wochen adjustierte Inzidenz aller kutanen Infektionen bei Patienten, die mit Vehikel, 0,03 % bzw. 0,1 % Tacrolimus-Salbe behandelt wurden, mit 18,0 %, 24,8 % und 17,7 % für erwachsene Patienten und mit 20,9 %, 19,6 %, bzw. 23,6 % für Kinder errechnet. Es ergab sich mit Ausnahme von Follikulitiden bei Erwachsenen keine signifikante Erhöhung des Risikos für definierte Infektionen gegenüber Vehikel durch Tacrolimus [Fleischer et al. 2002]. Tacrolimus reduziert wahrscheinlich (wie auch topische Glukokortikosteroide) über die Besserung der Störung der Hautbarriere die Dichte von hautkolonisierenden Bakterien (Staphylokokken) [Remitz et al. 2001]. In einem direkten Vergleich von Pimecrolimus versus mit Tacrolimus 0,03 % bei 141 Patienten (zwei bis 17 Jahre) wurde eine niedrigere lokale Nebenwirkungsrate von Pimecrolimus beschrieben [Kempers et al. 2004].

Pharmakoökonomie Tacrolimus

Die mittleren Tageskosten der Tacrolimusbehandlung betragen bei 2 x täglicher Anwendung und jeweils 5 g Verbrauch von Tacrolimus 0,1 % Salbe 14,80 Euro (mittlere Kosten topische Glukokortikosteroide: 6,88 Euro). Ein dreimonatiger Behandlungszyklus beläuft sich somit durchschnittlich auf 1332,00 Euro.

Zur Wirtschaftlichkeit der Behandlung mit Tacrolimus wurden bislang

keine prospektiven Studiendaten publiziert.

In der Kurzzeitbehandlung ist die Anwendung von Tacrolimus im Vergleich zur Behandlung mit topischen Glukokortikosteroiden teurer, sofern beide indiziert wären. Aus pharmakoökonomischer Sicht beschränkt sich die Anwendung daher auf die „second-line“-Anwendung bei Kontraindikationen oder Nebenwirkungen der Glukokortikoidbehandlung.

In einem HTA-Bericht zur Wirtschaftlichkeit der Calcineurininhibitoren bei leichter bis mittelschwerer Neurodermitis fanden sich sowohl für Tacrolimus wie auch für Pimecrolimus keine ausreichenden Studiendaten, die eine Bewertung erlaubt hätten [Garside et al. 2005]. Angesichts der fehlenden Primärdaten aus prospektiven Studien wurden zu beiden Wirkstoffen – wie international üblich – pharmakoökonomische Modellierungen vorgenommen.

In Schweden wurde die Behandlung der leichten bis mittelschweren Neurodermitis mit Tacrolimus in einer solchen Modellierung mittels eines Markov-Modells als kosten-effektiv bewertet [Hjelmgren et al. 2007]. Unter US-amerikanischen Verhältnissen fand sich in einem weiteren Markov-Modell eine wirtschaftliche Überlegenheit bzw. Äquivalenz der Behandlung mit Tacrolimus im Vergleich zu hochpotenten Glukokortikosteroide [Ellis et al. 2006].

Für die Langzeitanwendung liegen mehrere pharmakoökonomische Modellrechnungen (Markov-Modelle), in denen sowohl für die USA wie auch für Deutschland eine Überlegenheit der Langzeitanwendung von Tacrolimus-Salbe versus topischen Glukokortikosteroiden gezeigt wurde [Ellis et al. 2003].

Pimecrolimus

Die mittleren Tageskosten der Pimecrolimusbehandlung betragen bei 2 x täglicher Anwendung und jeweils 2,5 g Verbrauch von Elidel 7,59 Euro (mittlere Kosten topische Glukokortikosteroide: 3,44 Euro). Ein dreimonatiger Behandlungszyklus beläuft sich somit durchschnittlich auf 683,10 Euro.

Coyle et al. (2004) konstatierten in einer kanadischen Studie (Entscheidungsbaummodell) bei Behandlung der Neurodermitis von Kindern und Erwachsenen zwar deutlich höhere Kosten, jedoch auch deutliche inkrementelle Nutzen. Die Kosten-Nutzwert-Relation lag mit 38.000 CDN \$ pro QALY bei Kindern und 35.000 CDN \$ in akzeptablen Größenordnungen. Auch Ellis et al. (2006) zeigten an einem Markov-Modell eine akzeptable Kosten-Nutzwert-Relation bei Behandlung der leichten bis mittelschweren Neurodermitis mit Elidel. Die Kosten pro zusätzlichem QALY lagen bei 38.200 US \$. Insgesamt resümieren die Autoren, dass die Behandlung mit Pimecrolimus im Langzeitverlauf einen ökonomischen Vorteil aufweisen kann.

Zusammenfassende Beurteilung klinischer Studien

- RCT mit topischen Calcineurininhibitoren versus Placebo zeigen deutliche Therapieeffekte [1b,A].
- Sowohl für erwachsene Patienten als auch für Kinder wurde in allen Studien eine deutliche Überlegenheit von topischen Calcineurininhibitoren gegenüber Placebo gezeigt [1b,A].
- Eine Einsparung von topischen Glukokortikosteroiden ist bei der Therapie mit topischen Calcineurininhibitoren möglich [2b,B].
- Topische Calcineurininhibitoren verlieren die Wirksamkeit auch über einen längeren Behandlungszeitraum nicht [4,C].
- Pimecrolimus ist bei erwachsenen Patienten mit Neurodermitis schwächer wirksam als mittelstarke oder starke Glukokortikosteroide [2b,B].
- Tacrolimus ist bei erwachsenen Patienten mit Neurodermitis mindestens genauso stark wirksam wie mittelstarke oder starke Glukokortikosteroide [2b,B].
- Derzeit ist von einer Wirksamkeit von Pimecrolimus auszugehen, die etwas höher ist als die von Hydrokortisonazetat. Es werden dringend Studien zur Validierung der Aussage benötigt [4,C].

- Pimecrolimus 1 % ist bei Kindern mit Neurodermitis wahrscheinlich nicht signifikant schwächer wirksam als Tacrolimus 0,03 % [4,C].
- Tacrolimus 0,03 % bzw. 0,1 % ist bei Kindern mit Neurodermitis stärker wirksam als das schwach wirksame topische Steroid Hydrokortisonazetat, Tacrolimus 0,03 % ist etwas weniger wirksam als das mittelstark wirksame topische Glukokortikosteroid Methylprednisolonaceponat [2b,B].
- Tacrolimus 0,1 % ist stärker wirksam als Tacrolimus 0,03 % [2b,B].
- Die topische Anwendung von Tacrolimus führt – in Abhängigkeit von der behandelten Fläche – bei 20 Prozent aller Patienten zu messbaren Blutspiegeln, die deutlich unter dem Spiegel liegen, der aufgrund der Erfahrungen in der Transplantationsmedizin zu klinischen Symptomen führt [2b,B].
- Aufgrund der unterschiedlichen Creme- bzw. Salbengrundlagen haben Pimecrolimus und Tacrolimus in der klinischen Anwendung unterschiedliche Indikationen [-,D].
- Die topische Anwendung von Pimecrolimus führt nicht zu erhöhten Blutspiegeln des Wirkstoffs Pimecrolimus [2b,B].
- Häufigste Nebenwirkung von Pimecrolimus ist ein passageres Wärmegefühl auf der Haut [1b,A].
- Häufigste Nebenwirkung von Tacrolimus ist ein passageres Brennen auf der Haut [1b,A].
- Topische Calcineurininhibitoren führen nicht zur erhöhten Rate von bakteriellen Hautinfektionen, jedoch ist das Risiko gegenüber viralen Infektionen (HSV) wahrscheinlich leicht erhöht [2b,B].

Therapieempfehlung

Die Calcineurininhibitoren sind v.a. dann indiziert, wenn lokale Glukokortikosteroide nicht einsetzbar sind oder die Behandlungsdauer zu lokalen irreversiblen Nebenwirkungen führen können [-,D].

Aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils ist insbesondere der Einsatz an „Pro-

blemarealen“ (Gesicht, intertriginöse Hautareale, genital, Kapillitium bei Kleinkindern) gegenüber topischen Kortikosteroiden vorteilhaft [1b,A].

Da keine Ultralangzeitergebnisse zum Sicherheitsprofil dieser Substanzgruppe nach topischer Anwendung vorliegen, sollten die Altersbeschränkungen (Einsatz erst ab dem 3. Lebensjahr, Einsatz von 0,1-prozentigem Tacrolimus erst ab dem 17. Lebensjahr) berücksichtigt werden [-,D].

Aufgrund des günstigen Nebenwirkungsprofils dieser Substanzgruppe ist ein Einsatz besonders im Kindesalter indiziert, allerdings fehlen Langzeitergebnisse. Deshalb muss eine Empfehlung zurückgehalten werden, bis diese Daten vorliegen [-,D].

Auf einen wirksamen Sonnenschutz ist zu achten [-,D].

Die Kombination von topischen Calcineurininhibitoren mit Phototherapie wird nicht empfohlen [-,D].

3.4. Anti-pruriginöse Externa und andere antientzündliche Externa

3.4.1 Antipruriginosa

Polidocanol

Polidocanol (Thesit) hat eine anästhesierende und eine Juckreiz stillende Wirkung. Kontrollierte klinische Studien zu Rezepturen mit diesem Wirkstoff liegen nicht vor. Allerdings liegen in der fixen Kombination von Polidocanol mit 5% Harnstoff offene Studien vor: In einer offenen Halbseiten-Vergleichsstudie an 70 Kindern mit atopischer Dermatitis wurde diese Kombination unter Praxisbedingungen mit einer Linolsäure-haltigen Fettsalbe verglichen. Die Kombination mit Polidocanol und Harnstoff brachte eine um 30 Prozent bessere Reduktion des Juckreizes im Vergleich zum Basis-therapeutikum. Eine „Normalisierung“ des Hautzustandes wurde bei 46 Prozent der mit Polidocanol/Harnstoff behandelten Kinder im Vergleich zu 28 Prozent der mit der Fettsalbe behandelten Kinder beobachtet [Hauss et al. 1993].

In einer offenen, nicht kontrollierten Phase-IV-Studie an 1.611 Patienten mit „trockenen Ekzemen und Juckreiz“ wurde bei der Mehrzahl der Patienten eine Reduktion des Juckreizes und eine Verbesserung des Hautzustandes beschrieben [Freitag et al. 1997]. In einer kürzlich publizierten Anwendungsbeobachtung mit 911 Patienten mit sebestatischen von Juckreiz begleiteten Hauterkrankungen wurde ein therapeutischer Effekt, hier insbesondere bei 83 Prozent der Patienten eine gute bis sehr gute Juckreizlinderung beschrieben [Schommer et al. 2007].

Systemische Nebenwirkungen sind nicht beschrieben, Polidocanol führt nur selten zu einer Kontaktallergie.

Zusammenfassende Beurteilung

Es liegen keine kontrollierten Studien zur Wirksamkeit von Polidocanol vor.

Therapieempfehlung

Es kann keine Therapieempfehlung auf der Basis kontrollierter Studien gegeben werden. Aufgrund der Ergebnisse offener Studien kann in Einzelfällen eine antipruriginöse Behandlung mit Polidocanol erwogen werden [4,C].

Pharmakoökonomie

Die mittleren Tageskosten der Behandlung mit topischen Antipruriginosa betragen bei 2 x täglicher Anwendung und jeweils 5 g Verbrauch 1,34 Euro. Ein dreimonatiger Behandlungszyklus beläuft sich somit durchschnittlich auf 120,31 Euro. Berücksichtigt wurden hier die mittleren Preise für die Polidocanol-haltigen topischen Arzneimittel in Deutschland.

Gerbstoffe

Die Wirkung von Gerbstoffen beruht auf einer adstringierenden Wirkung. Diese beruht aufgrund der Ausbildung von Bindungen zwischen Aminosäuren, vor allem basischer Aminosäuren der Polypeptide und Proteine, und den phenolischen Gruppen des Gerbstoffs. Letztendlich führt die Gerbwirkung zu einem Austrocknen nässender Derma-

tosen. In der Dermatotherapie stehen sowohl synthetische (z. B. Tamol-haltige Externa) als auch natürliche Gerbstoffe (z. B. schwarzer Tee) zur Verfügung.

Für Tamol sind im Sinne eines antiinflammatorischen Infekts auch Abblasseffekte beim UVB-Erythem beschrieben worden, die allerdings schwächer sind als die im Vergleich getesteten Wirkungen von Hydrocortison [Taube et al. 1999]. Weiterhin ist Tamol in der Lage, in vitro eine Histaminfreisetzung zu inhibieren [Zuberbier et al. 1999].

Kontrollierte Studien von Therapieeffekten von Tamol bei der Neurodermitis liegen nicht vor, sondern lediglich offene Anwendungsbeobachtungen [Mrowietz et al. 1995].

Gravierende unerwünschte Wirkungen von Tamol sind nicht bekannt. Gelegentlich kann es innerhalb von 30 Minuten nach dem Auftragen zur Hautirritation mit Brennen und Rötung sowie Juckreiz kommen. Bei großflächiger Anwendung auf Verbrennungen bis 2. Grades sind allerdings hepatotoxische Nebenwirkungen beobachtet worden [Schróter 2001].

Zusammenfassende Beurteilung

Es liegen keine kontrollierten Studien zur Wirksamkeit vor.

Therapieempfehlung

Es kann keine Therapieempfehlung auf der Basis kontrollierter Studien gegeben werden. Aufgrund der Ergebnisse offener Studien kann in Einzelfällen eine antipruriginöse Behandlung mit Gerbstoffen erwogen werden [4,C].

3.4.2 Andere antientzündliche Externa

Bufexamac

Es liegt eine kontrollierte Studie zur Wirksamkeit von Bufexamac bei Ekzemerkrankungen vor, wobei hier allerdings nicht nur Patienten mit der Diagnose Neurodermitis behandelt worden waren. Hierbei erwies sich Bufexamac gegenüber der Plazebokontrolle nicht als überlegen [Christiansen et al. 1977].

Bufexamac ist ein Kontaktallergen, das in Einzelfällen zu ausgeprägten Kontaktreaktionen z.T. mit urtikarieller Komponente führt. Die Häufigkeit von Sensibilisierungen gegenüber Bufexamac ist bei Kindern bzw. bei Patienten mit Neurodermitis höher als in Kontrollkollektiven [Kränke et al. 1997, Heine et al. 2005].

Therapieempfehlung

Die Anwendung von Bufexamac wird nicht empfohlen [2b,B].

Zink

Zinkhaltige Externa haben einen adstringierenden, antiinflammatorischen und kühlenden Effekt. Die Anwendung kann daher bei entzündlichen Läsionen erfolgen. Zink lässt sich sowohl in hydrophilen Grundlagen (Lotio alba) als auch in lipophilen Grundlagen (Mandelölpflegesalbe) rezeptieren.

Zusammenfassende Beurteilung

Es liegen keine kontrollierten Studien zur Wirksamkeit bei Neurodermitis vor.

Therapieempfehlung

Es kann keine Therapieempfehlung auf der Basis kontrollierter Studien gegeben werden. Aufgrund der allgemeinen klinischen Erfahrung kann Zink in Basistherapeutika angewendet werden [-,D].

Schieferöl (Bituminosulfonate)

Bituminosulfonate stellen eine komponentenreiche Mischung aus ca. 120 verschiedenen Bestandteilen dar, die in vitro z.T. antientzündliche Effekte haben, z.T. aber auch Granulozyten anlocken, weswegen sie auch als „Zugsalbe“ bei Furunkeln und Karbunkeln eingesetzt werden.

Aufgrund der „Erfahrungsmedizin“ werden Bituminosulfate in Form von Badezusätzen oder in Salben auch bei oberflächlichen, entzündlichen Hautkrankheiten eingesetzt, wobei kontrollierte Studie zur Wirksamkeit nicht vorliegen.

Bituminosulfonate gelten als Lokaltherapeutika mit sehr guter Verträglichkeit [Schmid-Wendtner 2001].

Gezielte klinische Studien zur Wirksamkeit von Schieferöl bei der Neurodermitis liegen bislang nicht vor.

Zusammenfassende Beurteilung

Es liegen keine kontrollierten Studien zur Wirksamkeit bei Neurodermitis vor.

Therapieempfehlung:

Es kann keine Therapieempfehlung auf der Basis kontrollierter Studien gegeben werden. Aufgrund der allgemeinen klinischen Erfahrung kann die Behandlung mit Schieferölen in Einzelfällen erwogen werden [-,D].

Steinkohleteerhaltige Präparate

Steinkohleteerhaltige Präparate werden (in den letzten Jahren allerdings seltener) zur topischen Behandlung der Neurodermitis verwendet.

Kontrollierte klinische Studien zur Wirksamkeit

1989 wurde eine prospektive, randomisierte Studie publiziert, in der ein steinkohleteerhaltiges Präparat mit einem 1-prozentigen Hydrocortisonpräparat im Halbseitenversuch bei 30 Patienten mit milder bis mittelschwerer Neurodermitis über vier Wochen verglichen wurde. Beide Wirkstoffe führten zu einer signifikanten Besserung des Hautzustandes, allerdings war keines der beiden Präparate dem anderen in seiner Wirksamkeit überlegen [Munkvad 1989].

Zur Anwendung von steinkohleteerhaltigen Präparaten bei Neurodermitis fehlen weitere prospektive randomisierte placebo-kontrollierte Studien.

Nebenwirkungen, Sicherheitsprofil

Es besteht ein theoretisches Risiko der karzinogenen Wirkung von Teer, das aus der Arbeitsmedizin (z.B. bei Schornsteinfegern) bekannt ist. Allerdings gibt es keinen Fallbericht zur Induktion eines Hautkarzinoms durch die topische Anwendung von steinkohle-

teerhaltigen Präparaten bei chronisch entzündlichen Hautkrankheiten. Zu beachten ist außerdem eine mögliche phototoxische Wirkung.

Ein Problem besteht in der geringen kosmetischen Akzeptanz der schwarzen, älteren Teerpräparate (die Akzeptanz ist höher bei der Verwendung von gräulichen Steinkohleteerextrakten).

Pharmakoökonomie

Die mittleren Tageskosten der Behandlung mit Steinkohleteer betragen bei täglicher Anwendung und jeweils 5 g Verbrauch von Teer Linola Fett (einziges gelistetes Fertigarzneimittel) 2,59 Euro. Ein dreimonatiger Behandlungszyklus beläuft sich somit durchschnittlich auf 367,20 Euro. In der Kosten-Nutzen-Relation kann bei insgesamt nur mäßig gradiger Wirksamkeit und größeren Nachteilen aus Patientensicht nicht von einer wirtschaftlichen Behandlung ausgegangen werden.

Therapieempfehlung

Steinkohleteerhaltige Präparate sollten nur ausnahmsweise angewendet werden [-,D].

Hauptindikation sind chronisch lichenifizierte, stark juckende Ekzeme, bei der die Substanz alternierend zur Anwendung von topischen Glukokortikosteroiden eingesetzt werden kann [-,D].

Von einer Anwendung von steinkohleteerhaltigen Präparaten an hautsensiblen Arealen (Gesicht, Genitale und bei Kindern) wird abgeraten [-,D].

3.5 Antimikrobielle und antiseptische Substanzen

3.5.1 Externe und systemische Antibiotika

Einleitung

Die Haut ist bei Neurodermitis in bis zu 90 Prozent mit Staphylococcus aureus kolonisiert [Breuer et al. 2001]. Staphylococcus aureus bzw. Bestandteile dieser Bakterien oder Sekretionsprodukte werden angeschuldigt, die Ent-

zündung der Haut bei Neurodermitis zu verschlimmern.

Neben *Staphylococcus aureus* befindet sich *Saprophyten* der Spezies *Malassezia* häufig vermehrt auf der Haut bei Patienten mit so genannter Head-Neck-Shoulder-Dermatitis, die unter einer Neurodermitis leiden.

Malassezia spezies können bei Patienten mit Neurodermitis Autoimmunphänomene induzieren, die dazu führen, dass Patienten „autoallergisch“ gegen kreuzreagierende körpereigene Proteine in der Haut reagieren und sich über diesen Weg der Hautzustand verschlechtern kann [Schmid-Grendelmeier et al. 2005].

Kontrollierte klinische Studien zur Wirksamkeit

Im systematischen Review aus 2000 [Hoare et al. 2000] wurden zehn randomisierte kontrollierte Studien zusammengefasst, von denen drei Studien den Effekt von oralen Antibiotika untersuchten, eine Studie den Effekt von topischen Antibiotika untersuchte, fünf Studien den Effekt von antiseptischen Substanzen untersuchten und eine Studie den Effekt von antimykotischen Präparationen untersuchte. Die Qualität dieser Studien wurde als gering eingestuft.

Drei weitere kontrollierte Studien zum Thema wurden nach 2000 publiziert.

Antiseptische Therapie

Hoare et al. 2000 fanden keine Evidenz aus prospektiven randomisierten kontrollierten Studien, dass Antiseptika bei Neurodermitis nützlich sind, wenn sie direkt auf die Haut oder ins Bad gegeben werden [Stalder et al. 1992, Harper 1995, Holland et al. 1995].

Hier ist allerdings hinzuzufügen, dass es mittlerweile eine Reihe von Evidenzen aus offenen Studien gibt, dass eine antimikrobielle/antiseptische Behandlung auch bei nicht infizierter Neurodermitis therapeutisch effektiv sein kann, wobei hier das topisch anzuwendende Anti-

septikum Triclosan häufig eingesetzt wurde [Breuer et al. 2002, Heratizadeh et al. 2003].

In neueren Studien wurde als neues antiseptisches Therapieprinzip außerdem antiseptisch wirksame Unterwäsche bei Patienten mit Neurodermitis untersucht, diese Studien sind im Abschnitt „Nichtpharmakologische Behandlungen: Spezielle Kleidung“ abgehandelt.

Die Anwendung von wässriger Genti-anviolett-Lösung (0,25 %) kann zur Behandlung nässender ekzematöser Areale sowohl bei Erwachsenen wie auch bei Kleinkindern und Säuglingen erfolgen. Hier konnte gezeigt werden, dass diese Form der antiseptischen Behandlung zu einer Reduktion der Besiedlung mit *S. aureus* und zu einer Verbesserung des Hautzustandes führen kann [Brockow et al. 1999].

Antibakterielle Therapie bei nicht sekundär infizierter Neurodermitis

Es gibt keine Evidenz aus randomisierten Studien, dass orale Antibiotika einen Nutzen auf den Hautzustand bei Neurodermitis haben, wenn diese nicht infiziert aussieht [Salo et al. 1988, Ewing et al. 1998 – nach Hoare et al. 2000].

Hierfür sprechen auch die Ergebnisse einer neueren Studie von Boguniewicz et al. (2001) mit dem Cephalosporin Cefuroxim. Das Cephalosporin führte im Vergleich zu Placebo zu keiner signifikanten Verbesserung des Hautzustandes, obwohl die Kolonisationsdichte von *Staphylococcus aureus* während des Behandlungszeitraums signifikant abnahm.

In einer Kurzzeitstudie verbesserte dagegen die topische Anwendung von Mupiricin die Haut bei Neurodermitis und reduzierte die bakterielle Kolonisierung. Jedoch gab es Bedenken, dass bei Anwendung von Mupiricin resistente Stämme gezüchtet werden könnten [Lever et al. 1988].

Antibakterielle Therapie bei klinisch sekundär infizierter Neurodermitis

Die zweiwöchige Einnahme von Ce-

fadoxil war effektiv bei Patienten mit Neurodermitis und klinisch infizierter Haut [Weinberg et al. 1992].

In einer kürzlich erschienenen Studie [Parish et al. 2006] wurde die Wirksamkeit des topischen Antibiotikums Retapamulin in einer 1-prozentigen Cremelösung mit der Wirksamkeit des Cephalosporins Cephalexin, das oral verabreicht wurde, bei sekundär infizierter Neurodermitis in einer randomisierten Studie verglichen. Nach einer Behandlungszeit von zehn Tagen hatten beide therapeutische Ansätze die gleiche klinische Wirksamkeit.

Antientzündliche Therapie

Topische Glukokortikosteroide bzw. Calcineurinantagonisten stellen paradoxerweise ebenfalls einen effektiven Ansatz dar, um die Kolonisierung von *Staphylococcus aureus* zu reduzieren [Nilsson et al. 1992, Remitz et al. 2001].

Antimykotische Therapie

Eine Studie zur Head-and-Neck-Dermatitis zeigte keinen Effekt von antimykotischen Cremes und Shampoos, die sich gegen *Malassezia sympodiales* richten [Broberg et al. 1995].

Lintu et al. (2001) untersuchten 80 Patienten mit Neurodermitis im Bereich des Kopfes, des Nackens und der Schulterregion, bei denen eine Sensibilisierung (mittels IgE Test oder Prick Test) gegen *Malassezia sympodialis* oder *Candida albicans* nachweisbar war. Es wurde die systemische Behandlung mit Ketokonazol oral gegen Placebo über 30 Tage verglichen. Ketokonazol führte hier zu einer signifikanten Verbesserung des Hautzustands (SCORAD) und der Kolonisationsdichte der Hefepilze im Vergleich zu Placebo.

In einer 2006 publizierten Studie beschreiben Mayser et al (2006) einen positiven therapeutischen Effekt des topischen Antimykotikums Ciclopiroxolamin auf die Neurodermitis mit Gesichts- und Nackenbeteiligung („Head-Neck-Shoulder dermatitis“). Nach einer 28-tägigen Behandlung mit der 1-pro-

zentigen Creme, die 2 x täglich aufgetragen wurde, kam es bei den behandelten Patienten im Vergleich zu Placebopatienten zur signifikanten Besserung des IGA (Investigators Global Assessment).

Pharmakoökonomie

Die mittleren Tageskosten der antimikrobiellen oder antiseptischen Behandlung betragen bei täglich zweimaliger Anwendung der zugelassenen topischen Präparate nach Roter Liste im Durchschnitt 0,83 Euro. Zugrunde gelegt sind hier die DDD-Kosten des Arzneiverordnungsreports 2006. Ein dreimonatiger Behandlungszyklus beläuft sich somit durchschnittlich auf 74,25 Euro.

Hinsichtlich der Kosten-Effektivität fallen die zusätzlichen Medikamentenkosten für Antiseptika bei gegebener medizinischer Indikation nicht ins Gewicht.

Zusammenfassende Beurteilung

- Orale Antibiotika haben keinen Nutzen auf den Hautzustand bei Neurodermitis, wenn diese klinisch nicht infiziert aussieht [1b,A].
- Es gibt Evidenz dafür, dass die kurzzeitige Anwendung von systemischen Antibiotika nützlich ist, wenn die Haut bei Neurodermitis klinisch infiziert ist [2b,B].
- Es gibt Evidenz aus einer Kurzzeitstudie, dass die topische Anwendung von Mupiricin die Haut bei Neurodermitis verbessern kann und auch die bakterielle Kolonisierung reduzieren kann. Jedoch gibt es Bedenken, dass bei Anwendung von Mupiricin resistente Stämme gezüchtet werden könnten [2b,B].
- Es gibt bislang lediglich Evidenz aus offenen Studien, dass Antiseptika bei Neurodermitis nützlich sind, wenn sie direkt auf die Haut oder ins Bad gegeben werden [4,C].
- Eine antimykotische Therapie kann bei Patienten mit Neurodermitis, die unter einer Kopf-, Hals- und schulterbetonten Neurodermitis leiden, sinnvoll sein [2b,B].

- Topische Glukokortikosteroide bzw. Calcineurinantagonisten allein stellen einen effektiven Ansatz dar, um die Kolonisierung von *Staphylococcus aureus* zu reduzieren [4,C].

Therapieempfehlung

Moderat bis mäßig ausgeprägte Ekzeme bei Neurodermitis, die gut auf eine antientzündliche Therapie mit topischen Glukokortikosteroiden oder topischen Calcineurininhibitoren ansprechen, bedürfen in der Regel keiner zusätzlichen antimikrobiellen Therapie [4,C].

Chronisch rezidivierende bzw. chronische Ekzeme sollten dagegen – auch bei nur diskreten Zeichen der Superinfektion – zusätzlich topisch antiseptisch behandelt werden [4,C].

Ekzeme mit deutlichen Zeichen der bakteriellen Superinfektion können eine Indikation zur Therapie mit systemischen Antibiotika darstellen [2b,B].

Von der längerfristigen Anwendung von topischen Antibiotika wird wegen der Gefahr der Resistenzbildungen und bei einigen topischen Antibiotika auch wegen der Sensibilisierungsgefahr abgeraten [-,D].

Bei dem klinischen Bild der Hand-Neck-Shoulder-Dermatitis kann eine antimykotische Therapie angezeigt sein. Dieses gilt auch für Patienten mit Neurodermitis und einer deutlichen Sensibilisierung gegen *Malassezia* spezie [2b,B].

3.5.2 Antimikrobielle Kleidung

Einleitung

In den letzten Jahren wurde die Wirksamkeit von antimikrobiell wirksamen Kleidungsstoffen, beschichtet mit Silbernitrat oder einer quarternären Ammoniumverbindung, überprüft.

Kontrollierte klinische Studien zur Wirksamkeit

In einer neueren Studie wurde der Effekt von antiseptisch wirksamer Klei-

dung (Unterwäsche) auf die Neurodermitis untersucht. In einer offenen Seitenvergleichsstudie wurde gezeigt, dass derartige Kleidung die Kolonisierung der Haut bei Neurodermitis mit *Staphylococcus aureus* signifikant reduziert. Auch wurden (moderate) klinische Verbesserungen der Ekzeme an den Stellen beschrieben, an den Silber-beschichtete Kleidung getragen worden war [Gauger et al. 2003].

Ricci et al. (2004) untersuchten in einer (nicht randomisierten) Vergleichsstudie 46 Kinder mit Neurodermitis, von denen 31 Kinder Seidenunterwäsche frei von Sericin, einem Seidenbestandteil, für den ein allergenes Potenzial beschrieben wurde, erhielten. Diese Seidenwäsche war mit einem antiseptischen Zusatz (AEGIS AEM 5772/5) versetzt. Die Kinder in der Kontrollgruppe trugen Baumwollwäsche. Nach einer Woche war der Hautzustand, gemessen mittels SCORAD in der Gruppe der Kinder, die das antiseptisch wirksame Seidenprodukt getragen hatte, deutlich gebessert.

Jünger et al. (2006) verglichen Effekte von silberhaltigen Textilien mit denen von silberfreien Textilien und in einer dritten Kontrollgruppe mit dem Effekt des topischen Steroids Prednicarbat. Nach einer 15-tägigen Beobachtungszeit hatten sich sowohl die Patienten, die silberhaltige Textilien getragen hatten, als auch die Prednicarbat-behandelten Patienten deutlich gebessert. In einer zweiten Phase der Studie, in der alle Patienten mit silberhaltigen Textilien ausgestattet wurden, verbesserte sich der Hautzustand in allen drei Patientengruppen.

Gauger et al. (2006) verglichen 35 Patienten, die silberhaltige Textilien trugen, mit 22 Patienten in einer Placebogruppe über den Zeitraum von zwei Wochen. Auch hier verbesserte sich das Ekzem signifikant bereits nach der ersten Studienwoche, wobei die Verbesserung anhielt. Dieses bezieht sich auf den Hautzustand (SCORAD), Lebensqualität und Juckreiz.

In einer Studie mit 22 Kindern wurde in einer rechts-links-vergleichenden Studie im Bereich der Ellenbeugen auf der einen Seite über den Zeitraum von drei

Wochen ein Stoff mit der quarternären Ammoniumverbindung AEGIS AEM 5772/5 verwendet, während auf der anderen Seite Stoffe ohne antimikrobiellen Zusatz eingesetzt wurden. Hierbei erwies sich AEGIS AEM 5772/5 im Hinblick auf den Ekzemzustand als wirksam [Koller et al. 2007].

Senti et al. (2006) verglichen den gleichen Stoff mit dem topischen Glukokortikosteroid Mometason über die Dauer von sieben Tagen in einem weiteren Halbseitenversuch. Hier zeigte sich keine therapeutische Überlegenheit von Mometason.

Zusammenfassende Beurteilung

Antiseptisch wirkende Unterwäsche hat einen moderaten klinischen Effekt auf die Neurodermitis [2b,B]. Zur Zeit limitierend für die breite Anwendung sind die recht hohen Kosten für die Textilien.

Therapieempfehlung

Bei chronischer Neurodermitis kann das Tragen von antimikrobiell wirkender Unterwäsche erwogen werden [2b,B].

3.6 Antihistaminika

Einleitung

Orale Antihistaminika werden bei Neurodermitis häufig eingesetzt. Grundsätzlich stehen ältere, gleichzeitig sedierende Präparate sowie neuere, wenig oder gar nicht sedierende Präparate zur Verfügung. Antihistaminika blockieren den H1- oder H2-Rezeptor, wobei bei der antiallergischen Therapie in der Regel mit H1-Rezeptor-Antagonisten behandelt wird.

Antagonisten gegen die ebenfalls bekannten H3- und H4-Rezeptoren sind derzeit nicht verfügbar.

Kontrollierte klinische Studien zur Wirksamkeit

Sedierende H1-Antihistaminika

Eine Reihe von kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von

systemischen Antihistaminika bei Neurodermitis wurde bis 2000 dargestellt. Die Qualität war nach Einschätzung der Autoren des systematischen Reviews [Hoare et al. 2000] mäßig. Viele RCT verwendeten ein Crossover-Design, das für die Untersuchung von Therapieeffekten bei Neurodermitis nicht optimal ist.

Sedierende H1-Antihistaminika im Vergleich zu Plazebo:

Es liegen fünf RCT zu sedierenden H1-Antihistaminika bei Neurodermitis vor. [Monroe 1992, Frosch et al. 1984, Foulds et al. 1981, Savin et al. 1979 Munday et al. 2002], von denen keine eine klinische Wirksamkeit von sedierenden Antihistaminika auf die Neurodermitis zeigte. Vier dieser Studien hatten kleine Fallzahlen (< 50 Patienten).

In der größten placebokontrollierten Multicenterstudie wurden insgesamt 155 Kinder mit Neurodermitis zwischen ein und zwölf Jahren (mittleres Alter: sieben Jahre) über vier Wochen mit Chlorpheniraminemaleat versus Plazebo behandelt [Munday et al. 2002]. Die Dosierung durfte bei Bedarf gesteigert werden. Es zeigte sich kein Effekt von Chlorpheniraminemaleat auf die Neurodermitisausprägung oder den Juckreiz.

Weniger bzw. nicht sedierende H1-Antihistaminika

Bis 2000 wurden sechs RCT mit Fallzahlen < 100 Patienten mit widersprüchlichen Ergebnissen publiziert. In drei dieser Studien wurde ein Effekt von nicht oder weniger sedierenden H1-Antihistaminika auf den Juckreiz bei Neurodermitis im Vergleich zu Plazebo beschrieben [Doherty et al. 1989, Langeland et al. 1994, La Rosa et al. 1994]. In den Studien von Langeland et al. und La Rosa et al. wurde darüber hinaus ein leichter Effekt auf den Hautzustand beschrieben, wobei die Zahl der insgesamt rekrutierten Patienten in beiden Studien niedrig war.

In zwei weiteren Studien hatten weniger sedierende H1-Antihistaminika weder einen signifikanten Effekt auf den Juckreiz noch auf den Hautzustand [Henz et al. 1998, Wahlgren et al. 1990]:

In einer größer angelegten Untersuchung (n= 187) [Hannuksela et al. 1993] wurden drei verschiedene Dosen von Cetirizin mit Plazebo verglichen. Die vierfache der empfohlenen Dosis führte dabei zu Therapieeffekten auf die Neurodermitis (und zu einer Sedierung).

Loratadinsirup versus Plazebo wurde über 15 Tage in Kombination mit Mometasonfuroat 0,1% Creme einmal täglich verabreicht [Chunharas et al. 2002]. Hier zeigte sich eine signifikante Verbesserung des SCORAD und Juckreizes in beiden Gruppen nach 15 Tagen (p<0,001), der auf das topische Steroid zurückzuführen war. Es konnte jedoch kein zusätzlicher Effekt von Loratadin gezeigt werden.

In der so genannten ETAC-Studie wurden 817 Kindern (zwölf bis 24 Monate) mit Neurodermitis Cetirizin (0,25 mg/kg) oder Plazebo 2 x täglich über 18 Monate verabreicht [Diepgen 2002]. Auch hier zeigten sich signifikante Verbesserungen im SCORAD in beiden Gruppen (p<0,001) über die Studienperiode von 18 Monaten. Allerdings wurde als Hinweis auf einen möglichen therapeutischen Effekt auf die Neurodermitis ein signifikant höherer Verbrauch von anderen Antihistaminika in der Plazebogruppe als in der Cetrizingruppe (24,9% versus 18,6%, p=0,03) beobachtet. In der Untergruppe von Kindern mit einem SCORAD > 25 war ein steroidsparender Effekt durch Cetirizin erfassbar.

In einer weiteren Publikation wurden die Nebenwirkungen während der Behandlung mit Cetirizin versus Plazebo in der ETAC-Studie verglichen [Estelle et al. 1999]. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Die ETAC-Studie ergab für die frühe, regelmäßige Gabe von Cetirizin im Kleinkindalter weiterhin Hinweise, dass sich die Entwicklung eines allergischen Asthma bronchiale bei Vorliegen einer Sensibilisierung gegenüber Inhalationsallergenen verzögert. In der Folgestudie („EPAAC“-Studie) konnte der Befund mit Levocetirizin nicht reproduziert werden [Simons 2007].

In einer weiteren, groß angelegten Studie wurden 392 Patienten (> 16

Jahre) mit Neurodermitis untersucht [Kawashima et al. 2003]. Hier wurde Fexofenadinhydrochlorid 60 mg versus Plazebo über eine Woche 2 x täglich verabreicht. Als Begleitmedikation wurde 0,1 % Hydrokortisonbutyrat 2 x täglich in beiden Gruppen angewandt. Eine signifikante Senkung des Juckreizscores mit einem signifikanten Effekt bereits nach einem Tag, der über den kurzen Behandlungszeitraum stabil blieb, wurde beschrieben.

Nebenwirkungen, Sicherheitsprofil

Die Verordnung sedierender Antihistaminika erfordert eine entsprechende Aufklärung hinsichtlich der zentral dämpfenden Wirkung und den Hinweis, dass die Einnahme daher möglichst am Abend erfolgen sollte. Zeigen junge Patienten nach Einnahme von Antihistaminika Unruhezustände, so kann dies auf eine paradoxe Reaktion zurückzuführen sein, und das Präparat muss abgesetzt werden.

H2-Antihistaminika

In zwei Studien, die den Effekt von H2-Antihistaminika auf die Neurodermitis untersuchten, wurde kein positives Ergebnis berichtet [Foulds et al. 1981, Frosch et al. 1984]. Wahrscheinlich sind beide Studien aber „under-powered“, um mindestens eine mäßige Verbesserung der Neurodermitis zu entdecken [Hoare et al. 2000].

Nebenwirkungen, Sicherheitsprofil

H2-Antihistaminika werden hepatisch über Cytochrom 450 3A6 metabolisiert. Eine Vielzahl von Arzneimittelinteraktionen mit Wirkungsabschwächungen oder -verstärkungen sind bekannt.

Pharmakoökonomie

Die mittleren Tageskosten der Antihistaminikabehandlung betragen bei täglicher Anwendung 0,98 Euro. Zugrunde gelegt sind hier die mittleren Tageskosten der zehn am häufigsten angewendeten Antihistaminika in Deutschland nach Arzneiverordnungsreport 2006. Ein dreimonatiger Behand-

lungszyklus beläuft sich somit durchschnittlich auf 87,76 Euro. Die mittleren Tageskosten für rezeptpflichtige Antihistaminika liegen mit durchschnittlich 1,10 Euro deutlich über denen der rezeptfreien Präparate (0,85 Euro).

Zusammenfassende Beurteilung

Es existieren keine kontrollierten Studien, die eine klinische Wirksamkeit von sedierenden Antihistaminika auf die Neurodermitis zeigen [2b,B].

Allerdings haben H1-Antihistaminika zum Teil einen signifikanten Effekt auf die Sedierung, eine Nebenwirkung, die therapeutisch genutzt werden kann [-,D].

Nicht sedierende Antihistaminika führten in den meisten kontrollierten Studien zur mäßigen Juckreizreduktion bei Neurodermitis [2b,B].

Ein deutlicher therapeutischer Effekt von nicht sedierenden H1-Antihistaminika auf den Hautzustand bei Neurodermitis ist aus vorhandenen klinischen Studien nicht ableitbar [2b,B].

Eine Begleitmedikation mit H1-Antihistaminika ist aufgrund der Juckreizreduktion und der Sedierung bei Neurodermitis zu rechtfertigen [-,D].

Therapieempfehlung

Orale Antihistaminika mit H1-Rezeptorblockierender Wirkung können unterstützend in der Therapie der Neurodermitis eingesetzt werden [2b,B].

Ein Einsatz von topischen H1-Rezeptorantagonisten wird bei allergischen oder entzündlichen Hautkrankheiten wie der Neurodermitis nicht empfohlen [-,D].

H2-Antihistaminika werden nicht zur Therapie der Neurodermitis empfohlen [4,C].

3.7 Mastzellstabilisatoren (Cromoglycinsäure) und Ketotifen

Orale Cromoglycinsäure und Nedocromil zeigten keinen therapeutischen Effekt auf die Neurodermitis [zusammengefasst in Hoare et al. 2000].

Auch Ketotifen hatte weder bei Kindern noch bei Erwachsenen einen therapeutischen Effekt [Falk 1993, White et al. 1988].

Pharmakoökonomie Mastzellstabilisatoren (Cromoglycinsäure)

Die mittleren Tageskosten der Behandlung mit Cromoglycinsäure betragen bei täglicher Anwendung von 4 x 2 Kapseln Cromoglycinsäure ca. 4,90 Euro. Ein dreimonatiger Behandlungszyklus beläuft sich somit durchschnittlich auf 441,00 Euro. Aufgrund des fehlenden therapeutischen Effekts besteht keine Kosteneffektivität bei der Behandlung der Neurodermitis mit oraler Cromoglycinsäure.

Pharmakoökonomie (Ketotifen)

Die mittleren Tageskosten der Ketotifen-Behandlung betragen bei täglicher Anwendung von 2 Kapseln auf 1,40 Euro. Ein dreimonatiger Behandlungszyklus beläuft sich somit durchschnittlich auf 126,00 Euro. Aufgrund des fehlenden therapeutischen Effekts besteht keine Kosteneffektivität bei der Behandlung der Neurodermitis mit Ketotifen.

Therapieempfehlung

Mastzellstabilisatoren und Ketotifen werden nicht zur Therapie der Neurodermitis empfohlen [2b,B].

3.8 Spezifische Immuntherapie

Die spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) hat einen festen Stellenwert in der Therapie von respiratorischen allergischen Erkrankungen (Rhinitis allergica, mildes allergisches Asthma bronchiale) bei gesicherter klinischer Relevanz einer IgE-vermittelten Sensibilisierung gegenüber dem betreffenden Allergen. Da spezifische Sensibilisierungen auch bei den meisten Patienten mit Neurodermitis nachweisbar sind, liegt die Frage der Überprüfung

der Wirksamkeit dieser Therapie bei Neurodermitis nahe.

Klinische Studien zur Wirksamkeit

In einem Literaturüberblick fassen Bussmann et al (2006) kontrollierte und offene publizierte Studien und Fallberichte zum Thema spezifische Immuntherapie bei Neurodermitis zusammen, die in der Mehrzahl auf die klinische Wirksamkeit der subkutanen spezifischen Immuntherapie bei Neurodermitis hinweisen. Es sind fünf kontrollierte Studien zur spezifischen Immuntherapie bei Neurodermitis auffindbar.

In der ersten Studie wurden 26 Kinder durch wöchentliche Injektionen mit Hausstaubmilbenextrakt oder Plazebo über den Zeitraum von acht Monaten behandelt. Die klinischen Scores verbesserten sich deutlich in beiden Gruppen ohne deutlichen Unterschied [Glover et al. 1992].

In einer weiteren Studie wurde eine orale Immuntherapie mit Hausstaubmilbenextrakt durchgeführt, die zu keiner statistisch signifikanten Verbesserung führte [Galli et al. 1994]. Heute besteht allerdings Konsens, dass die orale spezifische Immuntherapie allgemein ineffektiv und von der sublingualen spezifischen Immuntherapie getrennt zu betrachten ist [Kleine-Tebbe et al. 2006].

In einer dritten Studie, durchgeführt mit einem Hausstaubmilbenextrakt, der wöchentlich injiziert wurde, kam es zur Verbesserung in der Verum- und in der Plazebogruppe, wobei der Effekt in der Verumgruppe klinisch ausgeprägter war [Wen et al. 1992].

Weiterhin sind die Ergebnisse einer randomisierten kontrollierten Studie mit Immunkomplexen, in denen Hausstaubmilbenallergene enthalten waren, als Modifikation der spezifischen Immuntherapie zu berücksichtigen [Leroy et al. 1993]. In dieser Studie wurde ein signifikanter Effekt der Immunkomplextherapie im Vergleich zur Plazebothherapie dargestellt mit einer Verbesserung des von den Autoren definierten Ekzemscores. Die Reduktion des Juckreizes war in beiden Gruppen nicht deutlich unter-

schiedlich. Die Autoren forderten selbst eine Reproduktion ihrer Ergebnisse, die bislang jedoch nicht erfolgte.

Werfel et al. (2006) untersuchten 89 Patienten mit Neurodermitis mit einer Sensibilisierung gegen Hausstaubmilben (CAP-FEIA >4) mit drei unterschiedlichen Dosierungen der Allergenextrakte, die wöchentlich injiziert worden waren. Bereits nach achtwöchiger Therapie zeigte sich eine signifikante Überlegenheit (im Hinblick auf den Hautscore SCORAD) in den beiden Behandlungsgruppen, denen mehr Hausstaubmilbenextrakt wöchentlich injiziert wurde im Vergleich zur Gruppe, in der nur niedrige Allergendosen verwendet wurden. Der Therapieeffekt der höheren Hausstaubmilbenkonzentrationen hielt über den Beobachtungszeitraum von einem Jahr an. Auch zeigte sich in den Behandlungsgruppen, denen höhere Hausstaubmilbenkonzentrationen injiziert worden waren, ein reduzierter Verbrauch von topischen Glukokortikosteroiden.

In einer weiteren doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie, die allerdings mit weniger Patienten (n=20) mit monovalenter Hausstaubmilben- oder Gräserpollensensibilisierung durchgeführt worden war, konnte von Silny et al. ebenfalls eine Verbesserung des objektiven Hautbildes und der subjektiven Symptome Juckreiz und Schlaflosigkeit gezeigt werden [Silny et al. 2006].

In einer 2007 publizierten randomisierten, placebo-kontrollierten Studie zur sublingualen Immuntherapie (SLIT) bei atopischem Ekzem, die noch nicht in den o.g. Übersichtsarbeiten erfasst werden konnte, wurden Kinder zwischen fünf und 16 Jahren, einem SCORAD >7 und einer Sensibilisierung gegenüber Hausstaubmilben aufgenommen [Pajno et al. 2007]. Die SLIT bzw. Plazebo wurden hier über 18 Monate verabreicht. Die Differenz zum SCORAD-Anfangswert war nach einer Behandlungszeit von neun Monaten signifikant und es wurde auch eine Reduktion des Medikamentscores in der aktiv behandelten Gruppe beobachtet. Im Gegensatz zu den Ergebnissen, die mit der subkutanen

Immuntherapie erzielt wurden, wurden hier signifikante Ergebnisse lediglich bei Patienten mit leicht oder mäßig ausgeprägten Ekzemen, nicht dagegen mit schwerer Neurodermitis gefunden.

Nebenwirkungen, Sicherheitsprofil

Auf die aktuelle S2-Leitlinie der AWMF „Spezifische Immuntherapie“ [Kleine-Tebbe et al. 2006] und anderer Fachgesellschaften wird verwiesen.

Pharmakoökonomie

Die mittleren Tageskosten der spezifischen Immuntherapie bei Insekten-, Gräserpollen-, Milben- oder Baumpollenallergien betragen ca. 1,73 Euro. Zugrundegelegt sind hier die DDD-Kosten nach Arzneiverordnungsreport 2006. Die reinen Arzneimittelkosten für einen dreimonatigen Behandlungszyklus belaufen sich somit durchschnittlich auf 91,73 Euro.

Zusammenfassende Beurteilung

Die subkutane spezifische Immuntherapie mit Hausstaubmilbenallergenen ist wahrscheinlich bei hochgradig sensibilisierten erwachsenen Patienten mit Neurodermitis wirksam [2a,B]

Therapieempfehlung

Es spricht nichts gegen eine Durchführung der subkutanen spezifischen Immuntherapie im Rahmen der zugelassenen Indikation (Rhinitis allergica, mildes Asthma bronchiale) bei gleichzeitig bestehender Neurodermitis [2b,B]. Ob die Therapie allein wegen der Neurodermitis bei hochgradiger Sensibilisierung gerechtfertigt ist, sollen laufende Placebo-kontrollierte Studien beweisen.

3.9 Orale Glukokortikosteroide

Kontrollierte klinische Studien zur Wirksamkeit

Es existieren keine kontrollierten Studien zur kurzfristigen oder längeren

(d. h. länger als über einen Zeitraum von einer Woche) Anwendung von systemischen Glukokortikosteroiden (kontinuierlich oder intermittierend) im Vergleich zu Plazebo oder zur Anwendung von anderen systemischen Immunsuppressiva bei schwerer Neurodermitis.

Aufgrund unkontrollierter Beobachtungen („Erfahrungswissen“) ist von einer deutlichen Wirksamkeit auszugehen.

Pharmakoökonomie

Die mittleren Tageskosten der oralen Behandlung mit Prednison (z. B. Decortin) betragen gemäß Arzneiverordnungsreport 2006 (DDD-Kosten) bei täglicher Anwendung 0,19 Euro. Ein dreimonatiger Behandlungszyklus beläuft sich somit durchschnittlich auf 17,10 Euro. Die DDD-Tageskosten für Prednisolon (z. B. Decortin-H) belaufen sich auf 0,31 bzw. 27,90 Euro, für Methylprednisolon (z. B. Urbason) auf 0,77 bzw. 169,30 Euro.

Systematische Kosten-Nutzen-Daten wurden bislang nicht publiziert. Aufgrund der geringen Tageskosten kann aber eine medizinisch indizierte Behandlung mit oralen Glukokortikosteroiden als wirtschaftlich angesehen werden.

Zusammenfassende Beurteilung

Die Kurzzeittherapie mit oralen Glukokortikosteroiden führt zu deutlichen Therapieeffekten [-,D].

Therapieempfehlung

Die Kurzzeittherapie mit oralen Glukokortikosteroiden kann zur Unterbrechung des akuten Schubes vor allem bei der Therapie von erwachsenen Patienten mit schweren Formen einer Neurodermitis eingesetzt werden [-,D].

Wegen des Nebenwirkungsprofils wird eine längerfristige Therapie der Neurodermitis mit systemischen Glukokortikosteroiden nicht empfohlen. Die Indikation ist bei Kindern strenger zu stellen als bei Erwachsenen (ab Tag

8 bei Kindern und Jugendlichen systemische unerwünschte Wirkungen) [-,D].

3.10 Ciclosporin

Einleitung

Ciclosporin ist ein seit 1997 für die Behandlung der Neurodermitis zugelassener immunsuppressiver Wirkstoff. Analog zu den topischen Makroliden Tacrolimus und Pimecrolimus besteht auch hier der Wirkmechanismus in der Hemmung calcineurinabhängiger Signalwege und der daraus resultierenden Reduktion (pro-)inflammatorischer Zytokine wie IL-2 und Interferonen und damit einhergehend der T-Zell-Aktivierung.

Die Substanz muss im Gegensatz zu Tacrolimus oder Pimecrolimus systemisch verabreicht werden.

Auf die aktuell überarbeitete Leitlinie zum Einsatz von Ciclosporin in der Dermatologie [Mrowietz et al. 2006, AWMF LL013/013] wird verwiesen.

Kontrollierte klinische Studien zur Wirksamkeit

Ciclosporin versus Plazebo

Acht RCT, deren Daten in einer Metaanalyse gepoolt werden konnten [Hoare et al. 2000], zeigten deutliche Therapieeffekte für die Parameter befallene Fläche, Erythem, Schlaflosigkeit und Reduktion im Steroidverbrauch. Die Autoren der Metaanalyse folgern, dass Ciclosporin zweifellos im Vergleich zu Plazebo wirksam ist. Allerdings hält diese Wirkung nicht lange an. Die Scores erreichen die Ausgangsniveaus acht Wochen nach Beendigung der Therapie.

Nach Publikation der Metaanalyse finden sich drei weitere publizierte RCT:

Dosierung von Ciclosporin in der Behandlung der Neurodermitis

In einer RCT wurde an 106 Erwachsenen mit schwerer Neurodermitis ein Design mit körpertunabhängiger

Dosierung geprüft [Czech et al. 2000]. Die Patienten erhielten entweder 150 mg/d oder 300 mg/d Ciclosporin in einer Mikroemulsion über zwei Wochen, danach erfolgten eine Dosisreduktion um 50 Prozent und eine Nachuntersuchung nach acht Wochen. Die höhere Dosis hatte eine höhere klinische Wirksamkeit (Abnahme des total symptoms score, $p < 0.5$). Ein Wirkeintritt konnte jeweils bei einem Teil der behandelten Patienten in beiden Gruppen nach zwei Wochen beobachtet werden. Aufgrund der häufigeren Kreatininanstiege ($p < 0.1$) empfahlen die Autoren jedoch den Beginn der Therapie mit der niedrigeren Dosierung (150 mg/d entsprachen 2,2 mg/KG/d, 300 mg/d entsprachen 4,2 mg/KG/d).

Kontinuierliche versus intermittierende Behandlung der Neurodermitis bei Kindern bzw. Jugendlichen im Alter von 2-16 Jahren

Bei 40 Kindern (zwei bis 16 Jahre) wurde eine repetitive Kurzzeittherapie mit einer kontinuierlichen Behandlung verglichen [Harper et al. 2000]. Hier fand sich eine signifikante Verbesserung von klinischem Score und Lebensqualität in beiden Gruppen ohne signifikante Unterschiede. Eine nachhaltigere Besserung wurde allerdings bei der kontinuierlichen Behandlung mit Ciclosporin beobachtet. Da die Kurzzeit-Intervalltherapie, die mit geringeren kumulativen Dosen von Ciclosporin verbunden war, bei einer Reihe von Patienten ausreichend war, wurde ein individuelles Vorgehen vorgeschlagen.

Ciclosporin versus UV-Therapie

In einer offenen, randomisierten Studie mit jeweils 36 Patienten in parallelierten Gruppen wurde eine Multicenterstudie durchgeführt [Granlund et al. 2001]. Hier wurden jeweils achtwöchige Behandlungszyklen mit Ciclosporin mit UVA (bis 16 J/cm²) bzw. UVB (bis 0,26 J/cm²) (zwei bis drei Behandlungen/Woche) verglichen. Ciclosporin führte zu signifikant mehr Tagen mit Remissionen als die UVA-/UVB-Behandlung über die Periode von einem Jahr.

Galenik von Ciclosporin

In einer Studie [Zurbriggen et al. 1999] wurde Ciclosporin in einer Mikroemulsion mit einer älteren Galenik verglichen. Die Mikroemulsion hatte den Vorteil des schnelleren Wirkbeginns und der höheren initialen Effektivität. Nach acht Wochen war die Wirksamkeit beider Zubereitungen gleich gut.

Nebenwirkungen, Sicherheitsprofil

Entscheidend für die Betreuung von Patienten, die Ciclosporin erhalten, sind engmaschige Kontrollen der Blutdruckwerte und Nierenfunktionsparameter, da Ciclosporin sowohl strukturelle als auch funktionelle Schäden der Nieren hervorrufen kann. Das Risiko für nephrotoxische Nebenwirkungen steigt insbesondere bei täglichen Dosen > 5 mg/kg KG, erhöhten Serumkreatininwerten und mit höherem Lebensalter.

Pharmakoökonomie

Die mittleren Tageskosten der Behandlung mit Ciclosporin A betragen bei Anwendung von 0,5 mg/kg KG entsprechend 300 mg für eine 60 kg schwere Person 14,22 Euro. Ein dreimonatiger Behandlungszyklus beläuft sich somit durchschnittlich auf 1.279,42 Euro zuzüglich der Kosten für Monitorings.

Kosten-Nutzen-Daten zur Neurodermitis wurden bislang nur für US-amerikanische Verhältnisse publiziert. In der Arbeit von Salo et al. (2004) an Patienten mit schwerer, gegen topische Therapie refraktärer Neurodermitis ergaben sich Kosten pro Remissionstag bei Behandlung mit Ciclosporin A von 28 US \$ und bei Behandlung mit UVA-B von 46 US \$. Die direkten Krankheitskosten pro Remissionstag betragen 26 US \$ bei Ciclosporin A und 25 US \$ bei UVA-B; entscheidender Kostenfaktor zugunsten der Ciclosporin A-Behandlung waren somit die indirekten Kosten.

Zusammenfassende Beurteilung

RCT von Ciclosporin versus Plazebo

zeigen einen deutlichen Therapieeffekt von Ciclosporin [1a,A].

Die Dauer der Therapie richtet sich nach dem Behandlungserfolg und der Verträglichkeit. Hierbei kann eine Kurzzeit-Intervall-Therapie erfolgen, d.h. der Einsatz von Ciclosporin wird nach ausreichender Besserung schrittweise reduziert. Bei einer Langzeittherapie, welche insbesondere bei hoher Rezidivneigung indiziert sein kann, kann eine kontinuierliche Behandlung mit der individuell ermittelten niedrigsten wirksamen Dosis erfolgen [-,D].

Aufgrund des Nebenwirkungsspektrums ist es nicht sinnvoll, eine Langzeitbehandlung mit Ciclosporin bei Neurodermitis durchzuführen. Nach einer Dauer von zwei Jahren sollte ein Auslassversuch unternommen werden [-,D] [Mrowietz et al. 2006].

Die Reduktion in der Dosis mit dem Ziel der besseren Langzeitverträglichkeit ist mit einer unsicheren Wirksamkeit verbunden und wird nicht empfohlen [2b,B].

Ciclosporin in einer Mikroemulsion hat den Vorteil des schnelleren Wirkbeginns und der höheren initialen Effektivität, was bei Kurzzeitbehandlungen einen Vorteil darstellen kann [1b,A].

Ciclosporin ist auch bei Kindern und Jugendlichen mit Neurodermitis wirksam [2b,B]. Da die Kurzzeit-Intervalltherapie, die mit geringeren kumulativen Dosen von Ciclosporin verbunden ist, bei einer Reihe von Patienten ausreicht, wird bei dieser Indikation ein individuelles Vorgehen vorgeschlagen [-,D].

Eine intermittierende Ciclosporinbehandlung über die Dauer von einem Jahr ist effektiver als eine intermittierende UVA-/UVB-Behandlung mit zwei- bis dreimaliger Anwendung/Woche [1b,A].

Therapieempfehlung

Ciclosporin A kann zur Therapie der chronischen, schweren Neurodermitis im Erwachsenenalter eingesetzt werden [1a,A].

Die bekannten Kontraindikationen schränken die Anwendbarkeit von Ciclosporin deutlich ein [-,D].

Es wird eine Anfangsdosis von 2,5–3,5, max. 5 mg/kg/d in zwei Einzeldosen empfohlen. Nach Ansprechen sollte eine Dosisreduktion um 0,5–1,0 mg/kg KG/Tag auf die individuelle Erhaltungsdosis in zweiwöchigen Abständen reduziert werden [-,D].

Bei der Behandlung einer Neurodermitis mit Ciclosporin ist die Bestimmung der Ciclosporin-Tal-Blutspiegel nicht erforderlich [-,D] [Mrowietz et al. 2006].

Ciclosporin ist auch in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen, die einen therapieresistenten, sehr schweren Verlauf der Neurodermitis zeigen, eine mögliche off-label-Therapieoption [2b,B]. Vor Behandlungsbeginn sind hier eingehende Untersuchungen hinsichtlich des allgemeinen körperlichen und insbesondere des nephrologischen Status unerlässlich.

Während der Behandlung mit Ciclosporin wird aufgrund des möglichen Ausbleibens eines Impferfolges von Schutzimpfungen abgeraten. Für die Durchführung von Impfungen ist daher eine Therapiepause von zwei Wochen vor und vier bis sechs Wochen nach der Impfung angeraten [-,D].

Aufgrund des erhöhten Karzinogenesrisikos ist eine Kombination einer Therapie mit Ciclosporin A mit einer Phototherapie kontraindiziert [-,D].

3.11 Azathioprin

Azathioprin wird in der Therapie der Neurodermitis im Erwachsenenalter in den angloamerikanischen Ländern seit vielen Jahren eingesetzt.

Kontrollierte klinische Studien zur Wirksamkeit

In einer randomisierten kontrollierten klinischen Studie mit einem Crossover-Design wurden 37 Patienten in der Altersgruppe 17 bis 73 Jahre untersucht [Berth-Jones et al. 2002]. Die Drop-out-Rate war mit 16 Patienten hoch, wobei zwölf Patienten während der Behandlungsphase mit Azathioprin

und vier während der Behandlung mit Plazebo aus der Studie ausschieden. Jeder Behandlungszeitraum betrug drei Monate, wobei Azathioprin in einer Dosierung von 2,5 mg/kg KG täglich eingesetzt wurde. Der Hautscore SASSAD fiel um 26 % während der Behandlung mit Azathioprin versus 3 % während der Behandlung mit Plazebo ($p < 0,01$). Juckreiz, Schlaflosigkeit und Müdigkeit verbesserten sich signifikant während der aktiven Behandlungszeit, nicht jedoch in der Behandlung mit Plazebo.

In einer weiteren doppelblinden plazebo-kontrollierten Studie [Meggitt et al. 2006] wurden in Parallelgruppen im ambulanten Bereich 63 Patienten mit einer aktiven Neurodermitis untersucht. Azathioprin wurde hier bei 42 Patienten und Plazebo bei 21 Patienten über den Zeitraum von zwölf Wochen angewendet. Nach einer Einleitungsphase wurde die Erhaltungsdosis abhängig gemacht von der Existenz eines Thiopurinmethyltransferase (TPMT)-Polymorphismus, der als Schlüsselfaktor die Azathioprin induzierte Myelotoxizität anzeigen kann. Patienten mit einer normalen TPMT-Aktivität erhielten als Erhaltungsdosis 2,5 mg/kg KG Azathioprin, während Patienten mit einer reduzierten TPMT-Aktivität (heterozygoter Phänotyp) eine Erhaltungsdosis von 1,0 mg/kg KG erhielten. Insgesamt zeigte sich in dieser Studie eine deutliche therapeutische Wirkung von Azathioprin in beiden Patientenuntergruppen (Abnahme der Krankheitsaktivität über 12 Wochen in der Behandlungsgruppe um 37 % versus 20 % in der Placebogruppe). Keiner der Patienten entwickelte Symptome der Myelotoxizität.

In einer retrospektiven Studie konnte von insgesamt 48 Kindern und Jugendlichen (6–16 Jahre) mit schwerer Neurodermitis bei 28 eine sehr gute Verbesserung und bei 13 eine gute Verbesserung nach drei Monaten Behandlung beobachtet werden, während bei sieben Kindern und Jugendlichen ein geringes bzw. kein Therapieansprechen verzeichnet wurde. Bei keinem der Patienten wurde während der Therapie eine Neutropenie beobachtet. Bei allen

Patienten war vor Behandlungsbeginn die TPMT-Aktivität bestimmt worden. Die initiale Therapiedosis lag bei 2 mg/kg KG täglich, bei 14 Patienten wurde die Dosis aufgrund eines unzureichenden Therapieansprechens im Verlauf auf 3mg/kg KG täglich erhöht. Die mittlere Dauer bis zum Eintreten eines Therapieeffekts lag bei vier Wochen [Murphy et al. 2002].

Nebenwirkungen, Sicherheitsprofil

Berth-Jones et al. (2002) folgerten, dass Azathioprin eine wirksame und nützliche Substanz zur Behandlung der schweren Neurodermitis bei einer allerdings recht hohen Nebenwirkungsrate ist. Insbesondere müssen Leukozyten und Leberenzyme während der Behandlung kontrolliert werden. Aus der Liste der Nebenwirkungen ließ sich entnehmen, dass bei der hohen Dosierung insbesondere gastrointestinale Probleme bei 14 Patienten auftraten; eine Leukopenie trat bei zwei Patienten auf und veränderte Leberenzyme bei acht Patienten.

Pharmakoökonomie

Die mittleren Tageskosten der Azathioprin-Behandlung betragen bei täglich 2x50 mg 1,38 Euro. Ein dreimonatiger Behandlungszyklus beläuft sich somit durchschnittlich auf 124,20 Euro zuzüglich der Kosten für für Monitorings. Kosten-Nutzen-Daten wurden bislang nicht publiziert.

Zusammenfassende Beurteilung

Azathioprin ist zur Behandlung der schweren Neurodermitis geeignet [1b,A].

Therapieempfehlung

Azathioprin kann (off label) bei Neurodermitis eingesetzt werden, wenn Cyclosporin nicht wirksam oder kontraindiziert ist [1b,A].

Die Bestimmung des Enzyms TPMT vor Therapieeinleitung ist notwendig,

um eine Dosisanpassung gegebenenfalls vornehmen zu können, um das Risiko der Knochenmarkstoxizität zu verringern. Die Dosis sollte in Abhängigkeit von der TPMT-Aktivität 1–3 mg/kg KG täglich betragen [1b,A].

Für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen liegen keine prospektiven Studiendaten vor [-,D].

3.12 Mycophenolat Mofetil (MMF)

MMF ist als Immunsuppressivum zur Behandlung einer Nephritis bei systemischen Lupus erythematodes und in der Transplantationsmedizin zugelassen.

Kontrollierte klinische Studien zur Wirksamkeit

Es liegen keine randomisierte kontrollierten klinischen Studien zum Mycophenolat Mofetil bei Neurodermitis vor.

Es wurde eine Reihe von positiven Fallberichten bzw. positiven klinischen Studien mit offenem Design publiziert:

- Benez et al. 2001: MMF-Dosis 2 g/Tag Monat 1–5, 1 g/Tag Monat 6–16 bzw. 2 g/Tag für zwölf Monate,
- Grundmann-Kollmann et al. 1999: MMF-Dosis 2 g/Tag für zwei bzw. vier Wochen
- Grundmann-Kollmann et al. 2001: MMF-Dosis 2x1 g/Tag Woche 1–4, 2x500 mg/Tag Woche 5–8,
- Hansen et al. 2000: MMF-Dosis 2x1 g/Tag für zwölf Wochen,
- Neuber et al. 2000: MMF-Dosis 1 g/Tag Woche 1, 2 g/Tag Woche 2–12.

Für Kinder liegen keine Studien zur Anwendung von MMF bei Neurodermitis vor.

Nebenwirkungen, Sicherheitsprofil

Bei MMF stehen Beschwerden im Magen- und Darmbereich, d. h. Übelkeit oder Durchfälle, im Vordergrund. Außerdem kann die Zahl der Leukozyten sowie Thrombozyten absinken. Gerade die Nebenwirkungen im Magen- und

Darbereich treten aber vor allem bei Behandlungsbeginn auf und hören dann in vielen Fällen komplett auf.

Pharmakoökonomie

Die mittleren Tageskosten der Systemtherapeutika-Behandlung betragen bei 2 x täglicher Anwendung einer Tablette Mycophenolatmofetil 500 mg 14,70 Euro. Ein dreimonatiger Behandlungszyklus beläuft sich somit durchschnittlich auf 1.323,00 Euro zuzüglich der Kosten für Monitorings. Kosten-Nutzen-Daten wurden bislang nicht publiziert.

Zusammenfassende Beurteilung

Positive klinische Fallberichte bzw. positiven klinische Studien mit offenem Design sprechen für eine mögliche Wirksamkeit von MMF bei Neurodermitis [4,C].

Therapieempfehlung

Mycophenolat Mofetil kann (off label) bei Neurodermitis bei Erwachsenen mit bis zu 2 g täglich eingesetzt werden, wenn Ciclosporin nicht wirksam oder kontraindiziert ist [4,C].

Für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen liegen keine Studiendaten vor [-,D].

3.13 Methotrexat (MTX)

Das Immunsuppressivum wird häufig zur Behandlung der Psoriasis eingesetzt, zur Therapie der Neurodermitis ist es bislang nicht etabliert.

Kontrollierte klinische Studien zur Wirksamkeit

Weatherhead et al. (2007) untersuchten in einer offenen Studie zwölf erwachsene Patienten über eine Periode von 24 Wochen mit ansteigender Dosierung MTX, beginnend mit 10 mg pro Woche mit wöchentlicher Steigerung von 2,5 mg bis zur klinischen

Wirksamkeit. Nach 24 Wochen kam es zu einer 52-prozentigen Besserung der Hautscores (SASSAD). Die mediane Dosis betrug 15 mg MTX/Woche. Neun Patienten hatten eine bleibende Besserung auch noch zwölf Wochen nach Beendigung der Therapie.

Pharmakoökonomie

Die mittleren Tageskosten der MTX-Behandlung betragen bei 1 x wöchentlicher oraler Anwendung von 15 mg im Durchschnitt 0,39 Euro laut dem Arzneiverordnungsreport 2006 (DDD-Kosten). Ein dreimonatiger Behandlungszyklus beläuft sich somit durchschnittlich auf 35,10 Euro zuzüglich der Kosten für Monitorings. Kosten-Nutzen-Daten wurden bislang nicht publiziert. Aufgrund der geringen Tageskosten auch unter Berücksichtigung der Monitoringkosten kann aber die Behandlung mit MTX bei gegebener Second-Line-Indikation als wirtschaftlich angesehen werden.

Zusammenfassende Beurteilung

Eine offene klinische Studie spricht für eine mögliche Wirksamkeit von MTX bei Neurodermitis [4,C].

Therapieempfehlung

Methotrexat kann (off label) bei Neurodermitis bei Erwachsenen eingesetzt werden, wenn Ciclosporin nicht wirksam oder kontraindiziert ist [4,C].

Für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen liegen keine ausreichenden Studiendaten vor.

3.14 Interferone (IFN)

Einleitung

IFN-gamma ist ein klassisches TH1-Zytokin des Menschen, welches in früheren In-vitro-Studien eine gewisse TH2-antagonisierende Wirkung gezeigt hat. Dieses war die Rationale, dieses Zytokin bei der Neurodermitis systemisch in Studien einzusetzen.

Kontrollierte klinische Studien zur Wirksamkeit

In einer zwölfwöchigen Multicenterstudie mit 83 Patienten im Alter zwischen zwei und 65 Jahren wurde das Zytokin in einer Dosis von 50 µg/qm subkutan injiziert und mit Placeboinjektionen verglichen. Topische Glukokortikosteroide waren in dieser Studie zur Mitbehandlung erlaubt. Ein signifikant höherer Anteil von Patienten, die aktive Behandlung bekamen, zeigte eine Verbesserung des Hautscores um mehr als 50 Prozent. In der globalen Bewertung gab es in der aktiv behandelten Gruppe eine 30 Prozent höhere, signifikante Reduktion der Rötung und der Kratzspuren im Vergleich zur Placebokontrolle. Andere Parameter wie Induration, Juckreiz, Trockenheit und Lichenifikation waren nicht statistisch signifikant zwischen der Verum- und Placebogruppe [Hanifin et al. 1993].

In einer zweiten Studie wurde eine Hoch- versus Niedrigdosis-IFN-gamma-Therapie mit einer Placebotherapie verglichen. Die beiden aktiv behandelten Patientengruppen zeigten nach zwölfwöchiger Behandlung (drei Injektionen/Woche) eine Besserung des Hautzustandes gegenüber der Placebogruppe, jedoch gab es keinen Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen [Jang et al. 2000].

In einer randomisierten prospektiven Fall-Kontrollstudie wurden 44 Patienten mit der pruriginösen Form der Neurodermitis entweder mit IFN-alpha, mit IFN-gamma, mit Thymopentin oder nicht behandelt [Noh et al. 2001]. Elf von 13 Patienten, die mit INF-alpha behandelt worden waren, verbesserten sich deutlich, während IFN-gamma nur bei zwei von zehn Patienten und Thymopentin bei keinem Patienten eine Verbesserung brachte. Eine Verbesserung war ebenfalls nicht in der unbehandelten Kontrollgruppe zu sehen.

Nebenwirkungen, Sicherheitsprofil

Die Nebenwirkungsrate war hoch: 60 Prozent der IFN-gamma-behandelten

Patienten in der ersten Studie litten unter Kopfschmerzen, 32 Prozent unter Muskelschmerzen, 39 Prozent unter Fieberschüben. Diese Anteile waren jeweils signifikant höher als in der Placebogruppe ($p=0.004$).

Pharmakoökonomie

Die mittleren Tageskosten der Behandlung mit IFN-alpha betragen laut Arzneiverordnungsreport 2006 (DDD-Kosten) 43,47 Euro. Ein dreimonatiger Behandlungszyklus beläuft sich somit durchschnittlich auf 3.912,30 Euro. Die Kosten für IFN-gamma liegen noch höher. Unter Kosten-Nutzen-Gesichtspunkten ist die Behandlung der Neurodermitis mit Interferonen nicht wirtschaftlich.

Zusammenfassende Beurteilung

IFN-gamma scheint nach der Studienlage mäßig effektiv in der Behandlung der schweren Neurodermitis zu sein [1b,A].

Aufgrund unkontrollierter Beobachtungen und Erfahrungswissen können die Ergebnisse der Studien zu IFN-gamma allerdings nicht bestätigt werden [-,D].

IFN-gamma hat eine hohe Nebenwirkungsrate. Dieses und die hohen Kosten stellen limitierende Faktoren zur Behandlung einer hochchronischen Erkrankung mit IFN-gamma dar [-,D].

Therapieempfehlung

Eine Empfehlung zur Therapie der Neurodermitis mit IFN-alpha oder IFN-gamma kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht erfolgen [-,D].

3.15 Monoklonale anti-IgE-Antikörper

Anti-IgE (Omalizumab) ist zur Behandlung des allergischen Asthma bronchiale zugelassen.

Kontrollierte klinische Studien zur Wirksamkeit

Omalizumab wurde bislang in keiner kontrollierten prospektiven Studie zur Behandlung der Neurodermitis eingesetzt. Jedoch gibt es zwei publizierte Fallserien, in denen die Substanz im Hinblick auf die Neurodermitis untersucht wurde.

Krathen et al. (2005) therapierten drei Patienten über den Zeitraum von vier Monaten mit Omalizumab. In dieser Fallserie wurde kein Effekt auf die Neurodermitis beobachtet.

Vigo et al. (2006) beobachteten in einer Fallserie von fünf Patienten zum Teil deutliche klinische Effekte auf die Neurodermitis.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist es unklar, ob der therapeutische Effekt in der letztgenannten Fallserie mit dem insgesamt etwas niedrigeren Gesamt-IgE in Verbindung steht. In beiden Studien lag die Dosis von Omalizumab deutlich unterhalb der empfohlenen Dosis beim allergischen Asthma bronchiale. Das Gesamt-IgE lag bei den untersuchten Patienten mit Neurodermitis so hoch, dass eine Dosis-adaptierte Verwendung von Omalizumab nicht möglich war.

Pharmakoökonomie

Die mittleren Tageskosten der Behandlung mit Omalizumab betragen bei Anwendung von 300 mg alle zwei Wochen 70,98 Euro. Ein dreimonatiger Behandlungszyklus beläuft sich somit durchschnittlich auf 6.388,20 Euro.

Die Kosteneffektivität wurde bislang nicht in Studien zur Neurodermitis untersucht. Angesichts der hohen Primärkosten kommt die Behandlung der Neurodermitis aus pharmakoökonomischer Sicht nur als Second-line-Maßnahme bei Versagen aller anderen Optionen oder in Begleitbehandlung bei schwerem persistierendem Asthma in Frage.

Zusammenfassende Beurteilung

Die Wirksamkeit von Omalizumab auf die Neurodermitis ist unklar [-,D].

Therapieempfehlung

Eine Empfehlung zur Therapie der Neurodermitis mit Omalizumab kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht erfolgen [-,D].

3.16 Laktobazillen

Laktobazillen wurden u.a. zur Therapie der Neurodermitis in Studien eingesetzt, da sie eine Immunmodulation im Magen-Darm-Trakt bewirken sollen, die evtl. der allergischen Entzündung entgegen wirken könnte.

Von den hier bewerteten Studien sind Studien getrennt zu betrachten, in denen Laktobazillen zur primären Prävention der Neurodermitis eingesetzt wurden; diese werden hier nicht berücksichtigt, siehe hierzu die S3-Leitlinie von Schäfer et al. (2004).

Kontrollierte klinische Studien zur Wirksamkeit

Isolauri et al. (2000) beschreiben eine randomisierte doppelblinde placebo-kontrollierte Studie mit 27 vollgestillten Säuglingen (mittleres Alter: 4,6 Monate), die unter einer Neurodermitis litten. Diese Säuglinge wurden mit einem Stärkehydrolysat aus Molkeproteinen ernährt, das das Bifidobakterium Lactis BB-12 oder Lactobacillus GG oder keine Probiotika enthielt. Zwei Monate nach der Umstellung der Ernährung auf die entsprechenden Hydrolysate ergab sich eine deutliche Verbesserung auf den Hautzustand (SCORAD) auf im Median 0 Punkte in der BB-12-Gruppe, auf im Median 1 Punkt in der Lactobacillus-GG-Gruppe versus 13,4 Punkte in der Gruppe, die mit dem Hydrolysat ohne Lactobacillus-Substitution ernährt wurden. Unterstützend zum klinischen Effekt wurden vitro Parameter (lösliches CD4 im Serum und EPX im Urin) bestimmt, die sich ebenfalls unter der Gabe von Laktobazillen änderten.

Rosenfeldt et al. (2003) untersuchten in einer doppelblinden placebo-kontrollierten Studie mit Crossover-Design zwei Laktobazillenstämme im Vergleich zu

Placebo, die zusammen über einen Zeitraum von sechs Wochen Kindern in der Altersgruppe von einem bis 13 Jahren gegeben wurden. Der SCORAD-Index veränderte sich insgesamt nicht signifikant. Lediglich das flächenhafte Ausmaß der Ekzeme verringerte sich während der aktiven Behandlung von 18,2 auf 13,7 Prozent. Auch gingen 56 Prozent der Patienten nach Laktobazillenbehandlung davon aus, dass das Ekzem sich gebessert hatte, während nur 15 Prozent zur gleichen Schlussfolgerung nach Placebobehandlung kamen ($p < 0,001$). Eine Subgruppenanalyse zeigte, dass der Effekt deutlicher bei Patienten mit positiven Pricktestergebnissen und erhöhten IgE-Spiegeln ausgeprägt war.

Weston et al. (2005) untersuchten den Effekt von Laktobacillen bei 56 Kindern zwischen sechs und 18 Monaten mit moderater bis schwerer Neurodermitis. Sie beschreiben eine Reduktion des Hautscores in der mit Laktobazillen behandelten Gruppe, nicht jedoch in der Placebogruppe. Die Arbeit ist kritisch zu bewerten, da kein direkter Verum-/Placebovergleich durchgeführt wurde.

Viljanen et al. (2005) untersuchten über einen Zeitraum von vier Wochen bei 230 Kindern mit vermuteter Kuhmilchallergie und gleichzeitig bestehender Neurodermitis den Effekt von Laktobazillen im Vergleich zu Placebo. Beim Vergleich aller Kinder ergab sich keine signifikante Differenz in den untersuchten Gruppen. Nur in der Subgruppe der gegen Kuhmilchproteine sensibilisierten Kinder (definiert über den Nachweis von spezifischem IgE im Serum) zeigte sich ein Therapieeffekt von Laktobazillen.

Sistek et al. (2006) fanden in einer Studie, durchgeführt mit 59 Kindern mit Neurodermitis, keinen Effekt nach zwei bzw. nach zwölf Wochen Behandlung mit Laktobazillen sowie vier Wochen nach Beendigung der Therapie. Lediglich die Subgruppenanalyse von Patienten, die gegenüber Nahrungsmitteln sensibilisiert waren, erbrachte ein positives Ergebnis zu Gunsten der Behandlung mit Laktobazillen.

Fölster-Holst et al. (2006) verglichen in einer randomisierten doppelblinden

placebo-kontrollierten Studie den Effekt von Lactobacillus im Vergleich zu Placebo während einer achtwöchigen Interventionsphase. Am Ende der Behandlungszeit ergaben sich keine signifikanten Differenzen im Hinblick auf die klinischen Symptome (Scorad, Juckreiz, Schlaflosigkeit), die Verwendung von topischen Glukokortikosteroiden und Antihistaminika sowie Lebensqualitätsparametern.

In einer weiteren prospektiven Studie an über 150 Säuglingen mit milder Neurodermitis [Grüber et al. 2007] zeigte sich ebenfalls kein Effekt von Laktobazillen gegenüber Placebo.

Zusammenfassende Beurteilung

Zusammenfassend gibt es keine überzeugenden Evidenzen dafür, dass Probiotika einen positiven Effekt auf die Schwere Verlauf der Neurodermitis haben [1a,A].

Unterschiedliche Dosierungen und Stämme in den Studien erschweren die Beurteilung, aus derzeitiger Sicht kann die Gabe nicht empfohlen werden [-,D].

Therapieempfehlung

Die publizierten Studien sprechen gegen eine Empfehlung zur Behandlung der Neurodermitis mit Laktobazillen [1a,A].

In Bezug auf die Prävention der Neurodermitis mit Laktobazillen wird auf die AWMF-Leitlinie von Schäfer et al. 2004 und auf aktuelle Studien hierzu verwiesen.

In der Realität enthalten derzeit fast alle „hypoallergene“ Milch(ersatz)formula zur Säuglingsernährung (niedrigdosiert) Probiotika. Auch hierfür gibt es im Hinblick auf die Neurodermitistherapie derzeit keine ausreichende Rationale [-,D].

4. Phototherapie

Die Phototherapie hat in den letzten Jahrzehnten einen festen Stellenwert

erlangt. Anders als in anderen Ländern wie Großbritannien ist die Therapie in Deutschland, Österreich und in der Schweiz nicht an Kliniken gebunden, sondern wird auch von niedergelassenen Dermatologen flächendeckend angeboten. Die Phototherapie kann in Kombination mit der topischen Kortikoidbehandlung eingesetzt und dem vorliegenden Krankheits- und Schweregrad entsprechend ausgewählt und abgestimmt werden.

Es stehen folgende Strahlenspektren zur Verfügung:

- UVB (Breitbandspektrum, 280–320 nm)
- UVB (Schmalbandspektrum, 311–313 nm)
- UVA (320–400 nm), meist in Kombination mit UVB angewandt
- UVA-1 (340–400 nm) in unterschiedlicher Dosierung
- PUVA, Balneo-PUVA

Kontrollierte klinische Studien zur Wirksamkeit

In einem systematischen Review [Hoare et al. 2000] werden sechs RCT zusammengefasst, in denen verschiedene Ansätze der Phototherapie in Bezug auf die Neurodermitis geprüft wurden. Hieraus ließen sich folgende Evidenzen ableiten:

- Eine Phototherapie mit UVB (sowohl Schmalband als auch Breitband) ist effektiver als Placebo [Jekler et al. 1988].
- Eine Phototherapie mit UVB (Schmalband) ist effektiver als eine Phototherapie mit UVA [Jekler et al. 1991 und 1992, Reynolds et al. 1999].
- Eine Phototherapie mit UVA-1 (Hochdosis) ist effektiver als eine kombinierte UVA/UVB-Therapie [Krutmann et al. 1992].
- Eine Phototherapie mit UVA-1 (Hochdosis) ist effektiver als eine Therapie mit topischen Glukokortikosteroiden im akuten Schub [Krutmann et al. 1998].

Seitdem sind folgende kontrollierte Studien zur Phototherapie publiziert wurden:

UVA-1 (mittlere Dosis) versus UVB (Schmalspektrum)

Reynolds et al. (2001) zeigten, dass eine begleitende Phototherapie mit Schmalband-UVB (311–313 nm) effektiver ist als eine begleitende Behandlung mit UVA-1 (340–400 nm, mittlere Dosis) oder mit sichtbarem Licht (> 400 nm).

In einem Halbseitenversuch wurden in einer anderen Studie [Legat et al. 2003] neun erwachsene Patienten mit chronischer Neurodermitis mit einer Schmalband-UVB- (mittlere Dosis 9,5 mW/cm²) bzw. mit UVA-1- (mittlere Dosis 60 J/cm²) Bestrahlungstherapie 3 x die Woche behandelt. Die Behandlungszeit betrug bis zu acht Wochen. UVB erwies sich auch hier in Bezug auf den Hautscore als effektiver als die UVA-1-Therapie in mittlerer Dosis.

UVA-1-„Kaltlicht“ (mittlere Dosis) versus UVA-1 (mittlere Dosis) versus UVA/UVB

Aufgrund starker Wärmeentwicklung bei der konventionellen UVA-1-Therapie und daraus resultierendem vermehrten Schwitzen und Pruritus wurden UVA-1-Bestrahlungsgeräte entwickelt, bei denen der Infrarotanteil durch Filtersysteme eliminiert wird (UVA-1-„Kaltlichttherapie“). Eine 1999 publizierte Studie verglich die UVA-1-Kaltlichtbehandlung mit UVA-1 (konventionelles System) und mit einer UVA/UVB-Therapie [von Kobyletzki et al. 1999]. Hier wurden 70 Patienten mit schwerer Neurodermitis (SCORAD > 45) untersucht. Jeweils 30 Patienten erhielten jeweils 15 Bestrahlungen mit 50 J/cm² UVA-1 oder 50 J/cm² UVA-1-Kaltlicht versus UVB (max. Dosis 0,30 J/cm²) in Kombination mit UVA (max. Dosis 8 J/cm²). UVA-1-Kaltlicht führte zu ähnlichen Ergebnissen wie die konventionelle UVA-1-Behandlung. Im Vergleich zu den beiden Gruppen, die UVA-1 erhielten, war der UVA/UVB-Effekt signifikant geringer.

UVA-1 (Hochdosis) versus UVA-1 (mittlere Dosis) versus UVA-1 (niedrige Dosis)

In der Behandlung der mittelschweren Neurodermitis erwies sich sowohl die

Hochdosis-UVA1-Therapie (maximale Einzeldosis 130 J/cm²) als auch eine mittlere Dosis (maximale Einzeldosis 65 J/cm²) als effektiv in der Behandlung von Patienten mit einer Neurodermitis mit einem initialen SCORAD von > 30. Die Niedrigdosis-Therapie (maximale Einzeldosis 20 J/cm²) zeigte dagegen keine Wirkung [Dittmar et al. 2001].

UVA/UVB versus Ciclosporin

In einer offenen, randomisierten Studie mit jeweils 36 Patienten in parallelisierten Gruppen wurde in einer Multicenterstudie eine Phototherapie mit UVA/UVB mit einer systemischen Therapie mit Ciclosporin verglichen [Granlund et al. 2001]. Hier wurden jeweils achtwöchige Behandlungszyklen mit Ciclosporin mit UVA (bis 16 J/cm²) bzw. UVB (bis 0,26 J/cm²) (zwei bis drei Behandlungen/Woche) verglichen. Ciclosporin führte zu signifikant mehr Tagen mit Remissionen als die UVA/UVB-Behandlung über die Periode von einem Jahr.

Balneo-PUVA

Die systemische Psoralengabe kann mit belastenden, länger andauernden Nebeneffekten wie Photosensibilität und Nausea einhergehen, die bei der Balneo-PUVA nicht zu beobachten sind. Letztere Therapieform führte im Rahmen einer Pilotstudie, bei der die Patienten zwei- bis dreimal pro Woche eine Balneo-PUVA-Therapie erhielten, nach 30 Behandlungen zu einer signifikanten Abnahme der betroffenen Körperoberfläche, der Ausprägung des Ekzems, des Pruritus und der Schlaflosigkeit [de Kort et al. 2000].

UVB versus Balneo-PUVA

Die UVB-Therapie (Schmalspektrum UVB 310–313 nm) wurde im Halbseitenversuch bei der Behandlung der schweren chronischen Neurodermitis mit der Bade-PUVA verglichen. Beide Interventionen erwiesen sich als effektiv in der Behandlung der chronischen Neurodermitis. Aufgrund der unkomplizierteren Durchführung zog der überwiegende Teil der behandelten Pa-

tienten im Nachhinein die Schmalspektrum-UVB-Therapie vor [Der-Petrossian et al. 2000].

Langwelliges sichtbares Licht

Es liegt eine einfach-blinde Seitenvergleichsstudie mit zehn Patienten mit atopischem Hand- und/oder Fußekzem zur Wirksamkeit von langwelligem, sichtbarem Licht (> 380 nm) im Vergleich zu einer Scheinbestrahlung vor, die einen therapeutischen Effekt beschreibt. Allerdings war in dieser Studie regelmäßig die „Scheinbestrahlung“ der Bestrahlung mit langwelligem Licht vorausgegangen und die Untersucher waren nicht verblindet [Krutmann et al. 2005].

Kontrollierte Studien zur Behandlung der Neurodermitis mit langwelligem Licht („Lichtimpfung“) liegen nicht vor.

Nebenwirkungen, Sicherheitsprofil

Das Risiko von Herpes-simplex-Rezidiven steigt besonders bei hoch dosierter UVA-1-Behandlung, was besonders bei Patienten mit Neurodermitis problematisch sein kann (Gefahr der Entwicklung eines Eczema herpeticatum). Hinsichtlich chronischer Langzeiteffekte sind die vorzeitige Hautalterung und ein möglicherweise erhöhtes karzinogenes Risiko (insbesondere Plattenepithelkarzinome bei PUVA-Therapie) hervorzuheben. Dieses Risiko wurde allerdings bislang nicht für Neurodermitispatienten herausgearbeitet. Über die fehlende Langzeiterfahrung bei neueren phototherapeutischen Verfahren (UVA-1) und die Notwendigkeit weiterer epidemiologischer Studien zur Erhebung der Langzeitriskien sollte man sich bei der Indikationsstellung bewusst sein.

Zusammenfassende Beurteilung

Die Phototherapie stellt eine mögliche Interventionsbehandlung zur Therapie der Neurodermitis dar. Studien, die deren Wirksamkeit mit anderen Therapieansätzen an größeren Patientenkollektiven vergleichen, sind wünschenswert.

Aufgrund der vorhandenen Evidenzen kann folgendes geschlossen werden:

- Eine Phototherapie mit UVB ist effektiver als Plazebo und als eine Phototherapie mit UVA [2b,B].
- Eine Phototherapie mit UVA-1 (Hochdosis) ist sowohl effektiver als eine kombinierte UVA/UVB-Therapie als auch als eine Therapie mit topischen Glukokortikosteroiden im akuten Schub. Eine Phototherapie mit UVA-1 in mittlerer Dosierung (maximale Einzeldosis 65 J/cm²) ist bei mittelschwerer Neurodermitis ähnlich effektiv wie die Hochdosis-UVA-1-Therapie, jedoch weniger effektiv als eine Phototherapie mit UVB-Schmalband [2b,B].
- Eine intermittierende Ciclosporinbehandlung über einen längeren Zeitraum scheint effektiver zu sein als eine kombinierte UVA/UVB-Behandlung [2b,B].
- Die Balneo-PUVA kann eine mögliche Therapieoption bei Neurodermitis darstellen [3b,B].
- Kontrollierte Studien zur Wirksamkeit von langwelligem Licht (> 380 nm) zur Neurodermitis stehen aus [-,D].

Therapieempfehlung

Die Phototherapie ist als Interventionstherapie bei Neurodermitis geeignet. Derzeit ist die Wirksamkeit der UVB-Therapie bei mittelgradig ausgeprägter Neurodermitis und die der Hochdosis-UVA-1-Therapie im akuten, schweren Schub am besten gesichert [2b,B].

Die Kombination von Phototherapie mit bestimmten topischen und systemischen Immunsuppressiva (wie insbesondere Calcineurininhibitoren, Azathioprin, MMF) wird nicht empfohlen [-,D].

Kinder unter zwölf Jahren sollten nicht oder nur ausnahmsweise mit Phototherapie behandelt werden [-,D].

Die Anwendung von langwelligem Licht (> 380 nm) wird zur Therapie der Neurodermitis derzeit mangels kontrollierter Studien nicht empfohlen [-,D].

5. Bewertung nicht-medikamentöser Verfahren

5.1 Neurodermitisschulung

Einleitung

Die ambulante Neurodermitisschulung wurde in Deutschland mit Unterstützung des BMG und der GKV hinsichtlich der Wirksamkeit in einem interdisziplinären Modellvorhaben überprüft. Aufgrund der Ergebnisse des Modellvorhabens empfehlen die Spitzenverbände der Krankenkassen seit 2007 die Kostenübernahme für die Durchführung der Schulungsprogramme für Neurodermitis.

In diesem Modell ist die Teilnahme von Ärzten, Psychologen/Psychotherapeuten und Diätberatern obligat. In Großbritannien und in den Niederlanden wird die Neurodermitisschulung dagegen durch Pflegepersonal durchgeführt.

Kontrollierte klinische Studien zur Wirksamkeit

In diesem Abschnitt werden ausschließlich Studien aufgeführt, in denen eine Gruppenschulung von Eltern oder Patienten durchgeführt wurde. Studien zu Einzelschulungen werden im Abschnitt Psychologische Interventionen zusammengefasst.

Chinn et al. (2002) untersuchen den Effekt einer 30-minütigen Neurodermitisschulung durch eine Krankenschwester, wobei hier 235 Kinder über den Zeitraum von zwölf Monaten rekrutiert wurden. Die primären Outcomeparameter bezogen sich auf die Lebensqualität, die sich jedoch nur marginal vier Wochen nach Schulung änderten.

Staab et al. (2006) untersuchten in einer kontrollierten deutschen Multicenterstudie zur Neurodermitisschulung drei Altersgruppen separat. Die Schulung wurde bei etwa 1.000 Patienten bzw. deren Eltern nach einem Wartekontrolldesign (ein Jahr Wartezeit) durchgeführt, wobei hier Eltern mit Kindern mit Neurodermitis in der Altersgruppe 0 bis sieben Jahren, in

der Altersgruppe acht bis zwölf Jahren sowie Jugendliche in der Altersgruppe von 13 bis 18 Jahren separat evaluiert worden. Das Einschlusskriterium war ein SCORAD von mehr als 20 Punkten. In allen Altersgruppen kam es zu einer signifikanten Verbesserung des Hautzustandes nach einem halben und einem Jahr nach ambulanter Neurodermitisschulung, die interdisziplinär mit einem Arzt, einem Psychologen und einer Diätassistentin über eine Dauer von 6 x 2 Stunden durchgeführt worden war. Die Verbesserung des Hautscores (SCORAD) war signifikant deutlicher in den geschulten Gruppen ein Jahr nach Schulung im Vergleich zu den wartenden Gruppen. Signifikante Verbesserungen ergaben sich auch in den erhobenen Lebensqualitätsparemetern.

Auch für erwachsene Patienten mit Neurodermitis gibt es Untersuchungen zur Wirksamkeit von Gruppenschulungen:

Coenraads et al (2001) untersuchten 46 junge Erwachsene zwischen 18 und 24 Jahren im Rahmen eines multidisziplinären Schulungsprogramms und konnten in der Gruppe mit Schulung im Vergleich zur Routinebehandlung eine signifikante Besserung des Schweregrades im SCORAD zeigen sowie in psychologischen Variablen.

In der Studie von Ehlers et al (1995) wurden 135 erwachsene Patienten in einer randomisierten kontrollierten Studie mit autogenem Training, Verhaltenstherapie, einem dermatologischen Unterricht und einer Kombination von diesen mit einer Gruppe in Routinebehandlung verglichen. Hierbei stellten sich eine signifikante Verbesserung des Schweregrads der Neurodermitis in der Gruppe dar, die an dem Kombinationstraining teilgenommen hatte.

Zusammenfassende Beurteilung

Eine Intervention mittels Neurodermitisschulung stellt eine effektive Maßnahme zum Management der Neurodermitis dar [1b,A].

Therapieempfehlung

Eine interdisziplinäre Neurodermitis-schulung wird für Eltern mit Kindern in der Altersgruppe 0 bis sieben Jahre sowie für Kinder ab sieben Jahren, Jugendlichen und deren Familien und Erwachsenen mit chronischer bzw. chronisch rezidivierender Neurodermitis empfohlen [1b,A].

5.2 Eliminationsdiäten

Einleitung

Etwa die Hälfte der Säuglinge und Kleinkinder mit einem persistierenden Ekzem weist gleichzeitig eine Sensibilisierung gegen Nahrungsmittel auf. Auch bei älteren Patienten lassen sich häufig Sensibilisierungen gegen Nahrungsmittel nachweisen [Worm et al. 2006]. In dieser Leitlinie wird auf diätetische Interventionen bei bereits bestehender Neurodermitis eingegangen.

Diätetische Interventionen zur Vorbeugung der Neurodermitis werden hier nicht diskutiert – hier wird auf die S3-Leitlinie des Aktionsbündnisses Allergieprävention verwiesen [Schäfer et al. 2004].

Kontrollierte klinische Studien zur Wirksamkeit

Im systematischen Review [Hoare et al. 2000] wurden acht randomisierte, kontrollierte Studien zum Thema Eliminationsdiät bei vorhandener Neurodermitis gefunden und wie folgt zusammengefasst:

- Eliminationsdiäten sind schwierig für Familien und Patienten durchzuführen, sogar in einer hochgradig motivierenden Atmosphäre während einer klinischen Studie.
- Die Drop-out-Raten in Neurodermitis-Studien sind besonders hoch bei Diätversuchen.
- Es gibt kaum Evidenzen, die eine Milch- und Ei-freie Diät bei Neurodermitis generell, das heißt bei unselektierten Patientengruppen, sinnvoll erscheinen lassen.
- Es gibt keine Evidenz, die die Verwen-

dung einer Elementar- oder auf wenige Nahrungsmittel restringierten Diät bei Neurodermitis unterstützt.

Im Zeitraum von 1999 bis 2004 wurde eine Reihe von Studien zu Prädiktoren positiver Testreaktionen auf Nahrungsmittel bei Patienten mit Neurodermitis publiziert. Neben den klassischen Grundnahrungsmitteln wurden auch Pollen-assoziierte Nahrungsmittel in Bezug auf die Neurodermitis untersucht. Weiterhin wurden klinische Reaktionsmuster auf orale Provokation (Soforttyp-Symptomatik, kombinierte Reaktionen, Spättyp-Symptomatik im Sinne einer Ekzemverschlechterung nach Provokation) untersucht [Werfel und Breuer 2004, Review].

Aufgrund der Ergebnisse kontrollierter oraler Provokationen mit Nahrungsmitteln lassen sich derzeit folgende Aussagen treffen:

- Grundnahrungsmittel (Milch, Ei, Weizen, Soja) führen bei mehr als 30 Prozent aller Kinder mit einer schweren Neurodermitis nach gezielter Provokation zu einer klinischen Reaktion. Mehr als die Hälfte der positiven Reaktionen sind mit Ekzemverschlechterungen verbunden. Bei zehn bis 15 Prozent aller klinischen Reaktionen handelt es sich um isolierte, langsam (d. h. nach Stunden) einsetzende Ekzemverschlechterungen. Grundnahrungsmittel führen nur selten zu klinischen Reaktionen bei erwachsenen Patienten mit Neurodermitis.

- Pollen-assoziierte Nahrungsmittel können bei entsprechender Sensibilisierung in allen Altersgruppen zu Ekzemverschlechterungen der Neurodermitis führen.

Es existieren keine randomisierten kontrollierten Studien zu langfristigen Effekten von Eliminationsdiäten auf die Neurodermitis, die aufgrund positiver oraler Provokationsergebnisse eingeleitet wurden.

Vorgehen bei vermuteter Nahrungsmittelallergie bei Neurodermitis

Bei geschilderten Soforttyp-Reaktionen oder bei länger bestehender mittel-

gradig ausgeprägter oder schwerer Neurodermitis wird zunächst der Nachweis einer Sensibilisierung gegenüber einem Nahrungsmittel (mittels Prick-Test oder Bestimmung des spezifischen IgE) empfohlen. Aufgrund der individuellen Konstellation, die sich aufgrund der Anamnese und der Sensibilisierungsmuster ergibt, soll sodann eine drei- bis vierwöchige diagnostische Eliminationsdiät möglichst nach Beratung durch eine Ernährungsfachkraft durchgeführt werden. Kommt es zur Besserung der Symptomatik, ist die klinische Relevanz des vermuteten Nahrungsmittelallergens gegebenenfalls durch orale Provokationstestung zu überprüfen. Wenn diese bestätigt werden kann, schließt sich eine längerfristige therapeutische Eliminationsdiät über den Zeitraum von mindestens einem Jahr an. Um hier Fehlernährung und Diätfehlern vorzubeugen, ist vor dieser Diätphase dringend eine diätetische Beratung durch eine Ernährungsfachkraft zu empfehlen. Auf die ausführlichere Leitlinie [Werfel et al. 2008] und auf entsprechende diätetische Empfehlungen [Reese, Werfel 2006] zum Thema Vorgehen bei vermuteter Nahrungsmittelallergie bei Neurodermitis wird verwiesen.

Zusammenfassende Beurteilung

Eine klinisch aktuelle Allergie gegen Nahrungsmittelkomponenten (vornehmlich gegen Kuhmilch und Hühner-ei) lässt sich nur bei einer Minderheit der Kinder mit Neurodermitis nachweisen [2b,B].

Eine diätetische Intervention bei Säuglingen und Kleinkindern mit Neurodermitis ist nur dann gerechtfertigt, wenn die Aktualität einer Nahrungsmittelallergie nachgewiesen wurde [-,D].

Der „Goldstandard“ eines derartigen Nachweises besteht in der doppelblinden plazebo-kontrollierten Provokation des verdächtigten Nahrungsmittels, die gegebenenfalls repetitiv durchgeführt werden sollte [Werfel et al. 2007, 2008] [-,D].

Die Notwendigkeit einer diätetischen Intervention ist wegen eines günstigen

natürlichen Krankheitsverlaufs mit einer zu erwartenden Toleranz gegenüber Nahrungsmitteln häufig zeitlich begrenzt [3b,B].

In der Regel sollte die doppelblinde orale Provokation nach einem bis zwei Jahren nochmals durchgeführt werden [-,D].

Bei hohem Sensibilisierungsgrad oder hinweisenden anamnestischen Angaben kann eine Abklärung der klinischen Relevanz von Nahrungsmitteln als Triggerfaktoren auch bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit atopischer Erkrankungen sinnvoll sein [2b,B].

Therapieempfehlung

Eine eindeutige Anamnese für eine Soforttypreaktion oder ein eindeutig positiver oraler Provokationstest stellen derzeit die Indikation für die zeitlich auf ein bis zwei Jahre befristete Einleitung einer gezielten Eliminationsdiät bei Kindern mit Neurodermitis dar [2b,B].

Nach diesem Zeitraum sollte die Signifikanz der Nahrungsmittelallergie erneut überprüft werden [-,D].

Eine gezielte Eliminationsdiät kann altersbezogen nach entsprechender Diagnostik zeitlich individuell durchgeführt werden. Um eine ausgewogene Ernährung auch bei Eliminationsdiät zu gewährleisten, sollte die Diät durch eine Ernährungsfachkraft betreut werden. [-,D].

5.3 Essenzielle Fettsäuren

Einleitung

Vor dem Hintergrund einer nachweisbaren verminderten delta-6-Desaturase-Aktivität bei Neurodermitis wurden eine Reihe von Studien zur Supplementierung mit essenziellen Fettsäuren durchgeführt. Studien wurden durchgeführt mit Nachtkerzenöl, welches 8–10% Gammalinolensäure enthält, mit Borretschöl, welches mindestens 23% Gammalinolensäure enthält, sowie mit Fischölen, die besonders reich an essenziellen n-3-Fettsäuren sind. Hier wurde spekuliert, dass n-3-Fettsäuren mit n-6-

Fettsäuren konkurrieren können, was in einer reduzierten Entzündungsaktivität bei Neurodermitis resultieren könnte.

Die topische Anwendung von Nachtkerzenöl wurde ebenfalls untersucht.

Wirksamkeit (Klinische Studien)

Hoare et al. (2000) fassen in einer Metaanalyse fünf kontrollierte klinische Studien zur oralen Supplementierung von Borretschöl, vier entsprechende Studien zur Gabe von Fischöl, vier kontrollierte Studien zur topischen Anwendung von Nachtkerzenöl und zehn publizierte kontrollierte klinische Studien zur oralen Gabe von Nachtkerzenöl zusammen:

Die größte Studie zur Gabe von Borretschöl bei Neurodermitis zeigte keinen Nutzen im Vergleich zur Plazebokontrolle.

Daten von größeren plazebokontrollierten Studien zur oralen Supplementierung liegen nicht vor.

Die orale Gabe von Nachtkerzenöl führte zu widersprüchlichen Ergebnissen. Die beiden größten und methodisch am besten dargestellten Studien zu diesem Thema zeigten keinen Nutzen von Nachtkerzenöl gegenüber Plazebo.

Auch gibt es keine Evidenz, die die Applikation von topischen Nachtkerzenöl bei Neurodermitis unterstützt, wobei die Studien alle mit kleinen Kollektiven durchgeführt wurden.

Weitere Arbeiten wurden seitdem zum Thema Borretschöl und Neurodermitis publiziert:

Takwale et al. (2003) führten über zwölf Wochen eine randomisierte doppelblinde plazebo-kontrollierte Studie in Parallelgruppen mit 140 auswertbaren Patienten durch, die entweder vier Kapseln Borretschöl 2 x täglich (entspricht 920 mg Gammalinolensäure) oder Placebo erhielten. Hier erwies sich Borretschöl im Hinblick auf den Hautscore als wirkungslos.

Mayser et al. (2002) behandelten in einer Studie 22 Patienten mit mäßiger bis schwerer Neurodermitis randomisiert mit i.v.-Infusionen über zehn Tage 2 x täglich entweder mit einer Fischölemul-

sion (n-3-Fettsäure-haltig) oder mit einer konventionellen Sojabohnenölemulsion (n-6-Fettsäure-haltig). Eine deutliche Verbesserung der Neurodermitis wurde in beiden Gruppen beobachtet, wobei der Therapieeffekt in den ersten zehn Tagen bei den mit Fischöl behandelten deutlicher ausgeprägt war.

Zusammenfassende Beurteilung

Die relativ große Anzahl von Studien führte zu keinen überzeugenden Wirksamkeitsnachweisen nach oraler Gabe oder topischer Applikation von n-6-Fettsäuren bei Neurodermitis [2b,B].

Die intravenöse Anwendung von n-3-Fettsäuren muss in prospektiven kontrollierten Studien überprüft werden, bevor Therapieempfehlungen ausgesprochen werden können [4,C].

Therapieempfehlung

Diätetische Substitutionen mit Borretschöl oder Nachtkerzenöl (gamma Linolensäure) werden bei Neurodermitis nicht empfohlen [2b,B].

Die topische Anwendung von gamma-Linolensäure zur Behandlung der Neurodermitis mit dem Ziel der klinischen Besserung wird nicht empfohlen [3a,B].

5.4 Hausstaubmilbenreduktion

Einleitung

Inhalative Allergene können Provokationsfaktoren der Neurodermitis darstellen (vergl. 2.8). Viele der jugendlichen und erwachsenen Patienten mit Neurodermitis sind insbesondere deutlich gegenüber Hausstaubmilben sensibilisiert. Hausstaubmilben-reduzierende Maßnahmen scheinen daher bei diesen Patienten sinnvoll.

Kontrollierte klinische Studien zur Wirksamkeit

Hoare et al. (2000) folgerten aus den Ergebnissen von drei bis 1999 publizierten RCT, dass

- es einige Evidenzen dafür gibt, dass die Reduzierung von Hausstaubmilbenallergenen in der häuslichen Umgebung bei Neurodermitispatienten nützlich sein kann [Colloff et al. 1989, Tan et al. 1996, Endo et al. 1997],
- die aus klinischer Sicht nützlichste und leichteste Methode zur Hausstaubmilbenreduktion nicht bekannt ist,
- es wenig Evidenz zur Wirkung von Staubsaugern mit einem speziellen Filter im Hinblick auf den Hautzustand bei Neurodermitis gibt,
- es keine Evidenz gibt, die die Verwendung von Sprays, die Hausstaubmilben töten, unterstützt [Colloff et al. 1989, Endo et al. 1997].

Besonders deutliche Effekte zeigte die Arbeit von Tan et al. (1996), in der 60 Patienten über die Dauer von sechs Monaten in einer plazebo-kontrollierten Studie mit Hausstaubmilben-reduzierenden Maßnahmen behandelt worden waren, die sich gegenüber Plazebo im Hinblick auf die Neurodermitis als effektiv erwiesen.

In einer kontrollierten schwedischen Studie von Holm et al. (2001) wurden signifikante Effekte von Encasing auf den Ekzemzustand gemessen, allerdings auch bei nicht sensibilisierten Patienten und bei geringer Milbenexposition. Die Autoren diskutierten, dass durch Hausstaubmilbenreduktionen (Encasing) wahrscheinlich auch andere Provokationsfaktoren des Ekzems reduziert werden können.

In einer weiteren kleineren placebo-kontrollierten Studie [Gutgesell et al. 2001] mit 20 Patienten wurde der Effekt von Encasing und akariziden Sprays überprüft. Durch die aktive Behandlung ließ sich die Exposition von Milbenallergenen signifikant reduzieren, die Intervention zeigte jedoch keinen signifikanten Effekt auf den Hautzustand (SCORAD).

In einer weiteren randomisierten doppelblinden niederländischen plazebo-kontrollierten Studie [Oosting et al. 2002] wurde der Effekt einer milbendichten Umhüllung von Matratzen, Bettdecke und Kissen über einen

Zeitraum von zwölf Monaten bei Patienten mit Neurodermitis überprüft. Es wurden insgesamt 86 Patienten in der Altersgruppe acht bis 50 Jahre mit einer Neurodermitis und Allergie gegenüber Hausstaubmilben entweder mit Encasing oder Plazebo (das heißt mit Baumwollüberzügen) behandelt. Das aktive Encasing reduzierte die Konzentration des Majorallergens der Hausstaubmilbe signifikant im Gegensatz zum Plazebo. Es führte nicht zu signifikanten Änderungen des Hautscores und des visuellen Analogscores für Juckreiz und Schlaflosigkeit bei den Patienten. Einige Einzelparameter des zusammengesetzten Ekzemscores hatten sich allerdings nach zwölfmonatiger Intervention (im Gegensatz zur Plazebogruppe) signifikant gebessert.

Zusammenfassende Beurteilung

Die Evidenzen sprechen mehrheitlich dafür, dass Encasing-Maßnahmen bei Patienten mit Neurodermitis mit Sensibilisierung gegenüber Hausstaubmilben wirksam sind [2b,B].

Therapieempfehlung

Bei geeigneten Patienten mit Neurodermitis kann Encasing empfohlen werden [2b,B].

5.5 Psychologische Behandlung

Einleitung

Psychologische und emotionale Faktoren werden als relevante Einflussfaktoren für die Neurodermitis angesehen, auch wenn es nicht sicher ist, in welchem Ausmaß derartige Faktoren wiederum durch das Ekzem beeinflusst werden [Raap et al. 2003].

Auch wurde postuliert, dass ein Anteil des Kratzens zur Gewohnheit werden kann, welche dann im so genannten Juckreiz-Kratzzyklus in einer Verschlechterung des Ekzems resultiert, was wiederum über den Juckreiz zum verstärkten Kratzen führt. Verhaltenstherapeutische Ansätze haben häufig

das Ziel, den Juckreiz-Kratzzyklus zu unterbrechen.

Kontrollierte klinische Studien zur Wirksamkeit

In zwei randomisierten kontrollierten Studien wurden topische Steroidbehandlungen mit Steroidbehandlungen in Kombination mit einem verhaltenstherapeutischen Ansatz verglichen. In der ersten kleineren Studie (17 Patienten) kam es zur signifikant stärkeren Verbesserung des Hautzustandes und des Kratzverhaltens nach dem zusätzlichen verhaltenstherapeutischen Ansatz [Melin et al. 1986]. In der zweiten größeren Studie (45 Patienten) bestand ein Trend in die gleiche Richtung, wobei eine statistische Auswertung dieser Arbeit nicht dargestellt wurde [Noren et al. 1989].

Weiterhin wurde in einer Studie der Effekt des autogenen Trainings mit dem einer kognitiven Verhaltenstherapie und einem standardisierten dermatologischen Neurodermitis-Schulungsprogramm bzw. einer Kombination der Ansätze untersucht [Ehlers et al. 1995]. 113 Patienten wurden in vier Gruppen randomisiert, die Intervention dauerte drei Monate und die Patienten wurden über ein Jahr nachbeobachtet. Nach einem Jahr zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der mittleren Schwere des Juckreizes in den vier randomisierten Gruppen, die mittlere Schwere der Hautläsionen hatte sich aber in der Gruppe, in der ausschließlich ein standardisiertes dermatologisches Neurodermitis-Schulungsprogramm angeboten worden war, am wenigsten verbessert.

Habib et al. (1999) untersuchten den Effekt eines psychoedukatorischen Stressmanagementprogramms mit einem Kontrolldesign bei 17 Patienten mit Neurodermitis. Der Hautzustand wurde von einem verblindeten Untersucher vor und nach Behandlung sowie nach einem Follow-up nach acht Wochen erhoben. Nach der Intervention hatten die Patienten einen signifikant reduzierten Juckreiz sowie einen redu-

zierten Schweregrad der Neurodermitis. Weiterhin wurden reduzierte Grade der sozialen Ängstlichkeit und privaten Selbstvorwürfe gemessen. Nach einem achtwöchigen Intervall war der Juckreiz völlig verschwunden und die Schwere der Neurodermitis hatte sich weiterhin verringert. Auch verbesserten sich die psychosozialen Parameter.

Noren & Melin (1989) und Melin et al (1986) wendeten als Interventionstechnik habit-reversal-Techniken als behaviorale Maßnahme für Neurodermitis-Patienten an. Die Autoren untersuchten 16 Neurodermitis-Patienten, wobei die eine Gruppe ein gezieltes Training zur Kratzreduktion erhielt. Die Symptome besserten sich in der mit zusätzlicher Verhaltenstherapie behandelten Gruppe und auch der Medikamentenverbrauch sank.

Cole et al (1988) untersuchten n = 10 Patienten in einem Gruppensetting unter kontrollierten Bedingungen mit einer Verhaltenstherapie. Hier wurden nur Prä-Post-Ergebnisse dargestellt, die keine sicheren Effekte auf die Neurodermitis zeigte.

Greene (1997) untersuchte in einer Gruppe die Effektivität eines Entspannungstrainings und konnte ebenfalls im Vergleich zur randomisierten Kontrollgruppe einen signifikant besseren Verlauf der Symptome bei der Entspannungsgruppe zeigen.

Niebel (1990 a,b) führte mit 15 bzw. 55 Patienten mit Neurodermitis ein Verhaltenstraining durch und konnte in der 1-Jahreskatamnese eine signifikante Verbesserung der Symptomatik zeigen, allerdings nur in der Studie mit 55 Patienten, in der Studie mit 15 Patienten zeigten sich keine signifikanten Verbesserungen in der Gruppe, die an dem Verhaltenstherapieprogramm teilgenommen hatte im Vergleich zur Wartekontrollgruppe.

Schubert (1989) untersuchte 20 Patienten mit Neurodermitis unter randomisierten kontrollierten Bedingungen und fand leichte Vorteile in der Gruppe, die ein zusätzliches Verhaltenstraining mit Selbstkontrolltechniken erhielt.

Einzel Schulungen als psychologische Intervention

Broberg et al. (1990) publizierten eine randomisierte kontrollierte Studie, die den Effekt einer Neurodermitis-Einzel Schulung durch eine Krankenschwester zusätzlich zur konventionellen Behandlung durch einen Dermatologen mit dem einer ausschließlichen Behandlung durch einen Dermatologen verglich. Die Zielgruppe waren hier Eltern von Kindern mit Neurodermitis im Alter von vier Monaten bis sechs Jahren. Es ergab sich hier in der Gruppe der Kinder mit geschulten Eltern eine Verringerung der Hautscores von 26,4 auf 7,1 versus 21,3 auf 10,8 Punkte in der Gruppe der konventionell behandelten Kinder ($p < 0,05$).

Gradwell et al (2002) führten eine durch speziell ausgebildete Schwestern durchgeführtes Follow-up-Programm durch, das ebenfalls eine deutliche Besserung in der Gruppe mit diesem zusätzlichen Edukationsprogramm zeigte

Zusammenfassende Beurteilung

Verhaltenstherapeutische Ansätze haben in kontrollierten Studien eine Wirksamkeit bei Neurodermitis gezeigt [3b,B].

Therapieempfehlung

Psychotherapie kann bei Neurodermitis bei geeigneten Patienten eine wertvolle Therapiemaßnahme sein. In Studien hat die Psychotherapie als ergänzende Therapie bei Neurodermitis positive Effekte hinsichtlich der Krankheitsverarbeitung und Schweregradbesserung gezeigt. Vor allem verhaltenstherapeutische Interventionen konnten in einzelnen Studien einen positiven Effekt zeigen [3b,B].

Bei Einsatz der Psychotherapie muss eine klare Indikation (psychologische Faktoren als individuelle Triggerfaktoren der Neurodermitis bzw. sekundäre psychosoziale Folgen für Patient/Familie durch die Neurodermitis) vorliegen [-,D].

Anhang 1

Wirkstärkeklassifikation externer Glukokortikosteroide

Wirkstoff	Konzentration (%)	Wirkstoff	Konzentration (%)	Wirkstoff	Konzentration (%)
Klasse I		Fluocortolon	0,2	Fluocinololacetonid	0,025
Hydrocortison	0,33; 0,5; 1,0	Fluoprednidenacetat	0,05; 0,1	Fluocinonid	0,05
Hydrocortisonacetat	0,25; 0,05; 1,0	Fluorandrenolon	0,025	Fluticasonpropionat	0,005; 0,05
Dexamethason	0,03; 0,035; 0,05	Halcinonid	0,025	Halcinonid	0,1
Fluocortinbutylester	0,75	Hydrocortisonaceponat	0,1	Halomethason	0,05
Prednisolon	0,25; 0,4	Hydrocortisonbutepurat	0,1	Mometasonfuroat	0,1
Triamcinolonacetamid	0,0018, 0,0066	Hydrocortisonbutyrat	0,1	Klasse IV	
Klasse II		Methylprednisolonaceponat	0,1	Clobetasolpropionat	0,05
Alclometasondipropionat	0,05	Prednicarbat	0,25	Diflucortonvalerat	0,3
Betamethasonbenzoat	0,025	Triamcinolonacetamid	0,025; 0,1	<i>Klasse I = schwach wirksam</i>	
Betamethasonvalerat	0,05	Klasse III		<i>Klasse II = mittelstark wirksam</i>	
Clobetasonbutyrat	0,05	Amcinonid	0,05	<i>Klasse III = stark wirksam</i>	
Desonid	0,05; 0,1	Betamethasondipropionat	0,05	<i>Klasse IV = sehr stark wirksam</i>	
Desoximethason	0,05	Betamethasonvalerat	0,1	<i>Literatur: Niedner (1997).</i>	
Dexamethason	0,08	Desoximethason	0,25		
Flumethasonpivalat	0,02	Diflorasondiacetat	0,05		
Fluocinololacetonid	0,01	Diflucortonvalerat	0,1		

Anhang 2

Aussortierte Verfahren

Für die folgenden Verfahren liegen zwar kontrollierte Studien vor, diese Therapieverfahren sind allerdings derzeit entweder nicht verfügbar oder nicht wirksam. Bei der hier gegebenen Übersicht besteht kein Anspruch auf Vollständigkeit.

Gliederung von Anhang 2

1. Topische Substanzen
2. Systemische Medikamente
3. Supplementierung von Vitaminen und Spurenelementen
4. Nichtmedikamentöse Verfahren
5. Komplementäre Therapieansätze

1. Topische Substanzen

Cipamphyllin-Creme

Cipamphyllin ist ein selektiver Inhibitor der Phosphodiesterase-4, für die eine überhöhte Aktivität in Leukozyten bei atopischer Dermatitis publiziert worden war.

Seit 1999 wurde eine kontrollierte klinische Studie [Griffiths 2002] publiziert, in der Cipamphyllin in einer Creme (0,15%) über 14 Tage mit Vehikel und in einem dritten Therapiearm mit Hydrokortison-17-butytrat verglichen wurde. Es handelte sich um eine internationale multizentrische prospektive randomisierte doppelblinde Halbseitenvergleichsstudie, in der entweder Cipamphyllin versus Vehikel oder versus Hydrokortison-17-buty-

trat bei erwachsenen Patienten mit einer stabilen symmetrischen atopischen Dermatitis im Bereich der Arme angewendet wurde. Sowohl Cipamphyllin als auch Hydrokortison-17-butytrat reduzierten alle Hautschwerescores signifikant. Cipamphyllin erwies sich dem Vehikel gegenüber als signifikant überlegen, war jedoch Hydrokortison-17-butytrat signifikant unterlegen.

Es handelt sich bei Cipamphyllin um eine innovative Substanz, die in dieser Studie allerdings nur über einen kurzen Zeitraum eingesetzt wurde und unter dieser Bedingung einem topischen Steroid der Wirkstoffklasse 2 unterlegen war. Leider hat der Hersteller dieser Substanz die Fortsetzung weiterer klinischer Studien eingestellt. Die Ergebnisse dieser

Studie sind jedoch eine Rationale, die therapeutische Wirksamkeit von Phosphodiesterase-4-Inhibitoren bei der Neurodermitis weiter zu testen.

Lithium-Succinat-Salbe

Hoare et al. (2000) fasst eine kleine kontrollierte Studie mit 14 Patienten zusammen, bei der im Halbseitenvergleich eine 8-prozentige Lithium-Succinat-haltige Salbe versus Plazebosalbe nach zwei Wochen zu keiner unterschiedlichen Veränderung des Hautzustandes geführt hatte (leichte Verbesserung des Hautzustandes auf beiden Behandlungsseiten). Die Literaturrecherche ergab keine weitere Publikation zum Thema.

Johanniskrautextrakt

Johanniskraut enthält u.a. Hypericin und Hyperforin als gut charakterisierte Inhaltsstoffe. Johanniskrautextrakte werden sowohl systemisch als auch extern als traditionelles Heilmittel im Rahmen der Selbstmedikation für eine Vielzahl von Indikationen eingesetzt. Wichtige Nebenwirkungen sind die Phototoxizität, die zum großen Teil Hypericin zugeschrieben wird sowie z.T. folgenschwere Nebenwirkungen, die durch Arzneimittelinteraktionen via Zytochrom p450 entstehen (u.a. Transplantatabstoßung durch verminderte Wirkung von Ciclosporin bei gleichzeitiger systemischer Applikation von Johanniskraut). Hyperforin wirkt u.a. antistaphylogen, was mit einem therapeutischen Nutzen auch bei der Neurodermitis verknüpft sein könnte.

Schempp et al. (2003) führten eine randomisierte kontrollierte Studie mit einem Johanniskrautextrakt durch, der in einer Creme gegen Vehikel getestet wurde und auf 1,5% Hyperforin standardisiert worden war. 21 Patienten mit einer milden bis moderaten Neurodermitis wurden in einem Rechts-Links-Vergleich untersucht, die Creme wurden zweimal täglich über vier Wochen aufgetragen. Die Intensität der Läsionen besserte sich auf beiden Körperhälften, allerdings war die Wirkung signifikant besser auf der aktiv behandelten Körperhälfte. Die Auto-

ren folgerten, dass die Ergebnisse in einer größeren Kohorte reproduziert werden müssten, bevor man Konsequenzen aus den Daten ziehen könne. Ergänzend ist anzumerken, dass die Johanniskrautcreme, die derzeit auf dem deutschen Markt verfügbar ist (Bedan®), nicht der Rezeptur des Studienpräparats entspricht und insbesondere eine geringere Hyperforinkonzentration enthält.

Plättchenaktivierender Faktor (PAF)-Antagonist

Bei Hoare et al. (2000) wurde eine randomisierte kontrollierte Studie mit einem PAF-Antagonisten versus Plazebo im Halbseitenvergleich beschrieben, die zu keinem günstigen therapeutischen Effekt bei Neurodermitis führte. Im Berichtszeitraum 1999–2004 wurde keine entsprechende Studie publiziert.

Externa mit anderen pflanzlichen Zusätzen

Zwei Vehikel-kontrollierte Studien untersuchten Externa mit pflanzlichen Zusätzen. Eine 15-prozentige Schwarzkümmelsalbe, die an den Armen im Halbseitenvergleich gegen Vehikel getestet wurde, brachte bei 20 Patienten mit Neurodermitis keine verbesserte Wirkung im Sinne einer Veränderung des modifizierten SCORAD sowie des transepidermalen Wasserverlustes, der Hautfeuchtigkeit und des pH-Werts [Stern et al. 2002].

Ebenso konnte eine Creme mit einem 10- bzw. 20-prozentigen Zusatz von Seekreuzdornextrakt keine bessere Wirkung erzielen als die entsprechende Basiscreme, wobei hier wiederum der SCORAD-Index, der transepidermale Wasserverlust, die Hautfeuchtigkeit und zusätzlich auch Lebensqualitätsparameter bestimmt wurden [Thumm et al. 2000].

2. Systemische Medikamente

Immunglobuline

Im systematischen Review [Hoare et al. 2000] wurde eine vergleichende

Studie zur Gabe von intramuskulären Injektionen von Immunglobulinen (Ig) versus Albumin (zehn Injektionen über drei Monate) dargestellt. Hier erwiesen sich Ig überlegen im Vergleich zum Albumin, allerdings war die Arbeit aus methodischer Sicht nach Ansicht der Verfasser des HTA-Berichts [Hoare et al. 2000] so schwach, dass die Ergebnisse nur als Motivation für weitere Studien verwendet werden sollten.

In der aktuellen Literaturrecherche findet sich eine randomisierte kontrollierte einfach-verblindete Studie, in der die i.v.-Gabe von Ig bei schwerer atopischer Dermatitis untersucht wurde [Paul et al. 2002]. Es wurden zehn Patienten mit schwerer Neurodermitis in ein Wartekontroll-Design randomisiert und mit 2 g/kg KG Ig, aufgeteilt auf zwei Einzeldosen, an zwei aufeinander folgenden Tagen behandelt. Klinische Untersuchungen erfolgten an den Tagen 15, 30, 60 und 90. Das primäre Wirkungskriterium war die Messung des Schweregrads nach 30 Tagen. Es kam hier nach 30 Tagen zu Reduktionen des SCORAD um 15 Prozent und nach 60 Tagen um 22 Prozent nach Ig-Infusion. Die Autoren folgerten, dass die Behandlung mit i.v. Ig nicht mit klinisch signifikanter Verbesserung der Zeichen der Neurodermitis assoziiert ist. Sie wenden selbst ein, dass die Studie zu klein angelegt war, um niedrig wirksame Effekte in einer kleinen Untergruppe von Patienten zu erfassen. Allerdings unterstützen die Ergebnisse die gültige Ansicht, dass Ig bei schwerer Neurodermitis nicht außerhalb von Studien angewendet werden sollten.

Anti-IL-5-Antikörper

Anti-IL-5-Antikörper zielen auf die Hemmung der Eosinophilenmigration, -differenzierung und -überlebenszeit. Da eosinophile Granulozyten in läsionaler Haut bei Neurodermitis nachweisbar sind und man von einem Effekt dieser Zellen auf den Hautzustand ausgeht, wurde eine kontrollierte Studie mit dem Anti-IL-5-Antikörper Mepolizumab bei Patienten mit Neurodermitis durchgeführt [Oldhoff et al. 2005].

Der Antikörper bzw. Plazebo wurde in zwei Einzeldosen zu 750 mg im Abstand von einer Woche gegeben. Der primäre Endpunkt war der Hautzustand nach zwei Wochen, wobei ein Behandlungserfolg als deutliche Verbesserung (> 50%) oder Abheilung definiert worden war. In diesem Sinne ergab sich lediglich ein Trend ($p=0,115$) zugunsten eines klinischen Effekts von Mepolizumab gegenüber Plazebo bei 18 versus 22 untersuchten Patienten. Unter Einbeziehung der Patienten mit moderater Verbesserung (definiert als < 50% Verbesserung) war der Effekt von Anti-IL-5 jedoch statistisch signifikant ($p < 0,05$). Aufgrund des verfehlten primären Studienziels wurde das Ergebnis mit Anti-IL-5 in dieser Studie als negativ eingestuft, auch wenn die Substanz vielleicht das Potenzial hätte, sich in längeren Folgestudien bei Patienten mit Neurodermitis als wirksam zu erweisen.

Leukotrienantagonist Montelukast

Montelukast versus Kombinations-therapie

Hier liegt eine Studie [Capella et al. 2001] vor, in der 32 erwachsene Patienten mit Neurodermitis entweder mit Montelukast (10 mg/Tag) oder mit einer Kombinationstherapie (Cetirizin und Clarythromycin oral, topische Anwendung von Glukokortikosteroiden und Pflegepräparaten) behandelt wurden. Es zeigten sich gleiche Reduzierungen von Hautscore (SCORAD) und in-vitro-Parametern (ECP, EPX) in beiden Gruppen.

Montelukast wurde in drei kleineren Studien als Begleitmedikation zu anderen Therapien mit Plazebo (als Begleitmedikation) bei Erwachsenen [Eustachio et al. 2002, Yanase et al. 2001] oder bei Kindern bzw. Jugendlichen im Alter von sechs bis 16 Jahren [Pei et al. 2001] mit Neurodermitis verglichen. In allen Studien wurde ein mäßiger Effekt von Montelukast gegenüber Plazebo gezeigt.

In einer später publizierten Studie [Veien et al. 2005], die über vier Wochen mit 59 Patienten durchgeführt wurde, zeigten 10 mg Montelukast/Tag im Ver-

gleich zu Plazebo allerdings keinen Effekt auf die Neurodermitis.

Thymusextrakte und ihre synthetischen Derivate

Bei Hoare et al. (2000) werden jeweils zwei kontrollierte klinische Studien zum Thymomodulin und zum Thymostimulin sowie vier kontrollierte Studien zum synthetischen Thymuspeptid Thymopentin dargestellt. Obwohl die Qualität dieser klinischen Studien aus Sicht der Autoren des HTA-Berichts [Hoare et al. 2000] generell nicht hoch war, lässt sich aus den Ergebnissen insgesamt doch eine Wirkung von Thymusextrakten bzw. des synthetischen Derivats bei schwerer Neurodermitis ableiten. Es bleibt unklar, warum dieser Behandlungsansatz etwa zehn Jahre vor Verfassung des HTA-Vorberichts nicht weiter verfolgt wurde. Die Autoren spekulierten, dass dieses mit den relativ hohen Kosten oder der unpraktischen Applikation (Injektionen 3 x wöchentlich) bei einer chronischen Krankheit zu tun haben könnte.

In der aktuellen Literaturrecherche findet sich nur ein Treffer zum Stichwort Thymopentin. Die entsprechende Arbeit von Noh et al. [Noh et al. 2001] wurde im Abschnitt Behandlungsansätze mit Interferonen dargestellt. Hier erwies sich Thymopentin bei der Behandlung der pruriginösen Form der atopischen Dermatitis als unwirksam [Noh et al. 2001].

Levamisol-Hydrochlorid

Levamisol-Hydrochlorid ist eine Substanz, die in der Tiermedizin zur Behandlung von Wurminfektionen verwendet wird. Die Behandlung wurde aufgrund des immunmodulatorischen Effektes in zwei plazebo-kontrollierten Studien untersucht. Aus methodischen Gründen wurde jedoch bei Hoare et al. (2000) eine Studie nicht berücksichtigt, da es unklar war, ob eine Randomisierung vorgenommen worden war. In der berücksichtigten Studie wurden 36 Patienten im Alter von 13 bis 64 Jahren in einen aktiven und einen Plazebo-Arm randomisiert, topisches Steroid war als Be-

gleitbehandlung erlaubt. Levamisol hatte in dieser Studie keinen Effekt auf den Hautzustand. Auch wenn die Fallzahl in der Studie zu klein war, um geringe Behandlungseffekte zu messen, hielten es die Autoren für unwahrscheinlich, dass diese Substanz eine längerfristige moderate oder gar deutliche Wirkung auf die Neurodermitis zeigt.

Transferfaktor

Transferfaktor wird aus einem Extrakt aus Leukozyten hergestellt. Bei Hoare et al. (2000) wurde eine kleinere kontrollierte spanische Studie mit 24 erwachsenen Patienten dargestellt, nach der ein nicht signifikanter Trend zur Besserung nach Gabe dieses Faktors im Vergleich zur Plazebogruppe gesehen wurde. Die Studie wurde methodisch von den Autoren des HTA-Berichts kritisiert. Im Zeitraum seit 1999 erschienen keine entsprechenden Artikel zur Neurodermitis

Andere Interventionen

Bei Hoare et al. (2000) wurden folgende andere Interventionen dargestellt, die sich weder in der Behandlung von Neurodermitis etabliert haben noch in der aktuellen Literaturrecherche auf-treten. Sie werden daher hier nur über-sichtsartig aufgeführt:

- Nitrazepam (eine kontrollierte Studie) zeigte keinen Effekt.
- Theophyllin (eine kontrollierte Studie) zeigte keinen Effekt auf die Neurodermitis.
- Papaverin (zwei kontrollierte Studien) zeigte keinen Effekt auf die Neurodermitis.

3. Supplementierung von Vitaminen und Spurenelementen

Vitamin B6 (Pyroxidin)

Im Vorberichtszeitraum [Hoare et al. 2000] wurde eine methodisch einwandfreie randomisierte klinische Studie mit 48 Kindern publiziert, die keine Evidenz zeigte, dass die Substitution mit Vitamin B6 einen Einfluss auf den Hautzustand

bei Neurodermitis hat. In der Literaturrecherche fand sich keine weitere Literatur zum Thema Vitamin B6 und Neurodermitis.

Vitamin E

Vor 2000 [Hoare et al. 2000] wurde eine kleine Studie zur Substitution mit Vitamin E in Kombination mit Selen bei Erwachsenen mit Neurodermitis publiziert, die keinen Effekt auf den Hautzustand bei Neurodermitis zeigte. Eine weitere japanische Studie zeigte, dass die kurze Anwendung von Vitamin E in Kombination mit Vitamin B2 zur Behandlung des trockenen ekzematösen Hautzustandes effektiver war, als eines der Vitamine allein. Die klinische Bedeutung dieser Ergebnisse war aus Sicht der Autoren [Hoare et al. 2000] schwierig zu interpretieren, da keine Plazebo-Kontrolle durchgeführt wurde.

Die weitere Literaturrecherche ergab eine einfach-blinde klinische Studie [Tsourelis-Nikita et al. 2002], bei der 96 Patienten randomisiert in zwei Gruppen entweder 400 IU Vitamin E einmal täglich über acht Monate oder Plazebo erhielten. Insgesamt wurde eine klinische Besserung bei einem höheren prozentualen Anteil der Patienten, die mit Vitamin E behandelt wurden, beschrieben. Leider wurde die Veränderung im SCORAD in dieser Studie nicht transparent klar dargestellt, sondern es wurde eine Einteilung in vier Gruppen nach den Kriterien Verschlechterung, keine Änderung, leichte Änderung, deutliche Verbesserung, fast komplette Abheilung vorgenommen. Ferner wurde eine deutliche Differenz in der Abnahme des Gesamt-IgE-Spiegels von 1.500 auf 490 IU/ml in der Gruppe, die mit Vitamin E behandelt wurde, im Vergleich zur Plazebogruppe (1.239 versus 812 IU/ml) beschrieben. Die Autoren folgerten, dass Vitamin E ein exzellentes therapeutisches Werkzeug zur Behandlung der Neurodermitis sein kann. Die Darstellung der Ergebnisse ist leider nicht ganz transparent. Auch ist das Studiendesign (einfache Verblindung) nicht optimal, so dass eine Reproduktion der Ergebnisse

vor konkreten Schlussfolgerungen notwendig ist.

Zink

Im Vorberichtszeitraum [Hoare et al. 2000] wurde eine kontrollierte Studie dargestellt, die keinen Effekt von Zink-Supplementierung auf die Neurodermitis zeigte. In der aktuellen Literaturrecherche fand sich keine entsprechende Folgestudie. Eine Zinksupplementierung ohne nachgewiesenen Zinkmangel ist daher bei Neurodermitis nicht belegt und unter Umständen sogar schädlich.

4. Nichtmedikamentöse Verfahren

Vermeidung von enzymfreien Detergentien (Waschmitteln)

Hoare et al. (2000) zitieren eine kontrollierte Studie mit geringer Fallzahl, die keinen Effekt von biologischen enzymfreien Detergentien feststellte. Neue Studien fanden sich zu diesem Thema nicht.

5. Komplementäre Therapieansätze

Eigenbluttherapie

Die Eigenbluttherapie ist zur Behandlung von chronischen Krankheiten wie der Neurodermitis zurzeit relativ populär. In einer kontrollierten Studie [Pittler et al. 2003] wurden 31 Patienten randomisiert und entweder mit Eigenblut oder Plazebo einmal wöchentlich über fünf Wochen behandelt. In dieser Studie zeigte sich eine signifikante Überlegenheit der Eigenbluttherapie gegenüber der Plazebobehandlung mit einer mittleren Reduktion im SASSAD-Score über 13,5 Punkte gegenüber Plazebo ($p < 0,001$). Allerdings gab es keine klaren signifikanten Unterschiede in sekundären Outcome-Parametern wie Lebensqualitätsindizes oder Einschätzung des Hautzustandes durch die Patienten selbst. Die Autoren folgern, dass die Verbesserung im Hautscore, der durch die

Untersucher erhoben wurde, ein Grund dafür sein sollte, diese Ergebnisse in größeren klinischen Untersuchungen zu bestätigen.

Massagetherapie

Eine kleine kontrollierte Studie mit 20 Kindern wird bei Hoare et al. (2000) dargestellt, aus der jedoch nicht abzuleiten war, ob eine Massagetherapie einen spezifischen Effekt auf den Hautzustand bei Neurodermitis hat. Entsprechende neue Studien waren mit der aktuellen Literaturrecherche nicht auffindbar.

Homöopathie

Bei Hoare et al. (2000) wurde eine randomisierte Studie gefunden, in der Homöopathie (mit individueller Medikation) mit einer Plazebothherapie über eine Periode von acht Monaten verglichen wurde. Die Ergebnisse wurden nicht diskutiert. Die Literaturrecherche enthält eine Arbeit von Vickers (2000) mit dem Titel „Evaluation von spezifischen und nichtspezifischen Effekten bei Homöopathie-Eignungsprüfung für eine randomisierte Studie“, die nicht im Volltext verfügbar ist.

Bioresonanztherapie

Bei Hoare et al. (2000) wird eine sorgfältig durchgeführte randomisierte plazebo-kontrollierte Studie zur Bioresonanztherapie dargestellt, die keinen klinischen Effekt dieser Methode auf die Neurodermitis zeigt. Eine entsprechende Literaturstelle findet sich in der aktuellen Literaturrecherche nicht.

Chinesische Kräuter

Chinesische Kräuter können systemisch (oral) als auch topisch angewendet werden. Chinesische Kräuterextrakte waren insbesondere in den 80er und 90er Jahren relativ populär auch in der komplementären Behandlung der Neurodermitis. Bei Hoare et al. (2000) wurden einige randomisierte Studien zusammengestellt. Die Autoren führen

aus, dass insbesondere eine der randomisierten Studien, in der chinesische Kräuter systemisch gegeben wurden, zu einem Therapieeffekt bei Kindern mit Neurodermitis geführt hat. Allerdings sind chinesische Kräuter in den unterschiedlichen Zubereitungen heterogen und haben eine Reihe von Nebenwirkungen. So gibt es insbesondere Bedenken über eine mögliche Hepatotoxizität, weswegen dieser Therapieansatz kaum mehr verfolgt wird.

Die Literaturrecherche erbrachte keine neuen Studien über chinesische Kräuter. Die Studie von Fung [Fung et al. 1999] wurde bereits bei Hoare et al.

(2000) aufgenommen. Eine weitere Studie von Henderson [Henderson et al. 2000] wurde aus methodischen Gründen (offenes Design) nicht berücksichtigt.

Ein Cochrane-Review zum Thema Chinesische Kräuter bei Neurodermitis erschien 2005 [Zhang et al. 2005]. Hier wurden vier kontrollierte Studien zu Zemaphyt, einer fixen Kombination aus zehn traditionellen chinesischen Kräutern, untersucht. Die Autoren folgerten, dass trotz methodischer Mängel der Studien (kleine Fallzahlen, keine Intention-to-Treat-Analysen) ein gewisser Nutzen von Zemaphyt im Hinblick auf den

Hautzustand bei Neurodermitis nachweisbar war. Da das Präparat Zemaphyt zwischenzeitlich vom Markt genommen wurde, werden weitere Ausführungen aus der ausführlichen Übersichtsarbeit hier nicht weiter dargestellt.

In einer randomisierten Studie bei Kindern mit Neurodermitis konnte nach oraler Gabe einer Mischung aus fünf chinesischen Kräutern zweimal täglich über zwölf Wochen zwar eine signifikante Besserung der Lebensqualität, allerdings keine signifikante Verbesserung des Hautzustandes beobachtet werden [Hon et al. 2007].

Literatur

Abramovits W, Boguniewicz M, Paller AS, Whitaker-Worth DL, Prendergast MM, Tokar M, Tong KB. The economics of topical immunomodulators for the treatment of atopic dermatitis. *Pharmacoeconomics* 2005; 23(6): 543-566.

Abramovits W, Boguniewicz M. A multicenter, randomized, vehicle-controlled clinical study to examine the efficacy and safety of MASO63DP (atopiclair) in the management of mild to moderate atopic dermatitis in adults. *J Drugs Dermatol* 2006; 5: 236-244.

Akdis CA, Akdis M, Bieber T, Bindslev-Jensen C, Boguniewicz M, Eigenmann P, Hamid Q, Kapp A, Leung DY, Lipozencic J, Luger TA, Muraro A, Novak N, Platts-Mills TA, Rosenwasser L, Scheynius A, Simons FE, Spergel J, Turjanmaa K, Wahn U, Weidinger S, Werfel T, Zuberbier T; European Academy of Allergy and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergy and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118(1): 152-69. Erratum *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118(3): 724.

Allen BR, Lakhanpaul M, Morris A, Lateo S, Davies T, Scott G, Cardno M, Ebelin ME, Burtin P, Stephenson TJ. Systemic exposure, tolerability, and efficacy of pimecrolimus cream 1% in atopic dermatitis patients. *Arch Dis Child* 2003; 88(11): 969-973.

Andersson AC, Lindberg M, Loden M. The effect of two urea-containing creams on dry eczematous skin in atopic patients. I. Expert, patient and instrumental evaluation. *J Dermatolog Treat* 1999; 10(3): 165-169.

Arellano FM, Wentworth CE, Arana A, Fernandez C, Paul CF. Risk of lymphoma following exposure to calcineurin-inhibitors and topical steroids in patients with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2007; 127(4): 808-816.

Benez A, Fierbeck G. Successful long-term treatment of severe atopic dermatitis with mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol* 2001; 144(3): 638-639.

Berth-Jones J, Damstra RJ, Golsch S, Livden JK, Van H, Allegra F, Parker CA. Twice weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis: Randomised, double blind, parallel group study. *BMJ* 2003; 326(7403): 1367-1370.

Berth-Jones J, Takwale A, Tan E, Barclay G, Agarwal S, Ahmed I, Hotchkiss K, Graham-Brown RAC. Azathioprine in severe adult atopic dermatitis: A double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Br J Dermatol* 2002; 147(2): 324-330.

Bieber T, Vick K, Folster-Holst R, Belloni-Fortina A, Stadler G, Worm M, Arcangeli F. Efficacy and safety of methylprednisolone aceponate ointment 0.1% compared to tacrolimus 0.03% in children and adolescents with an acute flare of severe atopic dermatitis. *Allergy* 2007; 62(2): 184-189.

Biedermann T, Rocken M, Carballido JM. TH1 and TH2 lymphocyte development and regulation of TH cell-mediated immune responses of the skin. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2004; 9(1): 5-14.

Biedermann T. Dissecting the role of infections in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2006; 86(2): 99-109.

Blaiss MS. Cost-effectiveness of H1-antihistamines. *Clin Allergy Immunol* 2002; 17: 319-336.

Bleehen SS, Chu AC, Hamann I, Holden C, Hunter JA, Marks R. Fluticasone propionate 0.05% cream in the treatment of atopic eczema: a multicentre study comparing once-daily treatment and once-daily vehicle cream application versus twice-daily treatment. *Br J Dermatol* 1995; 133(4): 592-597.

Boguniewicz M, Fiedler VC, Raimer S, Lawrence ID, Leung DY, Hanifin JM. A randomized, vehicle-controlled trial of tacrolimus ointment for treatment of atopic dermatitis in children. *Pediatric Tacrolimus Study Group. J Allergy Clin Immunol* 1998; 102(4 Pt 1): 637-644.

Boguniewicz M, Sampson H, Leung SB, Harbeck R, Leung DYM. Effects of cefuroxime axetil on *Staphylococcus*

aureus colonization and superantigen production in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(4): 651-652.

Breuer K, Kapp A, Werfel T. Bacterial infections and atopic dermatitis. *Allergy* 2001; 56(11): 1034-1041.

Breuer K, Kapp A, Werfel T. Der Einfluss infektiöser Mikroorganismen auf den Verlauf der atopischen Dermatitis. *Allergologie* 2002; 25: 256-263.

Broberg A, Faergemann J. Topical antimycotic treatment of atopic dermatitis in the head/neck area. A double-blind randomised study. *Acta Derm Venereol* 1995; 75(1): 46-49.

Broberg A, Kalimo K, Lindblad B, Swanbeck G. Parental education in the treatment of childhood atopic eczema. *Acta Derm Venereol* 1990; 70(6): 495-499.

Brockow K, Grabenhorst P, Abeck D, Traupe B, Ring J, Hoppe U, Wolf F. Effect of gentian violet, corticosteroid and tar preparations in *Staphylococcus-aureus*-colonized atopic eczema. *Dermatologie* 1999; 199(3): 231-236.

Buhles N, Wehrmann J, Amon U. Dermatologische stationäre Rehabilitation bei atopischer Dermatitis Erwachsener. www.awmf.org; LL Nr. 013/026 (2006)

Bussmann C, Bockenhoff A, Henke H, Werfel T, Novak N. Does allergen-specific immunotherapy represent a therapeutic option for patients with atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118(6): 1292-1298.

Capella GL, Frigerio E, Altomare G. A randomized trial of leukotriene receptor antagonist montelukast in moderate-to-severe atopic dermatitis of adults. *Eur J Dermatol* 2001; 11(3): 209-213.

Cato A, Swinehart JM, Griffin EI, Sutton L, Kaplan AS. Azone® enhances clinical effectiveness of an optimized formulation of triamcinolone acetonide in atopic dermatitis. *Int J Dermatol* 2001; 40(3): 232-236.

Chamlin SL, Kao J, Frieden IJ, Sheu MY, Fowler AJ, Fluhr JW, Williams ML, Elias PM. Ceramide-dominant barrier

- repair lipids alleviate childhood atopic dermatitis: changes in barrier function provide a sensitive indicator of disease activity. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47(2):198-208.
- Chinn DJ, Poyner T, Sibley G. Randomized controlled trial of a single dermatology nurse consultation in primary care on the quality of life of children with atopic eczema. *Br J Dermatol* 2002; 146(3): 432-439.
- Christiansen JV, Gadborg E, Kleiter I, Ludvigsen K, Meier CH, Norholm A, Reiter H, Reymann F, Raaschou-Nielsen W, Sondergaard M, Unna P, Wehnert R. Efficacy of bufexamac (NFN) cream in skin diseases. A double-blind multicentre trial. *Dermatologica* 1977; 154(3): 177-184.
- Chunharas A, Wananukul S, Wisutthasarewong W, Viravan S. Therapeutic efficacy and safety of loratadine syrup in childhood atopic dermatitis treated with mometasone furoate 0.1 per cent cream. *J Med Assoc Thai* 2002; 85(4): 482-487.
- Coenraads PJ, Span L, Jaspers JP, Fidler V. Intensive patient education and treatment program for young adults with atopic eczema. *Hautarzt* 2001; 52: 428-433.
- Cole WC, Roth HL, Lewis B, Sachs D. Group psychotherapy as an aid the medical treatment of eczema. *J Am Acad Dermatol* (1988);18: 286-291.
- Colloff MJ, Lever RS, McSharry C. A controlled trial of house dust mite eradication using natamycin in homes of patients with atopic dermatitis: effect on clinical status and mite populations. *Br J Dermatol* 1989; 121(2): 199-208.
- Cork MJ, Britton J, Butler L, Young S, Keohane SG, et al. Comparison of parent knowledge, therapy utilization and severity of atopic eczema before and after explanation and demonstration of topical therapies by a specialist dermatology nurse. *Br J Dermatol* 2003; 149(3): 582-589.
- Coyle D, Barbeau M. Cost effectiveness of Elidel in the management of patients with atopic dermatitis in Canada. *J Cutan Med Surg*. 2004; 8(6): 405-410.
- Czech W, Brautigam M, Weidinger G, Schopf E. Body weight independent dosing regimen of cyclosporine microemulsion is effective in severe atopic dermatitis and improves the quality of life. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42(4): 653-659.
- De Kort WJ, van Weelden H. Bath psoralen-ultraviolet A therapy in atopic eczema. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000; 14(3): 172-174.
- Der-Pertrossian M, Seeber A, Honigsmann H, Tanew A. Half-side comparison study on the efficacy of 8-methoxypsoralen bath-PUVA versus narrow-band ultraviolet B phototherapy in patients with severe chronic atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2000; 142(1): 39-43.
- Diepgen T. Die atopische Hautdiathese. Gentner Verlag, Stuttgart, 1991.
- Diepgen TL. Long-term treatment with cetirizine of infants with atopic dermatitis: A multi-country, double-blind, randomized, placebo-controlled trial (the ETAC® trial) over 18 months. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13(4): 278-286.
- Dittmar HC, Pflieger D, Schöpf E, Simon JC. UVA1-Phototherapie. Pilotstudie zur Dosisfindung bei der bei akut exazerbierten atopischen Dermatitis. *Hautarzt* 2001; 52(5): 423-427.
- Doherty V, Sylvester DG, Kennedy CT, Harvey SG, Calthrop JG, Gibson JR. Treatment of itching in atopic eczema with antihistamines with a low sedative profile. *BMJ* 1989; 298(6666): 96.
- Drake L, Prendergast M, Maher R, Breneman D, Korman N, Satoi Y, Beusterien KM, Lawrence I. The impact of tacrolimus ointment on health-related quality of life of adult and pediatric patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44(1 Suppl): S65-S72.
- Ehlers A, Stangier U, Gieler U. Treatment of atopic dermatitis: a comparison of psychological and dermatological approaches to relapse prevention. *J Consult Clin Psychol* 1995; 63(4): 624-635.
- Eichenfield LF, Beck L. Elidel (pimecrolimus) cream 1%: a nonsteroidal topical agent for the treatment of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(5): 1153-1168.
- Eichenfield LF, Lucky AW, Boguniewicz M, Langley RGB, Cherill R, Marshall K, Bush C, Graeber M. Safety and efficacy of pimecrolimus (ASM 981) cream 1% in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46(4): 495-504.
- Ellis CN, Drake LA, Prendergast MM, Abramovits W, Boguniewicz M, Daniel CR, Lebwohl M, Paller AS, Stevens SR, Whitaker-Worth DL, Tong KB. Cost-effectiveness analysis of tacrolimus ointment versus high-potency topical corticosteroids in adults with moderate to severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 48(4): 553-63.
- Ellis CN, Drake LA, Prendergast MM, Abramovits W, Boguniewicz M, Daniel CR, Lebwohl M, Stevens SR, Whitaker-Worth DL, Tong KB. Validation of expert opinion in identifying comorbidities associated with atopic dermatitis/eczema. *Pharmacoeconomics* 2003; 21(12): 875-883.
- Ellis CN, Drake LA, Prendergast MM, Abramovits W, Tong KB, et al. Cost-effectiveness analysis of tacrolimus ointment versus high-potency topical corticosteroids in adults with moderate to severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48(4): 553-563.
- Ellis CN, Kahler KH, Grueger J, Chang J. Cost effectiveness of management of mild-to-moderate atopic dermatitis with 1% pimecrolimus cream in children and adolescents 2-17 years of age. *Am J Clin Dermatol* 2006; 7(2): 133-139.
- Ellis CN, Prendergast MM, Tokar M, Tong K. Quantifying costs associated with atopic dermatitis. *J Manag Care Pharm* 2003; 9(3): 278-279.
- Endo K, Fukuzumi T, Adachi J, Kojima M, Aoki T, Yoshida M, et al. [Effect of vacuum cleaning of room floors and bed clothes of patients on house dust mites counts and clinical score of atopic dermatitis. A double-blind control trial]. [Japanese]. *Arerugi* 1997; 46(10): 1013-1024.
- Estelle F, Simons R. Prevention of acute urticaria in young children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107(4): 703-706.
- Estelle F, Simons R. Prospective, long-term safety evaluation of the H1-receptor antagonist cetirizine in very young children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104(2 I): 433-440.
- ETAC study group: Allergic factors associated with the development of asthma and the influence of cetirizine in a double-blind, randomised, placebo-controlled trial: first results of ETAC. *Early Treatment of the Atopic Child. Pediatr Allergy Immunol* 1998; 9(3):116-124
- European Medicines Agency (EMA). European Medicines Agency recommends cautious use of Protopic/Protopic and Elidel (Doc. Ref. EMEA/98882/2006). 2006 URL: <http://www.emea.eu.int/pdfs/general/direct/pr/9888206en.pdf> (31.03.2006)
- Eustachio N, Alessandro P, Margherita F, Antonio F, Tursi A. *Acta Dermato-Venereologica* Efficacy and tolerability of montelukast as a therapeutic agent for severe atopic dermatitis in adults [1]. *Acta Dermato Venereologica* 2002; 82(4): 297-298.
- Ewing CI, Ashcroft C, Gibbs AC, Jones GA, Connor PJ, David TJ. Flucloxacillin in the treatment of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1998; 138(6): 1022-1029.
- Falk ES. Ketotifen in the treatment of atopic dermatitis. Results of a double-blind study. *Rev Eur Sci Med Pharmacol* 1993; 15(2): 63-66.
- Fleischer AB, Ling M, Eichenfield L, Satoi Y, Jaracz E, Rico MJ, Maher RM. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis is not associated with an increase in cutaneous infections. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47(4): 562-570.
- Foelster-Holst R, Müller F, Schnopp N, Abeck D, Kreiselmair I, Lenz T, von Rügen U, Schrezenmair J, Christophers E, Weichenthal M. Prospective, randomized controlled trial on *Lactobacillus rhamnosus* in infants with moderate to severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2006, 155 (6):1256-1261
- Foelster-Holst R, Nagel F, Zoellner P, Spaeth D. Efficacy of crisis intervention treatment with topical corticosteroid prednicarbat with and without partial wet-wrap dressing in atopic dermatitis. *Dermatology* 2006; 212(1): 66-69.
- Foulds IS, MacKie RM. A double-blind 184 trial of the h2 receptor antagonist cimetidine, and the h1 receptor antagonist promethazine hydrochloride in the treatment of atopic dermatitis. *Clin Allergy* 1981; 11(4): 319-323.
- Freitag G, Hoppner T. Results of a postmarketing drug monitoring survey with a polidocanol-urea preparation for dry, itching skin. *Curr Med Res Opin* 1997; 13(9): 529-537.
- Friedlander SF, Hebert AA, Allen DB. Safety of fluticasone propionate cream 0.05% for the treatment of severe and extensive atopic dermatitis in children as young as 3 months. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46(3): 387-393.
- Frosch PJ, Schwanitz HJ, Macher E. A double blind trial of h1 and h2 receptor antagonists in the treatment of atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res* 1984; 276(1):36-40.
- Fung AY, Look PC, Chong LY, But PP, Wong E. A controlled trial of traditional Chinese herbal medicine in Chinese patients with recalcitrant atopic dermatitis. *Int J Dermatol* 1999; 38(5): 387-392.
- Furue M, Terao H, Rikihisa W, Urabe K, Kinukawa N, Nose Y, Koga T. Clinical dose and adverse effects of topical steroids in daily management of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2003; 148(1): 128-133.
- Galli E, Chini L, Nardi S, Benincori N, Panei P, Fraioli G, et al. Use of a specific oral hyposensitization therapy to dermatophagoides pteronyssinus in children with atopic dermatitis. *Allergol Immunopath (Madr)* 1994; 22(1): 18-22.
- Garside R, Stein K, Castelnovo E, Pitt M, Ashcroft D, Dimmock P, Payne L. The effectiveness and cost-

- effectiveness of pimecrolimus and tacrolimus for atopic eczema: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2005; 9(29): iii, xi-xiii, 1-230.
- Gauger A, Fischer S, Mempel M, Schaefer T, Foelster-Holst R, Abeck D, Ring J. Efficacy and functionality of silver-coated textiles in patients with atopic eczema. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006 May; 20(5):534-41. Erratum *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20(6): 771.
- Gauger A, Mempel M, Schekatz A, Schafer T, Ring J, Abeck D. Silver-coated textiles reduce *Staphylococcus aureus* colonization in patients with atopic eczema. *Dermatology* 2003; 207(1): 15-21.
- Glover MT, Atherton DJ. A double-blind controlled trial of hyposensitization to dermatophagoides pteronyssinus in children with atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 1992; 22(4): 440-446.
- Gradwell C, Thomas KS, English JSC, Williams HC. A randomized controlled trial of nurse follow-up clinics: do they help patients and do they free up consultants' time? *Br J Dermatol* (2002); 147: 513-517.
- Graham-Brown RA, Grassberger M. Pimecrolimus: a review of pre-clinical and clinical data. *Int J Clin Pract* 2003; 57(4): 319-327.
- Granlund H, Erkkö P, Remitz A, Langeland T, Helsing P, Nuutinen M, Reitamo S. Comparison of cyclosporin and UVAB phototherapy for intermittent one-year treatment of atopic dermatitis. *Acta Dermato Venereologica* 2001; 81(1): 22-27.
- Granlund H, Remitz A, Kyllönen H, Lauerma AI, Reitamo S. Treatment of lichenified atopic eczema with tacrolimus ointment. *Acta Dermato Venereologica* 2001; 81(4): 314-315.
- Green C, Colquitt JL, Kirby J, Davidson P, Payne E. Clinical and cost-effectiveness of once-daily versus more frequent use of same potency topical corticosteroids for atopic eczema: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2004; 8(47): iii, iv, 1-120.
- Green C, Colquitt JL, Kirby J, Davidson P. Topical corticosteroids for atopic eczema: clinical and cost effectiveness of once-daily vs. more frequent use. *Br J Dermatol* 2005; 152(1):130-141.
- Greene DH. Dissertation Abstracts International: Section B; The Sciences and Engineering (California School of Professional Psychology – San Diego, US). US: Univ Microfilms International 1997; Vol. 57.
- Griffiths CEM, Van L, Gilbert M, Traulsen J. Randomized comparison of the type 4 phosphodiesterase inhibitor cipamfylline cream, cream vehicle and hydrocortisone 17-butyrate cream for the treatment of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2002; 147(2): 299-307.
- Grimalt R, Mengeaud V, Cambazard F; Study Investigators' Group. The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis: a randomized controlled study. *Dermatology* 2007; 214(1): 61-67.
- Grüber C, Wendt M, Sulser C, Lau S, Kulig M, Wahn U, Werfel T, Niggemann B. Randomized, placebo-controlled trial of *Lactobacillus rhamnosus* GG as treatment of atopic dermatitis in infancy. *Allergy* 2007; Nov; 62(11):1270-1276.
- Grundmann-Kollmann M, Kaufmann R, Zollner TM. Treatment of atopic dermatitis with mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol* 2001; 145(2): 351-352.
- Grundmann-Kollmann M, Korting HC, Behrens S, Leiter U, Krahn G, Kaufmann R, Peter RU, Kerscher M. Successful treatment of severe refractory atopic dermatitis with mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol* 1999; 141(1): 175-176.
- Gupta AK, Chow M. Pimecrolimus: a review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17(5): 493-503.
- Gutgesell C, Heise S, Seubert S, Seubert A, Domhof S, Brunner E, Neumann C. Double-blind placebo-controlled house dust mite control measures in adult patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2001; 145(1): 70-74.
- Habib S, Morrissey S. Stress management for atopic dermatitis. *Behaviour Change* 1999; 16(4): 226-236.
- Hagströmer L, Nyrén M, Emtestam L. Do urea and sodium chloride together increase the efficacy of moisturisers for atopic dermatitis skin? A comparative, double-blind and randomised study. *Skin Pharmacol Physiol* 2001; 14(1): 27-33.
- Hanifin JM, Hebert AA, Mays SR, Paller AS, Sherertz EF, Wagner AM, et al. Effects of a low-potency corticosteroid lotion plus a moisturizing regimen in the treatment of atopic dermatitis. *Curr Ther Res Clin Exp* 1998; 59(4): 227-233.
- Hanifin J, Gupta AK, Rajagopalan R, Parker C. Intermittent dosing of fluticasone propionate cream for reducing the risk of relapse in atopic dermatitis patients. *Br J Dermatol* 2002; 147(3): 528-537.
- Hanifin JM, Ling MR, Langley R, Breneman D, Rafal E. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients: part I, efficacy. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44(1 Suppl): S28-S38.
- Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic Features of Atopic Dermatitis. *Acta Dermato-Venereologica* 1980; 44-47.
- Hanifin JM, Schneider LC, Leung DY, Ellis CN, Jaffe HS, Izu AE, et al. Recombinant interferon gamma therapy for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28(2 Pt 1): 189-197.
- Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, Cherill R, Tofte SJ, Graeber M. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group. *Exp Dermatol* 2001; 10(1): 11-18.
- Hannuksela M, Kalimo K, Lammintausta K, Mattila T, Turjanmaa K, Varjonen E, Coulie PJ. Dose ranging study: cetirizine in the treatment of atopic dermatitis in adults. *Ann Allergy* 1993; 70(2): 127-133.
- Hansen ER, Buus S, Deleuran M, Andersen KE. Treatment of atopic dermatitis with mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol* 2000; 143(6): 1324-1326.
- Harari M, Shani J, Seidl V, Hristakieva E. Climatotherapy of atopic dermatitis at the Dead Sea: demographic evaluation and cost-effectiveness. *Int J Dermatol*. 2000; 39(1): 59-69.
- Harper J. Double-blind comparison of an antiseptic oil based additive (Oilatum Plus) with regular Oilatum (Oilatum Emollient) for the treatment of atopic eczema. Lever R, Levy J (editors). *The bacteriology of eczema*. UK: The Royal Society of Medicine Press Limited 1995.
- Harper J, Green A, Scott G, Gruendl E, Dorobek B, Cardno M, Burtin P. First experience of topical SDZ ASM 981 in children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2001; 144(4): 781-787.
- Harper JI, Ahmed I, Barclay G, Lacour M, Berth-Jones J, et al. Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy. *Br J Dermatol* 2000; 142(1): 52-58.
- Hauss H, Proppe A, Matthies C. Vergleichende Untersuchungen zu Behandlung von trockener, juckender Haut mit einer Zubereitung aus Harnstoff und Polidocanol sowie mit einer Linolsäure-haltigen Fettcreme. Ergebnisse aus der Praxis. *Dermatosen Beruf Umwelt* 1993; 41(5):184-188.
- Heine G, Schnuch A, Uter W, Worm M. Frequency of contact allergy in German children and adolescents patch tested between 1995 and 2002: results from the Information Network of Departments of Dermatology and the German Contact Dermatitis Research Group. *Contact Dermatitis*. 2004; 51(3): 111-117.
- Heine G, Schnuch A, Uter W, Worm M; Information Network of Departments of Dermatology (IVDK); German Contact Dermatitis Research Group (DKG). Type-IV sensitization profile of individuals with atopic eczema: results from the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK) and the German Contact Dermatitis Research Group (DKG). *Allergy* 2006; 61(5): 611-616.
- Henderson CA, Morris A, Wilson A, Ilchyshyn A. An open study comparing the efficacy of two different Chinese herbal therapy formulations in atopic eczema and their effects on circulating activated T-lymphocytes. *J Dermatolog Treat* 2000; 11(2): 91-96.
- Henz BM, Metzner P, O'Keefe E, Zuberbier T. Differential effects of new-generation h1-receptor antagonists in pruritic dermatoses. *Allergy* 1998; 53(2): 180-183
- Heratizadeh A, Breuer K, Kapp A, Werfel T. Symptomatische Therapie der atopischen Dermatitis. *Hautarzt* 2003; 54(10): 937-945.
- Hindley D, Galloway G, Murray J, Gardener L. A randomised study of "wet wraps" versus conventional treatment for atopic eczema. *Arch Dis Child* 2006; 91(2): 164-168.
- Hinz T, Staudacher A, Bieber T. Neues in der Pathophysiologie der atopischen Dermatitis. *Hautarzt* 2006; 57(7): 567-70
- Hjelmgren J, Svensson A, Jorgensen ET, Lindemalm-Lundstam B, Ragnarson Tennvall G. Cost-effectiveness of tacrolimus ointment vs. standard treatment in patients with moderate and severe atopic dermatitis: a health-economic model simulation based on a patient survey and clinical trial data. *Br J Dermatol* 2007; 156(5): 913-21. Epub 2007 Jan 30.
- Hjorth N, Schmidt H, Thomsen K. Fusidic acid plus betamethasone in infected or potentially infected eczema. *Pharmatherapeutica*. 1985; 4(2):126-131.
- Ho VC, Gupta A, Kaufmann R, Todd G, Vanaclocha F, Taaka R, Fölster-Holst R, Potter P, Marshall K, Thurston M, Bush C, Cherill R. Safety and efficacy of nonsteroid pimecrolimus cream 1% in the treatment of atopic dermatitis in infants. *J Pediatr* 2003; 142(2): 155-162.
- Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess* 2000; 4(37): 1-191.
- Hofman T, Cranswick N, Kuna P, Boznanski A, Latos T, Gold M, Murrell DF, Gebauer K, Behre U, Machura E, Olafsson J, Szalai Z; International Tacrolimus Ointment Study Group. Tacrolimus ointment does not affect the

- immediate response to vaccination, the generation of immune memory, or humoral and cell-mediated immunity in children. *Arch Dis Child*. 2006 Nov; 91(11): 905-910.
- Holland KT, Bojar RA, Cunliffe WJ. A comparison of the effect of treatment of atopic eczema with and without antimicrobial compounds. Lever R, Levy J editors *The bacteriology of eczema*. UK: The Royal Society of Medicine Press Limited 1995.
- Holm L, Bengtsson A, Hage-Hamsten M, Ohman S, Scheynius A. Effectiveness of occlusive bedding in the treatment of atopic dermatitis – a placebo-controlled trial of 12 months' duration. *Allergy* 2001; 56(2): 152-158.
- Hon KL, Leung TF, Ng PC, Lam MC, Kam WY, Wong KY, Lee KC, Sung YT, Cheng KF, Fok TF, Fung KP, Leung PC. Efficacy and tolerability of a Chinese herbal medicine concoction for treatment of atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Dermatol* 2007; 157(2): 357-363.
- Isolauri E, Arvola T, Sutas Y, Moilanen E, Salminen S. Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 2000; 30(11): 1604-1610.
- Jang IG, Yang JK, Lee HJ, Yi JY, Kim HO, Kim CW, Kim TY. Clinical improvement and immunohistochemical findings in severe atopic dermatitis treated with interferon gamma. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42(6): 1033-1040.
- Jekler J, Larko O. UVA solarium versus UVB phototherapy of atopic dermatitis: a paired-comparison study. *Br J Dermatol* 1991; 125(6): 569-572.
- Jekler J. Phototherapy of atopic dermatitis with ultraviolet radiation. *Acta Derm Venereol Suppl* (Stockh.) 1992; 171: 1-37.
- Jekler J, Larko O. UVB phototherapy of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1988; 119(6): 697-705.
- Kang S, Lucky AW, Pariser D, Lawrence I, Hanifin JM. Long-term safety and efficacy of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in children. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44(1 Suppl): S58-S64.
- Kantor I, Milbauer J, Posner M, Weinstock IM, Simon A, Thormahlen S. Efficacy and safety of emollients as adjunctive agents in topical corticosteroid therapy for atopic dermatitis. *Today Ther Trends* 1993; 11:157-66.
- Kapp A, Papp K, Bingham A, Fölster-Holst R, Ortonne JP, Potter PC, Gulliver W, Paul C, Molloy S, Barbier N, Thurston M, de Prost Y. Long-term management of atopic dermatitis in infants with topical pimecrolimus, a nonsteroid anti-inflammatory drug. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110(2): 277-284.
- Kaufmann R, Bieber T, Helgesen AL, Andersen BL, Luger T, Poulin Y, Al-Hafidh J, Paul C. Onset of pruritus relief with pimecrolimus cream 1% in adult patients with atopic dermatitis: a randomized trial. *Allergy* 2006; 61(3): 375-381.
- Kawashima M, Nakagawa H, Ohtsuki M, Tamaki K, Ishibashi Y. Tacrolimus concentrations in blood during topical treatment of atopic dermatitis. *Lancet* 1996; 348(9036): 1240-1241.
- Kawashima M, Tango T, Noguchi T, Inagi M, Nakagawa H, Harada S. Addition of fexofenadine to a topical corticosteroid reduces the pruritus associated with atopic dermatitis in a 1-week randomized, multicentre, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Br J Dermatol* 2003; 148(6): 1212-1221.
- Kempers S, Boguniewicz M, Carter E, Jarrat M, Pariser MD, Stewart D, Stiller M, Tschien E, Chon K, Wisse S, Abrams B. A randomized investigator-blinded study comparing pimecrolimus cream 1% with tacrolimus ointment 0.03% in the treatment of pediatric patients with moderate atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51(4): 515-525.
- Kirkup ME, Birchall NM, Weinberg EG, Helm K, Kennedy CTC. Acute and maintenance treatment of atopic dermatitis in children - Two comparative studies with fluticasone propionate (0.05%) cream. *The J Dermatolog Treat* 2003; 14(3): 141-148.
- Kleine-Tebbe J, Bergmann, K J, Friedrichs F, Fuchs T, Jung K, Klimek L, Kühr J, Lässig U, Lepp B, Niggemann B, Rakoski J, Rebiun W, Renz, H, Saloga J, Simon J, Sitter H, Virchow C, Worm M. Die spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen. *Allergo J* 2006; 15: 56-74., www.awmf.org, Leitlinie 061/004
- Koller DY, Halmerbauer G, Böck A, Engstler G. Action of a silk fabric treated with AEGIS in children with atopic dermatitis: a 3-month trial. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18(4): 335-338.
- Koopmans B, Lasthein AB, Mork NJ, Austad J, Suhonen RE. Multicentre randomized double-blind study of Locoid Lipocream fatty cream twice daily versus Locoid Lipocream once daily and Locobase once daily. *J Dermatolog Treat* 1995; 6: 103-106.
- Korting HC. Erhaltungstherapie und Frühintervention – Das neue Paradigma beim Management des atopischen Ekzems. *JDDG* 2005; 3: 519-523.
- Kränke B, Szolar-Platzer C, Komericki P, Derhaschnig J, Aberer W. Epidemiological significance of bufexamac as a frequent and relevant contact sensitizer. *Contact Dermatitis* 1997; 36: 212-215.
- Krathen RA, Hsu S. Failure of omalizumab for treatment of severe adult atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53(2): 338-340
- Krutmann J, Czech W, Diepgen, Niedner R, Kapp A, Schopf E. High-dose uval therapy in the treatment of patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26(2 PT 1): 225-230.
- Krutmann J, Diepgen TL, Luger TA, Grabbe S, Meffert H, Sönnichsen N, Czech W, Kapp A, Stege H, Grewe M, Schöpf E. High-dose UVA1 therapy for atopic dermatitis: results of a multicenter trial. *J Am Acad Dermatol*. 1998; 38(4): 589-593.
- Krutmann J, Medve-Koenigs K, Ruzicka T, Ranft U, Wilkens JH. Ultraviolet-free phototherapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2005; 21(2): 59-61.
- La Rosa M, Ranno C, Musarra I, Guglielmo F, Corrias A, Bellanti JA. Double-blind study of cetirizine in atopic eczema in children. *Ann Allergy* 1994; 73(2):117-22.
- Lamb SR, Rademaker M. Pharmacoeconomics of drug therapy for atopic dermatitis. *Expert OpinPharmacother* 2002; 3(3): 249-255.
- Langeland T, Fagertum HE, Larsen S. Therapeutic effect of loratadine on pruritus in patients with atopic dermatitis. A multi-crossover-designed study. *Allergy* 1994; 49(1): 22-26.
- Larregue M, Devaux J, Audebert C, Gelmetti DR. A double-blind controlled study on the efficacy and tolerability of 6% ammonium lactate cream in children with atopic dermatitis. *Nouv Dermatol* 1996; 15(10): 720-721.
- Legat FJ, Hofer A, Brabek E, Quehenberger F, Kerl H, Wolf P. Narrowband UV-B vs medium dose UV-A1 phototherapy in chronic atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2003; 139(2): 223-224.
- Leroy BP, Boden G, Jacquemin MG, Lachapelle JM, Saint-Remy JMR. Allergen-antibody complexes in the treatment of atopic dermatitis: preliminary results of a double-blind placebo controlled study. *Acta Derm Venerol* 1992; (Suppl) 176: S129-S131.
- Leung DY, Boguniewicz M, Howell MD, Nomura I, Hamid QA. New insights into atopic dermatitis. *The J Clin Invest* 2004; 113(5): 651-657.
- Lever R, Hadley K, Downey D, Mackie R. Staphylococcal colonization in atopic dermatitis and the effect of topical mupirocin therapy. *Br J Dermatol* 1988; 119: 189-198.
- Lintu P, Savolainen J, Kortekangas-Savolainen O, Kalimo K. Systemic ketoconazole is an effective treatment of atopic dermatitis with IgE-mediated hypersensitivity to yeasts. *Allergy* 2001; 56(6): 512-517.
- Loden M, Andersson AC, Anderson C, Bergbrant IM, Frodin T, Ohman H, Sandstrom MH, Sarnhult T, Voog E, Stenberg B, Pawlik E, Preisler-Haggqvist A, Svensson A, Lindberg M. A double-blind study comparing the effect of glycerin and urea on dry, eczematous skin in atopic patients. *Acta Dermato Venereologica* 2002; 82(1): 45-47.
- Loden M, Andersson AC, Lindberg M. The effect of two urea-containing creams on dry, eczematous skin in atopic patients. II. Adverse effects. *J Dermatolog Treat* 1999; 10(3): 171-175.
- Luger T, Bieber T, Meurer M, Mrowietz U, Schwarz T, Simon J, Werfel T, Zuberbier T. Therapie des atopischen Ekzems mit Calcineurin-Inhibitoren. www.awmf.org; Leitlinie 013/037 (2004)
- Luger T, Lahfa M, Folster-Holst R, Gulliver W, Allen R, Molloy S, Barbier N, Paul C, Bos J. Long-term safety and tolerability of pimecrolimus cream 1% and topical corticosteroids in adults with moderate to severe atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat* 2004; 15(3): 169-178.
- Luger T, Van L, Graeber M, Hedgecock S, Thurston M, Kandra A, Berth-Jones J, Bjerke J, Christophers E, Knop J, Knulst AC, Morren M, Morris A, Reitamo S, Roed-Petersen J, Schoepf E, Thestrup-Pedersen K, Van D, V, Bos JD. SDZ ASM 981: An emerging safe and effective treatment for atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2001; 144(4): 788-794.
- Luger TA, Elsner P, Kerscher M, Korting HC, Krutmann J, Niedner R, Röcken M, Ruzicka Th, Kapp A, Schwarz TH. Topische Dermatotherapie mit Glukokortikoiden - Therapeutischer Index. www.awmf.org Leitlinie 013/034 (2005).
- Margolis DJ, Hoffstad O, Bilker W. Lack of association between exposure to topical calcineurin inhibitors and skin cancer in adults. *Dermatology* 2007; 214(4): 289-295.
- Mayser P, Kupfer J, Nemetz D, Schäfer U, Nilles M, Hort W, Gieler U. Treatment of head and neck dermatitis with ciclopiroxolamine cream – results of a double-blind, placebo-controlled study. *Skin Pharmacol Physiol* 2006; 19(3): 153-159.
- Mayser P, Mayer K, Mahloudjian M, Benzing S, Krämer HJ, Schill WB, Seeger W, Grimminger F. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of n-3 versus n-6 fatty acid-based lipid infusion in atopic dermatitis. *JPEN* 2002; 26(3): 151-158.

- Meggitt SJ, Gray JC, Reynolds NJ. Azathioprine dosed by thiopurine methyltransferase activity for moderate-to-severe atopic eczema: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367(9513): 839-846.
- Melin L, Frederiksen T, Noren P, Swebilius BG. Behavioural treatment of scratching in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1986; 115(4): 467-474.
- Meurer M, Fartasch M, Albrecht G, Vogt T, Worm M, Ruzicka T, Altmeyer PJ, Schneider D, Weidinger G, Braeutigam M. Long-term efficacy and safety of pimecrolimus cream 1% in adults with moderate atopic dermatitis. *Dermatology* 2004; 208(4): 365-372.
- Meurer M, Folster-Holst R, Wozel G, Weidinger G, Junger M, Brautigam M. Pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in adults: a six-month study. *Dermatology* 2002; 205(3): 271-277.
- Milingou M, Antille C, Sorg O, Saurat JH, Lubbe J. Alcohol intolerance and facial flushing in patients treated with topical tacrolimus. *Arch Dermatol* 2004; 140(12): 1542-1544.
- Monroe EW. Relative efficacy and safety of loratadine, hydroxyzine and placebo in chronic idiopathic urticaria and atopic dermatitis. *Clin Ther* 1992; 14(1): 17-21.
- Mrowietz U, Czech W, Huber J, Mensing H, Ruzicka T, Schöpf E, Schopf R, Wahn U. Therapie mit Ciclosporin in der Dermatologie. [www.awmf.org; Leitlinie 013/013 \(2006\)](http://www.awmf.org; Leitlinie 013/013 (2006))
- Mrowietz U, Keine P, Wiedow O. Lokalthherapie mit synthetischem Gerbstoff – Erfahrungen mit einer neuen Anwendungsform. *Der Deutsche Dermatologe* 1995; 43: 563-569.
- Munday J, Bloomfield R, Goldman M, Robey H, Kitowska GJ, Gwiezdziński Z, Wankiewicz A, Marks R, Protas-Drozdz F, Mikaszewska M. Chlorpheniramine is no more effective than placebo in relieving the symptoms of childhood atopic dermatitis with a nocturnal itching and scratching component. *Dermatology* 2002; 205(1): 40-45.
- Munkvad M. A comparative trial of clinitar versus hydrocortisone cream in the treatment of atopic eczema. *Br J Dermatol* 1989; 121(6): 763-766.
- Murphy LA, Atherton D. A retrospective evaluation of azathioprine in severe childhood atopic eczema using thiopurine methyltransferase levels to exclude patients at high risk of myelosuppression. *Br J Dermatol* 2002; 147(2): 308-315.
- Nakagawa H, Etoh T, Ishibashi Y, Higaki Y, Kawashima M, Torii H, et al. Tacrolimus ointment for atopic eczema. *Lancet* 1994; 344: 883
- National Prescribing Centre (Hrsg.). Atopic eczema in primary care. *MeReC Bulletin* 2003; 14(1): 1-4.
- Neuber K, Schwartz I, Itschert G, Dieck AT. Treatment of atopic eczema with oral mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol* 2000; 143(2): 385-391.
- NICE - National Institute for Health and Clinical Excellence. Final Appraisal Determination - Tacrolimus and Pimecrolimus for atopic eczema 2004. www.nice.org.uk
- Niebel G. Entwicklung verhaltensorientierter Gruppentrainingsprogramme für Atopische Dermatitis-Patienten - Eine experimentelle Studie. *Verhaltensmedizin der chronischen Hautkrankheit*. Niebel G. (Hrsg.), Bern: Huber, 1990: 420-525
- Niebel G. Verhaltensmedizinisches Gruppentraining für Patienten mit Atopischer Dermatitis in Ergänzung zur dermatologischen Behandlung; Pilotstudie zur Erprobung von Selbsthilfestrategien. *Verhaltenmodifikation und Verhaltensmedizin* 1990; 11: 24-44.
- Niedner R. Hautkrankheiten. Kaiser H, Kley HK (eds.): Cortisontherapie. *Corticoide in Klinik und Praxis*. 10. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1997: 478-497.
- Niedner R. Topical corticosteroids versus topical inhibitors of calcineurin. *Hautarzt* 2003; 54(4): 338-341.
- Niedner R. Glukokortikosteroide in der Dermatologie. *Dt Ärztebl* 1996; 93(44): A-2868-2872
- Mrowietz U, Czech W, Huber J, Mensing H, Ruzicka T, Schöpf E, Schopf R, Wahn U. Therapie mit Ciclosporin in der Dermatologie. [www.awmf.org; LL Nr. 013/013 \(2006\)](http://www.awmf.org; LL Nr. 013/013 (2006))
- Nilsson EJ, Henning CG, Magnusson J. Topical corticosteroids and *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27(1): 29-34.
- Noh G, Lee K. Successful interferon alpha therapy in atopic dermatitis of Besnier's prurigo pattern with normal serum IgE and blood eosinophil fraction: Randomized case-controlled study. *Cytokine* 2001; 13(2): 124-128.
- Noren P, Melin L. The effect of combined topical steroids and habid-reversal treatment in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1989; 121(3): 359-66.
- Novak N, Bieber T. The role of dendritic cell subtypes in the pathophysiology of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2005; 53(2 Suppl 2): S171-S176.
- Oldhoff JM, Darsow U, Werfel T, Katzer K, Wulf A, Laifaoui J, Hijnen DJ, Plotz S, Knol EF, Kapp A, Bruijnzeel-Koomen CA, Ring J, Bruin-Weller MS. Anti-IL-5 recombinant humanized monoclonal antibody (mepolizumab) for the treatment of atopic dermatitis. *Allergy* 2005; 60(5): 693-696.
- Oosting AJ, De Bruin Weller MS, Terreehorst I, Tempels-Pavlica Z, Aalberse RC, de Monchy JG, van Wijk RG, Bruijnzeel-Koomen C. Effect of mattress encasings on atopic dermatitis outcome measures in a double-blind, placebo-controlled study: The Dutch Mite Avoidance Study. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110(3): 500-506.
- Pajno GB, Caminiti L, Vita D, Barberio G, Salzano G, Lombardo F, Canonica GW, Passalacqua G. Sublingual immunotherapy in mite-sensitized children with atopic dermatitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 164-170.
- Paller A, Eichenfield LF, Leung DYM, Stewart D, Appell M. A 12-week study of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44(1): 47-57.
- Papp KA, Breuer K, Meurer M, Ortonne JP, Potter PC, de Prost Y, Davidson MJ, Barbier N, Goertz HP, Paul C. Long-term treatment of atopic dermatitis with pimecrolimus cream 1% in infants does not interfere with the development of protective antibodies after vaccination. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52(2): 247-53.
- Parish LC, Jorizzo JL, Breton JJ, Hirman JW, Scangarella NE, Shawar RM, White SM; SB275833/032 Study Team. Topical retapamulin ointment (1%, wt/wt) twice daily for 5 days versus oral cephalexin twice daily for 10 days in the treatment of secondarily infected dermatitis: results of a randomized controlled trial. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18(4): 335-338.
- Paul C, Lahfa M, Bachelez H, Chevreton S, Dubertret L. A randomized controlled evaluator-blinded trial of intravenous immunoglobulin in adults with severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2002; 147(3): 518-522.
- Pei AYS, Chan HHL, Ho KM. The effectiveness of wet wrap dressings using 0.1% mometasone furoate and 0.005% fluticasone propionate ointments in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis in children. *Pediatr Dermatol* 2001; 18(4): 343-348.
- Pei AYS, Chan HHL, Ting F. Montelukast in the treatment of children with moderate-to-severe atopic dermatitis: A pilot study. *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12(3): 154-158.
- Pittler MH, Armstrong NC, Cox A, Collier PM, Hart A, Ernst E. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of autologous blood therapy for atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2003; 148(2): 307-313.
- Prado D, Cuce LC, Arnone M. Comparative evaluation of efficacy, tolerability and safety of 0.1% topical mometasone furoate and 0.05% desonide in the treatment of childhood atopic dermatitis. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 2002; 77(1): 25-33.
- Primary Care Dermatology Society and British Association of Dermatologists (Hrsg.). Guidelines for the management of atopic eczema. 2003 URL: http://www.bad.org.uk/healthcare/service/Eczema_11.03.03.pdf (24.10.2005).
- Quelle-Roussel C, Paul C, Duteil L, Lefebvre MC, Rapatz G, Zagula M, Ortonne JP. The new topical ascomycin derivative SDZ ASM 981 does not induce skin atrophy when applied to normal skin for 4 weeks: a randomized, double-blind controlled study. *Br J Dermatol* 2001; 144(3): 507-513.
- Raap U, Werfel T, Jaeger B, Schmid-Ott G. Atopische Dermatitis und psychischer Stress. *Hautarzt* 2003; 54: 925-929.
- Rajka G, Avrach W, Gärtner L, Overgaard-Petersen H. Mometasone furoate 0.1% fatty cream once daily versus betamethasone valerate 0.1% cream twice daily in the treatment of patients with atopic and allergic contact dermatitis. *Current Ther Res* 1993; 54: 23-29.
- Ramsay CA, Savoie JM, Gilbert M, Gidon M, Kidson P. The treatment of atopic dermatitis with topical fusidic acid and hydrocortisone acetate. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 1996; 7 Suppl 1: 15-22.
- Rathjen D, Thiele K, Staab D, Helberger Ch. Die geschätzten Kosten von Neurodermitis bei Kindern. *Zeitschrift für Gesundheitswesen* 2000; 8(1): 14-25.
- Reese I, Werfel T (Hrsg): *Nahrungsmittelallergie – Diätetische Gesichtspunkte und aktuelle Positionspapiere*. Dustri Verlag, Deisenhofen, 2. aktualisierte Auflage 2006.
- Reitamo S, European Tacrolimus Ointment Study Group. 0.1% Tacrolimus ointment twice daily is an effective treatment for adults with moderate to severe atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2003; 17: 180 (Kurzzusammenfassung).
- Reitamo S, Harper J, Bos JD, Cambazard F, Bruijnzeel-Koomen C, Valk P, Smith C, Moss C, Dobozy A, Palatsi R. 0.03% Tacrolimus ointment applied once or twice daily is more efficacious than 1% hydrocortisone acetate in children with moderate to severe atopic dermatitis: results of a randomized double-blind controlled trial. *Br J Dermatol* 2004; 150(3): 554-562.
- Reitamo S, Ortonne JP, Sand C, Cambazard F, Bieber T, Folster-Holst R, Vena G, Bos JD, Fabbri P, Groenhoej LC. A multicentre, randomized, double-blind, controlled study of long-term treatment with 0.1% tacrolimus ointment in

- adults with moderate to severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2005; 152(6): 1282-1289.
- Reitamo S, Rustin M, Ruzicka T, Cambazard F, Kalimo K, Friedmann PS, Schoepf E, Lahfa M, Diepgen TL, Judodihardjo H, Wollenberg A, Berth-Jones J, Bieber T. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone butyrate ointment in adult patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002a; 109(3): 547-555.
- Reitamo S, Van L, Ho V, Harper J, Ruzicka T, Kalimo K, Cambazard F, Rustin M, Taib A, Gratton D, Sauder D, Sharpe G, Smith C, Jünger M, de Prost Y. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone acetate ointment in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002b; 109(3): 539-546.
- Remitz A, Kyllonen H, Granlund H, Reitamo S. Tacrolimus ointment reduces staphylococcal colonization of atopic dermatitis lesions. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107(1): 196-197.
- Reynolds NJ, Franklin V, Gray JC, Diffey BL, Farr PM. Effectiveness of narrow-band UVB (TL01) compared to UVA in adult atopic eczema: a randomised controlled trial. *Br J Dermatol* 1999; 141(Suppl 55): S20.
- Reynolds NJ, Franklin V, Gray JC, Diffey BL, Farr PM. Narrow-band ultraviolet B and broad-band ultraviolet A phototherapy in adult atopic eczema: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001; 357(9273): 2012-2016.
- Ricci G, Patrizi A, Bendandi B, Menna G, Varotti E, Masi M. Clinical effectiveness of a silk fabric in the treatment of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2004; 150(1): 127-131.
- Rico MJ, Paller A, Hanifin J, Eichenfield LF. Long-term (more than 3 years) tacrolimus ointment monotherapy effectively controls atopic dermatitis in children and adults. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2003; 17: 180 (Kurzzusammenfassung).
- Rigopolous D, Gregoriou S, Charissi C, Kontochristopoulos G, Kalogeromitros D, Georgala S. Tacrolimus ointment 0,1% in pityriasis alba: an open-label, randomized, placebo-controlled study. *Br J Dermatol* 2006; 155(1):152-155.
- Rosenfeldt V, Benfeldt E, Nielsen SD, Michaelsen KF, Jeppesen DL, Valerius NH, Paerregaard A. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(2): 389-395.
- Ruzicka T, Bieber T, Schopf E, Rubins A, Dobozy A, Bos JD, Jablonska S, Ahmed I, Thestrup-Pedersen K, Daniel F, Finzi A, Reitamo S. A short-term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis. European Tacrolimus Multicenter Atopic Dermatitis Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337(12): 816-821.
- Salo H, Pekurinen M, Granlund H, Nuutinen M, Erkkö P, Reitamo S. An economic evaluation of intermittent cyclosporine. A therapy versus UVAB phototherapy in the treatment of patients with severe atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2004; 84(2): 138-141.
- Salo OP, Gordin A, Brandt H, Antikainen R. Efficacy and tolerability of erythromycin acistrate and erythromycin stearate in acute skin infections of patients with atopic eczema. *J Antimicrob Chemother* 1988; 21 Suppl D: S-01-S106.
- Savin JA, Paterson WD, Adam K, Oswald I. Effects of trimeprazine and trimipramine on nocturnal scratching in patients with atopic eczema. *Arch Dermatol* 1979; 115(3): 313-315.
- Schachner LA, Lamerson C, Sheehan MP, Boguniewicz M, Mosser J, Raimer S, Shull T, Jaracz E. Tacrolimus ointment 0.03% is safe and effective for the treatment of mild to moderate atopic dermatitis in pediatric patients: results from a randomized, double-blind, vehicle-controlled study. *Pediatrics* 2005; 116(3): e334-e342.
- Schäfer T, Borowski C, Diepgen TL, Hellermann M, Piechotowski I, Reese I, Roos T, Schmidt S, Sitter H, Werfel T, Gieler U, und weitere Mitglieder der Konsensusgruppe des Aktionsbündnisses Allergieprävention. Allergieprävention. Evidenzbasierte und konsentrierte Leitlinie des Aktionsbündnisses Allergieprävention (abap) – Kurzfassung. *Allergo J* 2004; 13: 252-260.
- Schäfer T. Evidence-based Medicine (EBM) und Allergie-Prävention: Gibt es evidenzbasierte Empfehlungen zur Prävention allergischer Erkrankungen? *Allergo J* 2002; 11(5): 312-319.
- Schempp CM, Windeck T, Hezel S, Simon JC. Topical treatment of atopic dermatitis with St. John's wort cream - A randomized, placebo controlled, double blind half-side comparison. *Phytomedicine* 2003; 10 (Suppl): S31-S37.
- Schmid-Grendelmeier P, Fluckiger S, Dirsch R, Trautmann A, Wuthrich B, Blaser K, Scheynius A, Cramer R. IgE-mediated and T cell-mediated autoimmunity against manganese superoxide dismutase in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115(5): 1068-1075.
- Schmidt-Wendtner MH. Bituminsulfinate in: Korting HC, Sterry W (Hrsg.). *Therapeutische Verfahren in der Dermatologie - Dermatika und Kosmetika*, Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin, Wien 2001, 165-171.
- Schnopp C, Holtmann C, Stock S, Remling R, Fölster-Holst R, Ring J, Abeck D. Topical steroids under wet-wrap dressings in atopic dermatitis - A vehicle-controlled trial. *Dermatology* 2002; 204(1): 56-59.
- Schommer A, Matthias C, Petersen I, Augustin M. Effektivität einer Polidocanol-Harnstoff-Kombination bei trockener, juckender Haut. Ergebnisse einer methodisch geprüften Anwendungsbeobachtung. *Akt Dermatol* 2007; 33: 33-38.
- Schröter ST (2001) Gerbstoffe. In: Korting HC, Sterry W (Hrsg.) *Therapeutische Verfahren in der Dermatologie. Dermatika und Kosmetika*. Blackwell Wissenschafts-Verlag; Berlin 2001: 225-232.
- Schubert HJ. Evaluation of effects of psychosocial interventions in the treatment of atopic eczema. In *Psychosoziale Faktoren bei Hauterkrankungen*, Verlag für Medizinische Psychologie im Verlag Vandenhoeck & Ruprecht, Göttingen 1989; 158-215.
- Senti G, Steinmann LS, Fischer B, Kurmann R, Storni T, Johansen P, Schmid-Grendelmeier P, Wuthrich B, Kundig TM. Antimicrobial silk clothing in the treatment of atopic dermatitis proves comparable to topical corticosteroid treatment. *Dermatology* 2006; 213(3): 228-233.
- Silny W, Czarnicka-Operacz M. Spezifische Immuntherapie bei der Behandlung von Patienten mit atopischer Dermatitis. Ergebnisse einer placebokontrollierten Doppelblindstudie. *Allergologie* 2006; 29: 171-183.
- Simons FE. Safety of levocetirizine treatment in young atopic children: An 18-month study. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18(6): 535-542.
- Sistek D, Kelly R, Wickens K, Stanley T, Fitzharris P, Crane J. Is the effect of probiotics on atopic dermatitis confined to food sensitized children? *Clin Exp Allergy* 2006; 36(5): 629-633.
- Soter NA, Fleischer AB, Jr., Webster GF, Monroe E, Lawrence I. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients: Part II, safety. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44(1): S39-S46.
- Staab D, Diepgen TL, Fartasch M, Kupfer J, Lob-Corzilius T, Ring J, Scheewe S, Scheidt R, Schmid-Ott G, Schnopp C, Szczepanski R, Werfel T, Wittenmeier M, Wahn U, Gieler U. Age related, structured educational programmes for the management of atopic dermatitis in children and adolescents: multicentre, randomised controlled trial. *BMJ* 2006; 332(7547): 933-938.
- Stadler et al. European Task Force on atopic Dermatitis. *Dermatology* 1993; 186: 23-31.
- Stalder JF, Fleury M, Sourisse M et al. Comparative effects of two topical antiseptics (chlorhexidine vs KMnO4) on bacterial skin flora in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1992; 176: 132-134.
- Steele T, Pawaskar M, Balkrishnan R, Fleischer A, Feldman SR. Does cost-effectiveness play a role in clinical trials? *Dermatol Ther* 2007; 20(2): 110-119.
- Stern T, Bayerl C. Black seed oil ointment - A new approach for the treatment of atopic dermatitis? *Akt Dermatol* 2002; 28(3): 74-79.
- Stevens KJ, Brazier JE, McKenna SP, Doward LC, Cork MJ. The development of a preference-based measure of health in children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2005; 153(2): 372-377.
- Sudilovsky A, Muir JG, Bocobo FC. A comparison of single and multiple applications of halcinonide cream. *Int J Dermatol* 1981; 20(9): 609-613.
- Takwale A, Tan E, Agarwal S, Barclay G, Ahmed I, Hotchkiss K, Thompson JR, Chapman T, Berth-Jones J. Efficacy and tolerability of borage oil in adults and children with atopic eczema: Randomised, double blind, placebo controlled, parallel group trial. *BMJ* 2003; 327(7428): 1385-1387.
- Tan BB, Weald D, Dawn, Strickland I, Friedmann PS. Double-blind controlled trial of effect of housedust-mite allergen avoidance on atopic dermatitis. *Lancet* 1996; 347(8993): 15-18.
- Taube KM, Schröter ST. Gerbstoffe in der Dermatologie – Bekanntes und Neues. *Hautarzt* 1999; 50 Suppl. 1: S88.
- Thomas KS, Armstrong S, Avery A, Po ALW, O'Neill C, Young S, Williams HC. Randomised controlled trial of short bursts of a potent topical corticosteroid versus prolonged use of a mild preparation for children with mild or moderate atopic eczema. *BMJ* 2002; 324(7340): 768-771.
- Thumm EJ, Stoss M, Bayerl C, Schurholz T. Randomized trial to study efficacy of a 20% and 10% Hippophae rhamnoides containing cream used by patients with mild to intermediate atopic dermatitis. *Akt Dermatol* 2000; 26(8-9): 285-290.
- Tsourelis-Nikita E, Hercogova J, Lotti T, Menchini G. Evaluation of dietary intake of vitamin E in the treatment of atopic dermatitis: A study of the clinical course and evaluation of the immunoglobulin E serum levels. *Int J Dermatol* 2002; 41(3): 146-150.
- Turjanmaa K, Darsow U, Niggemann B, Rance F, Vanto T, Werfel T. EAACI/GA2LEN position paper: present status of the atopy patch test. *Allergy* 2006; 61(12):1377-1384.
- Van Leent EJ, Ebelin ME, Burtin P, Dorobek B, Spuls PI, Bos JD. Low systemic exposure after repeated topical application of Pimecrolimus (Eidel), SD Z ASM 981)

- in patients with atopic dermatitis. *Dermatology* 2002; 204(1): 63-68.
- Van Leent EJ, Graber M, Thurston M, Wagenaar A, Spuls PI, Bos JD. Effectiveness of the ascomycin macro-lactam SDZ ASM 981 in the topical treatment of atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1998; 134(7): 805-809.
- Vasilopoulos Y, Cork MJ, Murphy R, Williams HC, Robinson DA, Duff GW, Ward SJ, Tazi-Ahnni R. Genetic association between an AACC insertion in the 3'UTR of the stratum corneum chymotryptic enzyme gene and atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2004; 123(1): 62-66.
- Veien NK, Busch-Sorensen M, Stausbol-Gron B. Montelukast treatment of moderate to severe atopic dermatitis in adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53(1): 147-149.
- Vickers A. Evaluation of specific and non-specific effects in homeopathy: feasibility study for a randomised trial. *Br Homoeopath J* 2000; 89(Suppl 1): S48-S49.
- Vickery BP. Skin barrier function in atopic dermatitis. *Curr Opin Pediatr* 2007; 19(1): 89-93.
- Vigo PG, Girgis KR, Pfuetze BL, Critchlow ME, Fischer J, Hussain I. Efficacy of anti-IgE therapy in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55(1): 168-170.
- Viljanen M, Savilahti E, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, Tuure T, Kuitunen M. Probiotics in the treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: a double-blind placebo-controlled trial. *Allergy* 2005; 60(4): 494-500.
- Von Kobyletzki G, Freitag M, Herde M, Hoxtermann S, Stucker M, Hoffmann K, Altmeyer P. Phototherapy of atopic dermatitis: Comparison between conventional UVA1 phototherapy, UVA1 cold light phototherapy and combined UVA-UVB phototherapy. *Hautarzt* 1999; 50(1): 27-33.
- Wachs GN, Maibach HI. Co-operative double-blind trial of an antibiotic/corticoid combination in impetiginized atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1976; 95(3): 323-328.
- Wahlgren CF, Hagermark O, Bergstrom R. The antipruritic effect of a sedative and a non-sedative antihistamine in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1990; 122(4): 545-51.
- Wahn U, Bos JD, Goodfield M, Caputo R, Papp K, Manjra A, Dobozy A, Paul C, Molloy S, Hultsch T, Graeber M, Cherill R, de Prost Y. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children. *Pediatrics* 2002; 110(1 Pt 1): e2.
- Weatherhead SC, Wahie S, Reynolds NJ, Meggitt SJ. An open-label, dose-ranging study of methotrexate for moderate-to-severe adult atopic eczema. *Br J Dermatol* 2007; 156(2): 346-51.
- Weinberg E, Fourie B, Allmann B, Toerien A. The use of cefadroxil in superinfected atopic dermatitis. *Curr Ther Res Clin Exp* 1992; 52 (5): 671-676.
- Wen T, Wang E, Shen S, Jiang C, Tian R, Kang K, et al. Allergenic potency of smu-df extract in comparison with vus-df extract; and diagnosis and immunotherapy for atopic dermatitis and rhinitis with smu-df extract in china. *Arb Paul Ehrlich Inst Bundesamt Sera Impfstoffe Frankf A M* 1992; 85: 217-227.
- Werfel T, Ballmer-Weber B, Eigenmann PA, Niggemann B, Rancé F, Turjanmaa K, Worm M. Eczematous reactions to food in atopic eczema: position paper of the EAACI and GA2LEN. *Allergy* 2007; 62(7): 723-728.
- Werfel HTA Bericht Therapie der Neurodermitis 2006, http://gripsdb.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta142_bericht_de.pdf
- Werfel T, Aberer W, Bieber T, Buhles N, Kapp A, Vieluf D. Leitlinie Atopische Dermatitis. www.awmf.de. Leitlinie 013/027 (2000, Verlängerung der Gültigkeit 21.10.2005).
- Werfel T, Breuer K, Ruéff F, Przybilla B, Worm M, Grewe M, Ruzicka T, Brehler R, Wolf H, Schnitker J, Kapp A. Usefulness of specific immunotherapy in patients with atopic dermatitis and allergic sensitization to house-dust mites: a multi-centre, randomized, dose-response study. *Allergy* 2006; 61(2): 202-205.
- Werfel T, Breuer K. Role of food allergy in atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4(5): 379-385.
- Werfel T, Fuchs T, Reese I, Erdmann S, Henzgen M, Kleine-Tebbe J, Lepp U, Niggemann B, Saloga J, Vieluf I, Vieths S, Zuberbier T. Vorgehen bei vermuteter Nahrungsmittelallergie bei atopischer Dermatitis. Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Allergie und Klinische Immunologie (DGAKI). *Allergo Journal* 2002; 11: 386-393, www.awmf-org.de; Leitlinie 061/010 (2008)
- Werfel T, Kapp A. Ex-vivo Untersuchungen bei allergischen Erkrankungen. Przybilla B, Bergmann KC, Ring J (Hrsg.). *Praktische allergologische Diagnostik*. Stuttgart 2000: 69-76.
- Werfel T, Reese I (Hrsg): *Nahrungsmittelallergie – Diätetische Gesichtspunkte und aktuelle Positionspapiere*. 2. aktualisierte Auflage, Dustri Verlag, Deisenhofen, 2006.
- Werfel T, Ballmer-Weber B, Eigenmann PA, Niggemann B, Rancé F, Turjanmaa K, Worm M. Eczematous reactions to food in atopic eczema: position paper of the EAACI and GA2LEN. *Allergy* 2007; 62(7): 723-728.
- Weston S, Halbert A, Richmond P, Prescott SL. Effects of probiotics on atopic dermatitis: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child* 2005; 90(9): 892-897.
- Whalley D, Huels J, McKenna SP, Van Assche D. The benefit of pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981) on parents' quality of life in the treatment of pediatric atopic dermatitis. *Pediatrics* 2002; 110(6): 1133-1136.
- White MP, MacDonald TH, Garg RA. Ketotifen in the young asthmatic – a double-blind placebo-controlled trial. *J Int Med Res* 1988; 16(2):107-13.
- Wilhelm KP, Scholermann A. Efficacy and tolerability of a topical preparation containing 10% urea in patients with atopic dermatitis. *Akt Dermatol* 1998; 24(1-2): 26-30.
- Williams HC, Burney PG, Pembroke AC, Hay RJ. Validation of the U.K. diagnostic criteria for atopic dermatitis in a population setting. U.K. Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis Working Party. *Br J Dermatol* 1996; 135(1): 12-17.
- Wollenberg A, Zoch C, Wetzel S, Plewig G, Przybilla B. Predisposing factors and clinical features of eczema herpeticum: a retrospective analysis of 100 cases. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49(2):198-205.
- Worm M, Forschner K, Lee HH, Roehr CC, Edenharter G, Niggemann B, Zuberbier T. Frequency of atopic dermatitis and relevance of food allergy in adults in Germany. *Acta Derm Venereol* 2006; 86(2): 119-122.
- Yanase DJ, David-Bajar K. The leukotriene antagonist montelukast as a therapeutic agent for atopic dermatitis. *J Am Acad of Dermatol* 2001; 44(1): 89-93.
- Zhang W, Leonard T, Bath-Hextall F, Chambers CA, Lee C, Humphreys R, Williams HC. Chinese herbal medicine for atopic eczema. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (2): CD002291.
- Zuberbier T, Khreis I, Guhl S, Mrowietz U. Tannin inhibits histamine release. *Allergy* 1999; 54(8): 898-900.
- Zurbriggen B, Wuthrich B, Cachelin AB, Wili PB, Kagi MK. Comparison of two formulations of cyclosporin A in the treatment of severe atopic dermatitis. A double-blind, single-centre, cross-over pilot study.