

Therapie der Neurodermitis

Thomas Werfel, Christa Claes, Werner Kulp,
Wolfgang Greiner, Johann-Matthias Graf von der Schulenburg

Schriftenreihe
Health Technology Assessment (HTA)
in der Bundesrepublik Deutschland

Therapie der Neurodermitis

**Thomas Werfel, Christa Claes, Werner Kulp,
Wolfgang Greiner, Johann-Matthias Graf von der Schulenburg**

Der vorliegende Bericht hat ein unabhängiges Gutachterverfahren durchlaufen.

Dieser HTA-Bericht ist publiziert in der DAHTA-Datenbank des DIMDI und in der elektronischen Zeitschrift gms Health Technology Assessment (www.egms.de). Hier werden Forschungsbeiträge, Untersuchungen, Umfragen usw. als Diskussionsbeiträge im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit veröffentlicht. Die Verantwortung für den Inhalt obliegt den jeweiligen Autoren bzw. der jeweiligen Autorin / Autor.

Die Basis der Finanzierung des Gesamtberichts bildet der gesetzliche Auftrag nach Artikel 19 des GKV-Gesundheitsreformgesetzes 2000 und erfolgte durch die Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DAHTA@DIMDI) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit.

Herausgeber:

**Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
(DIMDI)**

Dr. Alric Rüter

Dr. Britta Göhlen

Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
(DIMDI)

Waisenhausgasse 36-38a

50676 Köln

Tel.: +49 221 4724-1

Fax: +49 221 4724-444

dahta@dimdi.de

www.dimdi.de

Schriftenreihe Health Technology Assessment, Bd. 46

ISSN: 1864-9645

1. Auflage 2006

© DIMDI. Köln, 2006. Alle Rechte vorbehalten.

Inhaltsverzeichnis

1	Gesundheitspolitischer Hintergrund	1
2	Zusammenfassung	2
3	Abstract	4
4	Kurzfassung	6
4.1	Einleitung	6
4.2	Fragestellung	6
4.3	Medizinische Bewertung	6
4.3.1	Methodik	6
4.3.2	Ergebnisse	7
4.3.3	Diskussion	8
4.4	Ökonomische Bewertung	9
4.4.1	Methodik	9
4.4.2	Ergebnisse	9
4.4.3	Schlussfolgerungen	10
4.5	Zusammenfassende Diskussion aller Ergebnisse	10
4.6	Schlussfolgerung	11
5	Summary	12
5.1	Background	12
5.2	Objective	12
5.3	Medical Assessment	12
5.3.1	Methods	12
5.3.2	Results	12
5.3.3	Discussion	14
5.4	Economic Assessment	14
5.4.1	Methods	14
5.4.2	Results	14
5.5	Conclusions	15
6	Hauptdokument	16
6.1	Einleitung	16
6.1.1	Definition und Klassifikation	16
6.1.2	Epidemiologie, Genetik und Pathogenese	16
6.1.3	Erscheinungsbild, Verlauf und Komplikationen	17
6.1.4	Diagnostik, Diagnosekriterien, Differenzialdiagnose und Objektivierung des Schweregrads	18
6.1.5	Therapiemanagement	19
6.2	Ökonomische Aspekte	21
6.2.1	Krankheitskosten	21
6.2.2	Verordnungen	22
6.3	Fragestellung	25
6.4	Medizinische Bewertung	25
6.4.1	Methodik	25
6.4.2	Ergebnisse	26
6.4.2.1	Topische Kortikosteroide	26
6.4.2.2	Orale Kortikosteroide	31
6.4.2.3	Steinkohleteerhaltige Präparate	31
6.4.2.4	Basistherapie	32
6.4.2.5	Lithium-Succinat-Salbe	34
6.4.2.6	Tacrolimus	35
6.4.2.7	Pimecrolimus	38
6.4.2.8	Antimikrobielle und antiseptische Substanzen	42
6.4.2.9	Antihistaminika und Mastzellstabilisatoren	43
6.4.2.9.1	Antihistaminika	43
6.4.2.9.2	Ketotifen	44

6.4.2.9.3	Mastzellstabilisatoren (Cromoglycinsäure, Nedocromilnatrium und Tiacrilast).....	44
6.4.2.9.4	Sedierende H1-Antihistaminika	45
6.4.2.9.5	Weniger sedierende H1-Antihistaminika	45
6.4.2.10	Diätetische Interventionen	46
6.4.2.10.1	Diätetische Restriktionen.....	46
6.4.2.10.2	Essentielle Fettsäuren.....	47
6.4.2.11	Vitamin B6 (Pyroxidin)	48
6.4.2.11.1	Vitamin E.....	49
6.4.2.11.2	Zink	49
6.4.2.11.3	Laktobazillen	49
6.4.2.12	Nicht-medikamentöse Maßnahmen	50
6.4.2.12.1	Hausstaubmilbenreduktion	50
6.4.2.12.2	Hyposensibilisierung mit Hausstaubmilbenallergenen	51
6.4.2.12.3	Vermeidung von Enzym-reichen Detergentien (Waschmitteln).....	52
6.4.2.12.4	Spezielle Kleidung.....	52
6.4.2.12.5	Salzbäder	52
6.4.2.12.6	Neurodermitisschulung.....	52
6.4.2.12.7	Bioresonanztherapie	53
6.4.2.12.8	Psychologische Behandlung	53
6.4.2.12.9	Phototherapie.....	54
6.4.2.13	Systemische Therapie	56
6.4.2.13.1	Allergen-Antikörper-Komplexe	56
6.4.2.13.2	Ciclosporin	57
6.4.2.13.3	Levamisol-Hydrochlorid.....	58
6.4.2.13.4	Plättchenaktivierender Faktor (PAF)-Antagonist	59
6.4.2.13.5	Interferone (IFN).....	59
6.4.2.13.6	Anti-IL-5-Antikörper	59
6.4.2.13.7	Thymusextrakte und ihre synthetischen Derivate.....	60
6.4.2.13.8	Johanniskrautextrakt	60
6.4.2.13.9	Immunglobuline.....	60
6.4.2.13.10	Transferfaktor	61
6.4.2.13.11	Leukotrienantagonisten (Montelukast)	61
6.4.2.13.12	Azathioprin	62
6.4.2.13.13	Mycophenolatmofetil (MMF).....	62
6.4.2.13.14	Mycobakterien vaccae Suspension.....	63
6.4.2.13.15	Cipamphyllincreme.....	63
6.4.2.14	Komplementäre Therapieansätze.....	63
6.4.2.14.1	Eigenbluttherapie	63
6.4.2.14.2	Chinesische Kräuter.....	64
6.4.2.14.3	Massagetherapie.....	64
6.4.2.14.4	Hypnotherapie / Biofeedback	64
6.4.2.14.5	Homöopathie	64
6.4.2.14.6	Andere Interventionen	64
6.4.3	Zusammenfassende Diskussion der medizinischen Ergebnisse.....	65
6.4.4	Schlussfolgerung.....	65
6.5	Ökonomische Bewertung.....	66
6.5.1	Methodik	66
6.5.2	Ergebnisse	67
6.5.2.1	Kortikosteroide.....	67
6.5.2.1.1	Green et al ¹²⁵	67
6.5.2.2	Topische Calcineurininhibitoren.....	71
6.5.2.2.1	Abramovits et al ²	72
6.5.2.2.2	Doyle ⁷⁶	74

6.5.2.2.3	Ellis ⁸⁵	76
6.5.2.2.4	Garside ¹¹²	78
6.5.2.3	Systemische Immunmodulatoren.....	86
6.5.2.3.1	Salo ²⁹⁹	86
6.5.3	Zusammenfassende Diskussion der ökonomischen Ergebnisse	88
6.5.4	Schlussfolgerungen.....	90
6.6	Ethische Bewertung / Juristische Betrachtungen.....	91
7	Anhang	92
7.1	Tabellenverzeichnis	92
7.2	Abkürzungsverzeichnis	93
7.3	Glossar	96
7.4	Suchstrategie.....	107
7.5	Kontaktierte Pharmaunternehmen	109
7.6	Schweregradbeurteilungen der Neurodermitis	110
7.6.1	IGA (Investigators Global Assessment)	110
7.6.2	EASI (Eczema Area and Severity Index)	110
7.6.3	SCORAD (Severity Scoring of Atopic Dermatitis / Scoring of Atopic Dermatitis)	111
8	Bewertete Literatur	112
8.1	Eingeschlossene Literatur	112
8.1.1	Eingeschlossene medizinische Literatur	112
8.1.2	Eingeschlossene ökonomische Literatur	127
8.2	Ausgeschlossene Literatur	127
8.2.1	Ausgeschlossene medizinische Literatur	127
8.2.2	Ausgeschlossene ökonomische Literatur	131
8.2.2.1	Ellis ⁸⁴	133
8.2.2.2	Emerson ⁸⁸	135
8.2.2.3	Fivenson ¹⁰¹	137
8.2.2.4	Frenkel ¹⁰⁴	138
8.2.2.5	Jenner ¹⁷³	139
8.2.2.6	Harari ¹⁴⁷	142
8.2.2.7	Herd ¹⁵⁵	142
8.2.2.8	Hjalte ¹⁵⁸	143
8.2.2.9	Hohmann ¹⁶²	145
8.2.2.10	Kernick ¹⁹⁵	147
8.2.2.11	Lamb ²⁰⁵	147
8.2.2.12	Lapidus ²⁰⁷	148
8.2.2.13	Rathjen ²⁷⁸	149
8.2.2.14	Schachner ³⁰⁰	150
8.2.2.15	Staab ³²²	151
8.2.2.16	Su ³³¹	152
8.2.2.17	Szucs ³³³	153
8.2.2.18	Verboom ³⁴⁸	155
9	Literaturverzeichnis.....	156

1 Gesundheitspolitischer Hintergrund

Neurodermitis (atopische Dermatitis) ist eine chronische oder chronisch rezidivierende entzündliche Hauterkrankung, die in der Regel nicht lebensbedrohlich ist. Sie beginnt häufig in der Säuglingszeit beziehungsweise in der frühen Kindheit und erreicht eine Prävalenz von zirka 10 % in Nordeuropa bis zum Einschulungsalter. Die Neurodermitis heilt dann häufig spontan ab, rezidiert aber im Laufe des Lebens bei ca. 30 % der Patienten. Die Neurodermitis kann mit den derzeitig zur Verfügung stehenden Therapieoptionen nicht geheilt werden. Spontanheilungen sind in jedem Lebensalter möglich.

Wie unten näher ausgeführt, ist das Management der Neurodermitis relativ komplex. Eine Reihe von so genannten Schubfaktoren kann individuell den Krankheitsverlauf negativ beeinflussen und bieten andererseits Ansätze für Interventionen. Hierzu gehören klassische Allergien gegen Nahrungsmittelinhaltsstoffe oder Inhalationsallergene, Hautirritationen, Hautinfektionen. Aber auch ganz andere Faktoren wie klimatische Faktoren, psychischer Stress oder hormonelle Faktoren können individuell zu klinisch bedeutsamen Schubfaktoren zählen.

In der Behandlung der schwach bis mäßig ausgeprägten Neurodermitis beziehungsweise in der Behandlung im frühen Kindesalter generell werden neben Basistherapeutika hauptsächlich äußerlich anwendbare Wirkstoffe eingesetzt, die im vorliegenden Health Technology Assessment (HTA)-Bericht einzeln besprochen werden. In der Behandlung der mittelschweren bis schweren Neurodermitis kommen im höheren Lebensalter auch die Phototherapie sowie systemische Wirkstoffe zum Einsatz.

Die Ausgaben pro Patient für die Behandlung der Neurodermitis sind im Vergleich zu anderen Indikationen eher niedrig. In Kombination mit der hohen Prävalenz jedoch ist die Gesamtbelastung der Kostenträger hoch. Darüber hinaus tragen auch die betroffenen Patienten und Familien eine nicht unbeträchtliche zusätzliche private Kostenbelastung, die zukünftig weiter zunehmen wird. Die Verordnung von Dermatika durch niedergelassene Ärzte hat 2004 im Vergleich zu den Vorjahren deutlicher abgenommen. Besonders davon betroffen waren unter anderem wirkstofffreie Dermatika sowie Hautschutz- und Pflegemittel. Neben dem bereits langjährigem Trend zu eher restriktivem Ordnungsverhalten sind gemäß des Autors Fricke¹⁰⁶ für die 2004 beobachteten Veränderungen insbesondere die Auswirkungen des Gesetzes zur Modernisierung der gesetzlichen Krankenversicherung verantwortlich zu machen.

Der vorliegende HTA-Bericht bespricht die unterschiedlichen Facetten der Therapie der Neurodermitis und stellt somit eine Überarbeitung des englischsprachigen Berichts der Autoren Hoare et al. aus dem Jahre 2000 dar. Die zwischen 1999 und Juni 2004 erscheinende Literatur wird insbesondere hinsichtlich medizinischer Effektivität und der Kosteneffektivität mit Relevanz für Deutschland bewertet. Darüber hinaus werden kontrollierte Studien, die nach diesem Zeitraum erschienen sind und für die Behandlung der Neurodermitis relevant erscheinen, gezielt eingearbeitet.

2 Zusammenfassung

Fragestellung und Methodik

Der HTA-Bericht fasst kontrollierte klinische Studien von 1999 bis 2004 sowie den HTA-Bericht von Hoare et al. des National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE-HTA) zur Therapie der Neurodermitis systematisch zusammen. Die zwischen 1999 und Juni 2004 neu erschienene Literatur wird hinsichtlich der medizinischen Effektivität und der Kosteneffektivität mit Relevanz für Deutschland systematisch bewertet. Studien zwischen 2004 und 2006 werden ergänzend dargestellt.

Ergebnisse

Hinsichtlich der medizinischen Effektivität ist aus publizierten kontrollierten Studien zusammenfassend abzuleiten: Zur äußerlichen (topischen) antientzündlichen Behandlung der Neurodermitis stehen gegenwärtig topische Kortikosteroide sowie topische Calcineurininhibitoren zur Verfügung. Diese Substanzgruppen zeigen im Placebovergleich einen deutlichen Therapieeffekt. In neueren Studien konnte in Bezug auf die topischen Steroidanwendung kein Unterschied im Therapieeffekt bei einmaliger versus einer häufiger täglichen Anwendung gezeigt werden. Darüber hinaus existiert eine kontrollierte Studie, die darauf hinweist, dass eine Intervalltherapie mit stärkeren topischen Steroiden über einen begrenzten mehrwöchigen Zeitraum das Risiko eines Rezidivs bei Neurodermitis senken kann. Die beiden topischen Calcineurininhibitoren Pimecrolimus und Tacrolimus zeigten in zahlreichen placebokontrollierten Studien einen deutlichen Therapieeffekt. Die Datenlage ist insofern sehr gut. Beide Substanzen waren in kontrollierten Studien sowohl bei Kindern als auch bei erwachsenen Patienten mit Neurodermitis wirksam.

Der Wert der wirkstofffreien Basistherapie, die stadiengerecht dem Hautzustand angepasst werden muss, steht im Bezug auf die Neurodermitis außer Frage. In kontrollierten Studien zeigte sich (allerdings bei einem relativ niedrigen Evidenzgrad) die Wirksamkeit der Basistherapie. Die Haut von Patienten mit Neurodermitis ist in der Mehrzahl mit dem Bakterium *Staphylococcus aureus* besiedelt. Es gibt jedoch bislang nur Evidenzen aus offenen Studien, dass eine antimikrobielle / antiseptische Behandlung bei nicht infizierter, sondern lediglich mit *Staphylococcus aureus* kolonisierter Neurodermitis therapeutisch effektiv ist. Zur Reduktion der Dichte von *Staphylococcus aureus* dient auch eine effektive antientzündliche Behandlung mit topischen Steroiden oder Calcineurininhibitoren.

Während eine kontrollierte Studie für ein nicht-sedierendes Antihistaminikum eine rasche Juckreizreduktion beschrieb, existieren keine kontrollierten Studien, die die Wirksamkeit von Antihistaminika auf den Hautzustand zeigten. Diätetische Restriktionen sollten nur nach gezielter allergologischer Abklärung erfolgen. Als Goldstandard wird eine orale Provokationstestung vorgeschlagen, um den Einfluss eines Nahrungsmittels auf den Hautzustand zu sichern, bevor eine längerfristige, evtl. einschränkende Diät eingeleitet wird. Es gibt keine Diät, die generell bei Neurodermitis eine Wirksamkeit zeigt.

Die Behandlung von Patienten mit Lactobazillen wird kontrovers diskutiert. Die vorhandenen Studien, die eine Wirksamkeit zeigten, weisen methodische Schwächen auf, so dass auch dieser Ansatz zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht zu empfehlen ist. Hausstaubreduzierende Maßnahmen können einen Effekt auf den Hautzustand der Neurodermitis haben, so dass bei entsprechend sensibilisierten Patienten dieser Ansatz sinnvoll erscheint. Die Hyposensibilisierung mit Hausstaubmilbenallergenen zeigte in einer kontrollierten und mehreren offenen Studien eine klinische Wirksamkeit. Die Neurodermitisschulung von Patienten bzw. von Eltern von kleinen Kindern mit Neurodermitis stellt einen wirksamen Ansatz im Management der chronischen Hauterkrankung dar. Die Phototherapie ist eine mögliche Interventionsbehandlung bei Neurodermitis für Jugendliche und Erwachsene. Aufgrund der vorhandenen Evidenzen kann geschlossen werden, dass UVB-Bestrahlung (sowohl Schmalband als auch Breitband), UVA1-Bestrahlung und auch eine Balneophototherapie wirksame Therapieoptionen bei der Neurodermitis sein können.

Die systemische Behandlung mit dem Immunsuppressivum Ciclosporin ist bei der Therapie der schweren Neurodermitis wirksam. Das Immunsuppressivum Azathioprin zeigte in zwei kontrollierten Studien ebenfalls eine klinische Wirksamkeit. Für das Immunsuppressivum Mycophenolatmofetil gibt es lediglich offene Studien, die auf eine klinische Wirksamkeit hinweisen.

Für den Leukotrienantagonisten gibt es widersprüchliche Studienergebnisse, der Phosphodiesterase-4-Inhibitor Cipamphyllin zeigte sich über Placebo wirksam, war jedoch einem topischen Steroid der

Wirkstoffklasse 2 unterlegen. Der HTA-Bericht erwähnt weiterhin komplementäre Therapieansätze, wie chinesische Kräuter, Massagetherapie, Bioresonanztherapie / Biofeedback oder Homöopathie, die allerdings für die Praxis entweder mangels Wirksamkeitsnachweis oder mangels allgemeiner Verfügbarkeit nicht empfohlen werden können.

Insgesamt fanden sich sechs vollständige gesundheitsökonomische Evaluationen, die bei weitem nicht das Therapiespektrum bei Neurodermitis abdeckten. Die Wahl der kosteneffektivsten Behandlungsoption topischer Kortikosteroide hängt weniger von der Applikationsfrequenz ab, sondern vielmehr vom Preis des jeweiligen Wirkstoffs und verbrauchter bzw. nicht-verbrauchter Menge der Standardpackungen, so dass selbst kleinste Erfolgsverbesserungen eine häufigere Applikation rechtfertigen. Die Ergebnisse aus den gesundheitsökonomischen Evaluationen zu den Calcineurininhibitoren sind bis dato methodisch gesehen eher ernüchternd, so dass zuverlässige Aussagen bis dato nicht möglich sind. Die Therapie schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen mit Ciclosporin zeigt im Vergleich der UVA / UVB-Therapie eine vergleichbare Kosteneffektivität.

Diskussion

Es gibt vielfältige Ansätze im Management der Neurodermitis, deren Spektrum sich in den letzten Jahren vergrößert hat. Allerdings besteht noch weiterer Entwicklungsbedarf. Auch ist hervorzuheben, dass Therapieverfahren, für die die Evidenzen aus kontrollierten Studien nicht sehr hoch sind, nicht automatisch untauglich für die Therapie der Neurodermitis sind. Die Suchstrategie des HTA-Berichts – Einschluss von randomisierten, kontrollierten Studien – führte zum Ausschluss vieler etablierten ergänzender Verfahren, die in Kombination mit anderen Verfahren in der Praxis ebenfalls eingesetzt werden können. Auch führt die angewandte Strategie, die Behandlung der Neurodermitis für alle Altersgruppen gleichermaßen zu besprechen, zu Abgrenzungsschwierigkeiten, da bestimmte Therapieverfahren (systemische Immunsuppression, Phototherapie und andere) vornehmlich im Erwachsenenalter angewendet werden, während z. B. diätetische Verfahren einen höheren Stellenwert im frühen Kindesalter haben.

Schlussfolgerungen

Aus medizinischer Sicht ist es zu begrüßen, dass sich das Spektrum der therapeutischen Verfahren für die chronische bzw. chronisch rezidivierende Hautkrankheit Neurodermitis in den letzten Jahren vergrößert hat. Hervorzuheben sind hier Entwicklungen bei der antiinflammatorischen Behandlung der Neurodermitis mit topischen Calcineurininhibitoren oder mit Kortikosteroiden mit einem günstigeren Wirksamkeits- / Nebenwirkungsquotienten. Aufgrund der in den letzten Jahren deutlich angewachsenen Erkenntnisse über die Pathophysiologie der Hautkrankheit ist zu antizipieren, dass sich die Zahl der therapeutischen Interventionsmöglichkeiten in naher Zukunft weiter vergrößern wird. Besondere Bedeutung können hier gezielte allergologische Interventionen wie die spezifische Immuntherapie oder der Einsatz neuer topischer Medikamente wie topische Phosphodiesterase-4-Inhibitoren erlangen.

Studienbedarf besteht weiterhin für die Therapieansätze, die sich schlecht oder gar nicht mit randomisierten oder kontrollierten Studiendesigns untersuchen lassen, wie physikalische, balneologische Ansätze oder Klimatherapien und auch die komplexe rehabilitative Therapie, für die sehr wahrscheinlich günstige therapeutische Effekte im Bezug auf die Neurodermitis bestehen.

Mangels gesundheitsökonomischer Evaluationen müssen bis auf weiteres Therapieentscheidungen in der Behandlung der Neurodermitis auf der Basis klinischer Entscheidungskriterien erfolgen. Die Verordnung topischer Kortikosteroide sollte preisgünstige Präparate präferieren. Zuverlässige Aussagen über die Kosteneffektivität der neuen Calcineurininhibitoren Tacrolimus und Pimecrolimus können bis dato nicht gegeben werden.

3 Abstract

Objectives

Major objective is the evaluation of the medical effectiveness of different therapeutical approaches and the cost effectiveness with relevance for Germany.

Methods

This health technology assessment (HTA) evaluates systemically randomized controlled studies (RCT) on the therapy of atopic dermatitis which were published between 1999 and 2004. Further it includes some important clinical studies which have been published after 2004 and other updates the English HTA report by Hoare et al. (2000).

Results

Topical corticosteroids and topical calcineurin-inhibitors are the principal substances which are currently used for anti-inflammatory therapy in atopic dermatitis. These substances have shown a significant therapeutic efficacy in controlled studies. In newer controlled studies no difference was observable when corticosteroids were applied once or more than once daily onto the skin. Moreover, there is now one controlled study available which points to the fact that an interval therapy with a stronger topical corticosteroid over a limited time (some weeks) may lower the risk of recurrent flares of atopic dermatitis. Both topical calcineurin-inhibitors pimecrolimus and tacrolimus have shown a significant therapeutical efficacy in a number of placebo-controlled prospective studies. The wealth of data is high for these substances. Both substances have been shown to be efficient in infants, children and adult patients with atopic dermatitis.

The importance of a so-called basic therapy with emollients which have to be adapted to the current status of skin is generally accepted in clinical practice. Controlled studies show the efficacy of "basic therapy" - although the level of evidence is quite low for this approach. The skin of patients with atopic dermatitis is colonized in the majority with *Staphylococcus aureus*, a gram-positive bacterium. Therefore, a therapeutical approach for the treatment of atopic dermatitis is the anti-bacterial or anti-septic treatment of the skin. Due to the lack of randomized controlled studies there is still not certain proof that antimicrobial or anti-septic treatment of non-infected eczematous skin is efficient for the treatment of atopic dermatitis. A reduction of *Staphylococcus aureus* is observable during an anti-inflammatory treatment of the skin with topical corticosteroids and / or the topical calcineurin-inhibitor tacrolimus. Antihistaminic drugs which are orally applied in atopic dermatitis may support the therapy of the itching skin disease. One controlled study showed a rapid reduction of itch during the use of a non-sedating antihistaminic drug. There are, however, no controlled studies which show the efficacy of antihistaminic drugs on the skin condition in atopic dermatitis.

Dietetic restrictions should be applied only after a specific allergological diagnostic clarification. The "gold standard" is still a (blinded) oral provocation test which has to show an influence of a given food on the skin condition. There is sufficient evidence that there is no general dietetic approach which shows efficacy in atopic dermatitis. The treatment of patients with lactobacillae is still controversially discussed. Available studies which showed an efficacy show methodological weaknesses so that this approach can not be generally recommended for clinical practice at the time now. Approaches reducing house dust mite in the surroundings of patients with atopic dermatitis can have an effect on the skin condition so that at least in mite sensitized patients this approach appears to be reasonable. The specific immunotherapy with house dust mite showed clinical efficacy in a controlled study and in some open studies. The education of patients with atopic dermatitis or their parents is a further efficient approach in the management of this chronic skin disease. Interdisciplinary approaches in patients' education containing also psychological elements appear to be an attractive new approach for the treatment of atopic dermatitis.

Phototherapy is a further possibility of intervention in atopic dermatitis in adolescent or adult patients. The available evidence points to the fact that UVB radiation (both small and broad spectrum), UVA-1 radiation and balneo-phototherapy are efficient therapeutical options for atopic dermatitis. The systemic treatment with the immunosuppressive substance cyclosporine A is efficient in the treatment of severe atopic dermatitis. Cyclosporine A is approved for the treatment of adult patients with this skin disease. The immunosuppressive substance azathioprine showed a high clinical efficacy in two

controlled studies for severe atopic dermatitis in adults. There are still controversial results for the application of antagonists to leucotriens in the treatment of atopic dermatitis: in some open studies a therapeutical efficacy was described which was, however, not reproducible in a newer controlled study. The phosphodiesterase-4-inhibitor cipamphyllin was efficient in the treatment of atopic dermatitis in a controlled study but weaker than a topical class II (i. e. moderate strength) corticosteroide. The HTA assessment further describes so-called complementary therapeutical approaches which have either not properly been studied in controlled clinical trials or which have been shown to be of no value for the treatment of atopic dermatitis.

Altogether six full health-economic evaluations were found which did not cover the whole therapy spectrum of atopic dermatitis. The choice of the most cost effective treatment option of topic corticosteroids depends less on application frequency, but rather on the drug price and more used or unused quantity of the standard packages, so even smallest improvements justify a more frequent application. The results from health economic evaluations of calcineurin-inhibitors are not reliable. The therapy of severe atopic dermatitis in adults with ciclosporin shows comparable cost effectiveness in comparison to UVA / UVB therapy.

Discussion

The spectrum of therapeutical procedures has increased for atopic dermatitis but is still not sufficient. The spectrum of established substances is much smaller compared to psoriasis, another chronic and common inflammatory skin disease. There is need for the development new substances which can be applied topically and which are aimed to treat atopic dermatitis in early childhood. Another need for new developments can be found for the treatment of severe atopic dermatitis in adults.

Conclusions

The spectrum of therapeutical procedures has increased for atopic dermatitis but is still not sufficient. The spectrum of established substances is much smaller compared to psoriasis, another chronic and common inflammatory skin disease. There is need for the development new substances which can be applied topically and which are aimed to treat atopic dermatitis in early childhood. Another need for new developments can be found for the treatment of severe atopic dermatitis in adults.

Due to lack of health economic evaluations therapy decisions in the treatment of atopic dermatitis must take place on the basis of clinical decision criteria. The prescription of topic corticosteroids should prefer low priced drugs. Reliable statements about the cost effectiveness of the new calcineurin-inhibitors tacrolimus and pimecrolimus.

4 Kurzfassung

4.1 Einleitung

Die Behandlung der atopischen Dermatitis erfordert eine Vielzahl von Maßnahmen, die individuell auf den Patienten abgestimmt werden sollten. Hierzu gehören zum einen die Reduktion und die Vermeidung individueller Provokationsfaktoren und zum anderen eine angepasste symptomorientierte Basis- und Ekzemtherapie. Eine besondere Herausforderung stellt die Behandlung des oft quälenden Juckreizes dar.

Die Therapie der Neurodermitis erfolgt in Deutschland in der Regel ambulant. Im Vergleich zu Großbritannien, wo der HTA-Bericht von Hoare et al. verfasst wurde, steht in Deutschland eine größere Zahl von Spezialisten (Dermatologen, besonders geschulte Kinderärzte, Ärzte mit dem Zusatztitel 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. 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 stationäre Rehabilitation hat ihren festen Platz im Management der schweren, chronischen Neurodermitis.

Für die Behandlung der Patienten mit atopischer Dermatitis stehen eine Vielzahl von Arzneimitteln und Therapieverfahren zur Verfügung. 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 spezielle Therapie wird durch eine Basistherapie ergänzt. Für die antiinflammatorische und juckreizstillende symptomatische Behandlung können verschiedene Therapeutika individuell eingesetzt werden, die im HTA-Bericht einzeln besprochen werden.

4.2 Fragestellung

Der HTA-Bericht fasst kontrollierte klinische Studien aus den Jahren 1999 bis 2004 und sowie einen publizierten NICE-HTA von Hoare et al. zur Therapie der Neurodermitis systematisch zusammen. Kontrollierte, klinische Studien, die nach Abschluss der systematischen Literatursuche 2004 publiziert wurden, wurden möglichst ebenfalls berücksichtigt. Ziel ist es, anhand der aktuellen Literatur zu kontrollierten Studien die medizinische Effektivität sowie Kosteneffektivität mit Relevanz für Deutschland zu bewerten.

4.3 Medizinische Bewertung

4.3.1 Methodik

Die Autoren beschränkten sich in medizinischen Teil des HTA-Berichts auf randomisierte, kontrollierte klinische Studien, bei denen ein Therapieverfahren mit mindestens einem anderen beim Menschen verglichen werden musste. Weiterhin wurden ausschließlich prospektive Studien in die Auswertung aufgenommen. Im hier vorliegenden Bericht, der auf den HTA-Bericht von Hoare et al. aufbaut, wurden nur ausnahmsweise und unter ausdrücklicher Kenntlichmachung auch Literaturstellen aufgenommen, die in Anlehnung an kontrollierte Studien weitergehende Aspekte (wie etwa Nebenwirkungen von therapeutischen Verfahren) gezielt untersuchten. Dieser Bericht bildet somit – wie auch der NICE-HTA von Hoare et al. – nicht die gesamte klinische Realität zum Thema Neurodermitis ab, die nicht nur auf Erkenntnissen kontrollierter Studien, sondern auch auf Erfahrungswissen beruht, das aus historischen Gründen nicht durch kontrollierte klinische Studien abgesichert wurde und - nicht zuletzt aus Kostengründen – wahrscheinlich auch in absehbarer Zukunft nicht durch derartige Studien abgesichert werden wird.

Die elektronische Datenbankrecherche, auf deren Basis der hier vorliegende Bericht verfasst wurde, ist im Anhang ausführlich dargestellt. Ferner wurde im März 2005 für 2004 und 2005 sowie im März 2006 für 2005 und 2006 ergänzende Suchen zur atopischen Dermatitis in der öffentlich zugänglichen Datenbank MEDLINE mit den Stichworten „klinische Studie“ und „Untersuchung am Menschen“ durchgeführt. Die wenigen hierdurch zusätzlich erfassten Studien wurden den Kapiteln ergänzend zugeordnet.

4.3.2 Ergebnisse

Zur äußerlichen (topischen) anti-entzündlichen Behandlung der Neurodermitis stehen gegenwärtig topische Kortikosteroide sowie topische Calcineurininhibitoren zur Verfügung. Diese Substanzgruppen zeigen im Placebovergleich einen deutlichen Therapieeffekt. Obwohl viel länger verfügbar, gibt es nur relativ wenige standardisierte kontrollierte Studien zur Wirksamkeit von topischen Steroiden im Vergleich zu Placebo. Dieses weist auf eine Schwäche der Prinzipien der „Evidenz-Based-Medicine“ (EBM) hin: Studien zu gebräuchlichen und fraglos wirksamen älteren Substanzen sind nach den EBM-Qualitätsmaßstäben häufig mangelhaft und würden im Fall einer Neueinführung heute eventuell zur Negativbeurteilung der älteren Substanzen führen.

In neueren Studien konnte in Bezug auf die topische Steroidanwendung kein Unterschied im Therapieeffekt bei einmaliger versus einer häufigeren täglichen Anwendung gezeigt werden. Darüber hinaus existiert eine kontrollierte Studie, die darauf hinweist, dass eine Intervalltherapie mit stärkeren topischen Steroiden über einen begrenzten mehrwöchigen Zeitraum das Risiko eines Rezidivs bei Neurodermitis senken kann. Studien zur Wirkung und zu Nebenwirkungen bei Anwendung dieses Verfahrens über einen längeren Zeitraum stehen allerdings aus.

Orale Kortikosteroide werden zwar häufig zur Schubintervention angewandt. Es fehlen jedoch kontrollierte Studien zur längeren Anwendung von systemischen Steroiden im Vergleich zur Anwendung von anderen systemischen Immunsuppressiva bei Neurodermitis. Von einer längeren Anwendung von systemischen Steroiden bei schwerer Neurodermitis ist daher abzusehen.

Die beiden topischen Calcineurininhibitoren Pimecrolimus und Tacrolimus zeigten in zahlreichen placebokontrollierten Studien einen deutlichen Therapieeffekt. Die Datenlage ist insofern sehr gut. Beide Substanzen waren in kontrollierten Studien sowohl bei Kindern als auch bei erwachsenen Patienten mit Neurodermitis wirksam. Die Substanzen führen zu keiner deutlich erhöhten Rate von Hautinfektionen, die häufigste Nebenwirkung von Tacrolimus ist ein passageres Brennen auf der Haut. Trotz kontroverser Diskussion kommt die EMEA (European Medicines Agency) in einer aktuellen Stellungnahme in Übereinstimmung mit den dermatologischen Fachgesellschaften zum Schluss, dass es keine direkten Hinweise gibt, dass topische Calcineurininhibitoren mit einem erhöhten Krebsrisiko assoziiert sind (insbesondere für Plattenepithelkarzinome und Lymphome), so dass bei sachgemäßer Anwendung der Nutzen überwiegt. Allerdings empfiehlt die EMEA aktuell die Anwendung der noch recht neu verfügbaren Substanzen als „Second-Line“-Therapie (Stand: März 2006).

Teerpräparate wurden insbesondere in der Vergangenheit zur topischen antiinflammatorischen Therapie der Neurodermitis eingesetzt. Im Berichtszeitraum ab 1999 erschienen allerdings keine kontrollierten Studien mehr zu dieser Gruppe von Substanzen, was als indirekter Hinweis darauf zu werten ist, dass diese Substanzgruppe immer weniger von klinischer Relevanz ist.

Der Wert der wirkstofffreien Basistherapie, die stadiengerecht dem Hautzustand angepasst werden muss, steht im Bezug auf die Neurodermitis außer Frage. In kontrollierten Studien zeigte (allerdings bei einem relativ niedrigen Evidenzgrad) sich die Wirksamkeit der Basistherapie.

Die Haut von Patienten mit Neurodermitis ist in der Mehrzahl mit dem Bakterium *Staphylococcus aureus* besiedelt. Deswegen gibt es den therapeutischen Ansatz der topischen antibakteriellen bzw. antiseptischen Behandlung. Allerdings gibt es bislang nur Evidenzen aus offenen Studien, dass eine antimikrobielle / antiseptische Behandlung bei nicht-infizierter, sondern lediglich mit *Staphylococcus aureus* kolonisierter Neurodermitis therapeutisch effektiv ist. Zur Reduktion der Dichte von *Staphylococcus aureus* dient auch eine effektive anti-entzündliche Behandlung mit topischen Steroiden oder Calcineurininhibitoren.

Darüber hinaus gibt es eine kontrollierte Studie, die darauf hinweist, dass die antimykotische Therapie bei Patienten, die unter einer kopf-, hals- und schulterbetonten Neurodermitis leiden, sinnvoll sein kann.

Antihistaminika werden systemisch (d. h. in Tablettenform) unterstützend in der Therapie der Neurodermitis eingesetzt. Während eine kontrollierte Studie für ein nicht-sedierendes Antihistaminikum eine rasche Juckreizreduktion beschrieb, existieren keine kontrollierten Studien, die die Wirksamkeit von Antihistaminika auf den Hautzustand zeigten. Als indirekter Hinweis fand sich lediglich in einer Studie die Reduktion von topischen Steroiden bei Therapie mit einem nicht-sedierenden Antihistaminikum als möglicherweise indirekter Hinweis auf eine klinische Wirksamkeit dieses Medikaments.

Diätetische Restriktionen sollten nur nach gezielter allergologischer Abklärung erfolgen. Als Goldstandard wird heute eine (verblindete) orale Provokationstestung vorgeschlagen, um den Einfluss eines Nahrungsmittels auf den Hautzustand zu sichern, bevor eine längerfristige, evtl. einschränkende Diät eingeleitet wird. Allerdings fehlen nach wie vor kontrollierte Studien, die den Effekt einer langfristigen gezielten Eliminationsdiät auf den Hautzustand von Patienten mit Neurodermitis zeigten, wobei diese Studien aus methodischen Gründen nur unter großen Schwierigkeiten umsetzbar sind. Dagegen kann man im Sinn der EBM folgern, dass es keine Diät gibt, die generell bei Neurodermitis eine Wirksamkeit zeigt.

Andere diätetische Maßnahmen, wie die Behandlung mit essentiellen Fettsäuren, Vitaminen oder Zink führten zu keinen überzeugenden Therapieeffekten, so dass diese Ansätze keinen gesicherten Stellenwert in der Behandlung der Neurodermitis haben. Die Behandlung von Patienten mit Lactobazillen wird noch kontrovers diskutiert. Die vorhandenen Studien, die eine Wirksamkeit zeigten, weisen methodische Schwächen auf, so dass auch dieser Ansatz zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht zu empfehlen ist.

Hausstaubreduzierende Maßnahmen können einen Effekt auf den Hautzustand der Neurodermitis haben, so dass bei entsprechend sensibilisierten Patienten dieser Ansatz sinnvoll erscheint. Die Hyposensibilisierung mit Hausstaubmilbenallergenen zeigte in einer kontrollierten und mehreren offenen Studien eine klinische Wirksamkeit, so dass dieses ein zwar für diese Indikation noch nicht zugelassener, jedoch für die Zukunft interessanter Therapieansatz der Neurodermitis sein kann.

Die Behandlung der Neurodermitis mit spezieller Kleidung, insbesondere antibakteriell wirksamer Kleidung stellt einen interessanten und aufgrund zweier, allerdings nicht-randomisierter, Studien möglicherweise wirksamen unterstützenden Ansatz zur Therapie der Neurodermitis dar. Die Neurodermitisschulung von Patienten bzw. von Eltern von kleinen Kindern mit Neurodermitis stellt einen wirksamen Ansatz im Management der chronischen Hauterkrankung dar. Insbesondere interdisziplinäre Ansätze, zu denen auch psychologische Elemente gehören, die verhaltenstherapeutische Ansätze enthalten, scheinen in der Behandlung der Neurodermitis attraktiv.

Die Phototherapie stellt eine mögliche Interventionsbehandlung der Neurodermitis dar, allerdings sollte dieses Therapieverfahren in der Regel nicht bei Kindern durchgeführt werden. Aufgrund der vorhandenen Evidenzen kann geschlossen werden, dass UVB-Bestrahlung (sowohl Schmal- als auch Breitband), UVA1-Bestrahlung und auch eine Balneophototherapie wirksame Therapieoptionen bei der Neurodermitis sein können.

Die systemische Behandlung mit dem Immunsuppressivum Ciclosporin A ist wirksam bei der Therapie der schweren Neurodermitis und für die Behandlung im Erwachsenenalter ausdrücklich zugelassen. Das Immunsuppressivum Azathioprin zeigte in zwei kontrollierten Studien ebenfalls eine klinische Wirksamkeit bei schwerer Neurodermitis im Erwachsenenalter. Für das Immunsuppressivum Mycophenolatmofetil gibt es lediglich offene Studien, die auf eine klinische Wirksamkeit hinweisen.

Andere inflammatorische Substanzen wie der Plättchen-aktivierende Faktorantagonist, Interferon (die das TH1 / TH2 bzw. T-Helfer Lymphozyten Typ 1 und Typ 2 Verhältnis regulieren könnten), Anti-Interleukin-5 Antikörper, Thymusextrakte, Thymuspeptide oder Immunglobuline, zeigten keine oder nur relativ schwache Wirkungen auf die Neurodermitis, so dass diese Therapieprinzipien nicht etabliert sind.

Für den Leukotrienantagonisten gibt es widersprüchliche Studienergebnisse: In offenen Studien fanden sich Hinweise auf eine therapeutische Wirkung, die in einer kontrollierten Studie allerdings nicht reproduzierbar waren. Der Phosphodiesterase-4-Inhibitor Cipamphyllin zeigte sich über Placebo wirksam, war jedoch einem topischen Steroid der Wirkstoffklasse 2 unterlegen. Der HTA-Bericht erwähnt weiterhin komplementäre Therapieansätze, wie chinesische Kräuter, Massagetherapie, Bioresonanztherapie / Biofeedback oder Homöopathie, die sich allerdings in der täglichen Praxis entweder mangels Wirksamkeitsnachweis oder allgemeiner Verfügbarkeit für die Behandlung der Neurodermitis nicht etabliert sind.

4.3.3 Diskussion

Es gibt vielfältige Ansätze im Management der Neurodermitis, deren Spektrum sich in den letzten Jahren vergrößert hat. In Bezug auf die Ergebnisse dieses Berichts ist hervorzuheben, dass Therapieverfahren, für die die Evidenzen aus kontrollierten Studien nicht sehr hoch sind, nicht automatisch untauglich für die Therapie der Neurodermitis sind. Die Suchstrategie des HTA-Berichts – Einschluss

von randomisierten, kontrollierten Studien – führte zum Ausschluss vieler etablierten ergänzender Verfahren, die in Kombination mit anderen Verfahren in der Praxis ebenfalls eingesetzt werden können. Auch führt die angewandte Strategie, die Behandlung der Neurodermitis für alle Altersgruppen gleichermaßen zu besprechen, zu Abgrenzungsschwierigkeiten, da bestimmte Therapieverfahren (systemische Immunsuppression, Phototherapie und andere) vornehmlich im Erwachsenenalter angewendet werden können, während zum Beispiel diätetische Verfahren einen höheren Stellenwert im frühen Kindesalter haben dürften.

Aus medizinischer Sicht ist es zu begrüßen, dass sich das Spektrum der therapeutischen Verfahren für die chronische bzw. chronisch rezidivierende Hautkrankheit Neurodermitis in den letzten Jahren vergrößert hat. Hervorzuheben sind hier Entwicklungen bei der antiinflammatorischen Behandlung der Neurodermitis mit topischen Calcineurininhibitoren oder mit Steroiden mit einem günstigeren Wirkungs- / Nebenwirkungsquotienten. Aufgrund der in den letzten Jahren deutlich angewachsenen Erkenntnisse über die Pathophysiologie der Hautkrankheit ist zu antizipieren, dass sich die Zahl der therapeutischen Interventionsmöglichkeiten in naher Zukunft weiter vergrößern wird. Besondere Bedeutung können hier gezielte allergologische Interventionen wie die spezifische Immuntherapie oder der Einsatz neuer topischer Medikamente wie z. B. topische Phosphodiesterase-4-Inhibitoren erlangen. Dabei ist hervorzuheben, dass die Therapie der chronischen Neurodermitis nach wie vor sehr unbefriedigend sein kann und dass insbesondere für die schwereren Verlaufsformen noch großer Bedarf für die Entwicklung neuer Therapieoptionen besteht. Studienbedarf besteht weiterhin zu den Therapieansätzen, die sich schlecht oder gar nicht mit randomisierten oder kontrollierten Studiendesigns untersuchen lassen, wie physikalische, balneologische Ansätze oder Klimatherapien und auch die komplexe rehabilitative Therapie, für die sehr wahrscheinlich günstige therapeutische Effekte im Bezug auf die Neurodermitis bestehen.

4.4 Ökonomische Bewertung

4.4.1 Methodik

Zur Beantwortung der Forschungsfragen wird überprüft, ob und in welchem Maß Ergebnisse internationaler gesundheitsökonomischer Evaluationen zur Therapie der Neurodermitis auf deutsche Verhältnisse übertragbar sind. Hierzu wurden Publikationen internationaler HTA-Einrichtungen sowie gesundheitsökonomische Evaluationen mittels einer systematischen elektronischen Datenbankrecherche identifiziert.

4.4.2 Ergebnisse

Zahlenmäßig bedeutsam beginnt die wissenschaftliche Auseinandersetzung mit ökonomischen Fragestellungen der Behandlung der Neurodermitis in Form von Publikationen erst ab 1990, die sich mit unterschiedlichen ökonomischen Fragestellungen befassen. Insgesamt fanden sich 95 Publikationen mit einem ökonomischen Bezug, davon sechs vollständige gesundheitsökonomische Evaluationen. Die gesundheitsökonomischen Evaluationen decken bei weitem nicht das Therapiespektrum bei Neurodermitis ab. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf das deutsche Gesundheitssystem wird durch die Tatsache eingeschränkt, dass keine Studie auf ein deutsches Setting ausgerichtet war. Fünf von sechs Studien waren aktuell, d. h. die Veröffentlichung erfolgte in den letzten fünf Jahren. Interessenkonflikte konnten nur bei zwei Studien ausgeschlossen werden.

In der Kosten-Minimierungs-Analyse untersuchten die Autoren Green et al. unterschiedliche Applikationsfrequenzen topischer Kortikosteroide. Die klinischen Studien zeigten keine eindeutigen Wirksamkeitsunterschiede der Anwendung einmal täglich versus zweimal täglich. Neben dem Preis sind die Therapiekosten der Kortikosteroide abhängig vom Produkt und dessen Qualität, der Anwendungsfrequenz und Menge je Applikation. Ob Gesundheitsausgaben eingespart werden könnten, ist fraglich. Die Standardpackungsgrößen führen dazu, dass viele Verordnungen nicht vollständig aufgebraucht werden oder verderben, da zwischenzeitlich die Haltbarkeit abläuft. Die Wahl der kosteneffektivsten Behandlungsoption ist weniger von der Applikationsfrequenz, sondern vielmehr vom Preis der Kortikosteroide je Mengeneinheit abhängig. Aus ökonomischer Sicht rechtfertigen aufgrund der verhältnismäßig niedrigen Kosten selbst kleinste Erfolgsverbesserungen eine häufigere Applikation topischer Kortikosteroiden.

Die Autoren Abramovits et al. analysierten Tacrolimus und Pimecrolimus im direkten Vergleich. Aufgrund der vielen Schwächen der gesundheitsökonomischen Evaluation ist die Aussage, dass die

Monotherapie mit Tacrolimus kosteneffektiver ist als die Monotherapie mit Pimecrolimus nicht eindeutig schlüssig nachvollziehbar.

Die Autoren Ellis et al. analysierten die Kosteneffektivitäten der Monotherapien Tacrolimus versus stark wirkende topische Kortikosteroide (HPTC, high-potency topical corticosteroids). Auch diese gesundheitsökonomische Evaluation zeigt diverse Schwächen. Gemäß den Autoren Ellis et al. ergibt sich eine Kosteneffektivität in Höhe von 9,08 USD je symptomfreier Tag für die zwei Wochen HPTC-Therapie, 6,80 USD für die vier Wochen HPTC-Therapie und 6,97 USD für Tacrolimus. Auch dieses Ergebnis ist nur bedingt verlässlich.

Die Autoren Garside et al. erstellten Kosten-Nutzwert-Analysen für Pimecrolimus und Tacrolimus im Vergleich zu topischen Kortikosteroiden mit verschiedenen hypothetischen Erwachsenen- und Kinderkohorten. Häufig erreichten nur die Kortikosteroide einen Zugewinn an QALY (Quality adjusted life year). So erreicht Pimecrolimus nur bei leichter bis mittelschwerer Neurodermitis im Vergleich zu Basistherapeutika eine inkrementelle Kosteneffektivität unter 30000 GBP. Tacrolimus erreicht eine inkrementelle Kosteneffektivität unter 30000 GBP bei Kindern (Erwachsenen) mit mittlerer bis schwere Neurodermitis am ganzen Körper (im Gesicht) leiden. Die Zuverlässigkeit dieser Ergebnisse ist stark eingeschränkt, da die verwendeten Modelle den chronischen Verlauf der Neurodermitis nicht hinreichend korrekt abbilden.

Die Autoren Salo et al. verglichen die Kosteneffektivität der Behandlung schwerer atopischer, austherapierter Dermatitis bei erwachsenen Patienten mit intermittierender Therapie Ciclosporin versus UVA / UVB-Phototherapie. Die Autoren folgerten aus ihren Ergebnissen, dass die Therapie schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen mit Ciclosporin im Vergleich der UVA / UVB-Therapie eine vergleichbare Kosteneffektivität aus Sicht der Kostenträger aufweist, aus Sicht der Gesamtkosten jedoch kosteneffektiver war. Zu beachten ist, dass diese Ergebnisse für die Entscheidungssituation austherapierter Patienten nahezu irrelevant sind, da ihnen nicht mehr viele Alternativen zur Verfügung stehen.

4.4.3 Schlussfolgerungen

Aus gesundheitsökonomischer Sicht kann die Auswahl topischer Kortikosteroide und deren Applikationsfrequenz ausschließlich auf Basis klinischer Entscheidungskriterien in Kombination mit Patientenspezifischer Präferenzen in Bezug auf die Zubereitungsform (Salben, Cremes und Lotionen) erfolgen, wenn jeweils das preisgünstigste Präparat verordnet werden kann. Aussagen darüber, ob die Calcineurininhibitoren Tacrolimus und Pimecrolimus kosteneffektiv sind, können auf Basis der vorliegenden gesundheitsökonomischen Evaluationen nicht gemacht werden. Die Therapieentscheidung bei austherapierten Erwachsenen mit schwerer Neurodermitis kann unabhängig von der Kosteneffektivität erfolgen.

4.5 Zusammenfassende Diskussion aller Ergebnisse

Aus medizinischer Sicht stellen topische Steroide und neuerdings topische Calcineurininhibitoren die wichtigsten antiinflammatorischen Therapieprinzipien dar, die für die Therapie der Neurodermitis derzeit existieren. Für beide Substanzgruppen gibt es hinreichend gute Evidenzen aus prospektiven kontrollierten Studien, dass die Substanzen wirksam sind. Es werden jedoch noch weitere Studien zur Arzneimittelsicherheit insbesondere im Hinblick auf die topischen Calcineurininhibitoren benötigt, da diese Substanzgruppen noch nicht sehr lange verfügbar sind. Weitere topische Behandlungsansätze gehören in den Bereich der Basistherapie oder dienen zur Reduktion von Bakterien und Pilzen auf der Haut. Systemische Behandlungsansätze zur Reduktion des Juckreizes (Antihistaminika) oder der schweren Entzündung (Immunsuppressiva wie Ciclosporin A oder Azathioprin) kommen ebenfalls zur Behandlung der Neurodermitis zum Einsatz, wobei die letztgenannte Gruppe bei wenigen, schwer betroffenen Patienten im Erwachsenenbereich angewandt wird. Ein interessanter neuer therapeutischer Ansatz ist die Hyposensibilisierung bei Neurodermitis, die sich im Bezug auf Hausstaubmilbenallergene als wirksam erwiesen hat, wobei hier noch kontrollierte Folgestudien ausstehen. Lactobazillen zur Behandlung der Neurodermitis werden kontrovers diskutiert. Die Studien zur Wirksamkeit weisen Mängel auf, so dass der Einsatz von Lactobazillen nicht zu befürworten ist. Diätetische Interventionen, die insbesondere im Säuglings- und Kleinkindalter einen hohen Stellenwert haben, sollten nur nach gezielter Diagnostik eingesetzt werden. In naher Zukunft sind weitere Entwicklungen zur Therapie der Neurodermitis im Bezug auf antibakterielle Substanzen (auch in Kleidungen) und neue antiinflammatorische Substanzen zu erwarten.

Die Komplexität des Managements der Neurodermitis bringt es mit sich, dass entsprechend komplexe Interventionen sinnvoll scheinen. Hier hat sich insbesondere die strukturierte Patientenschulung im interdisziplinären Setting als neuer erfolgreicher Ansatz herausgestellt.

4.6 Schlussfolgerung

Aus medizinischer Sicht ist es zu begrüßen, dass sich das Spektrum der therapeutischen Verfahren für die chronische bzw. chronisch rezidivierende Hautkrankheit Neurodermitis in den letzten Jahren vergrößert hat. Hervorzuheben sind hier Entwicklungen bei der antiinflammatorischen Behandlung der Neurodermitis mit topischen Calcineurininhibitoren oder Steroiden mit einem günstigeren Wirksamkeits- / Nebenwirkungsquotienten. Aufgrund der in den letzten Jahren deutlich angewachsenen Erkenntnisse über die Pathophysiologie der Hautkrankheit ist zu antizipieren, dass sich die Zahl der therapeutischen Interventionsmöglichkeiten in naher Zukunft vergrößern wird. Besondere Bedeutung können hier gezielte allergologische Interventionen wie die spezifische Immuntherapie oder der Einsatz neuer topischer Medikamente erlangen.

Studienbedarf besteht weiterhin zu den Therapieansätzen, die sich schlecht oder gar nicht mit randomisierten oder kontrollierten Studiendesigns untersuchen lassen, wie physikalische, balneologische Ansätze oder Klimatherapien und auch die komplexe rehabilitative Therapie, für die wahrscheinlich günstige therapeutische Effekte im Bezug auf die Neurodermitis bestehen.

5 Summary

5.1 Background

The treatment of atopic dermatitis (AD) includes different interventions which should be individually selected in each patient. The management of AD should include the reduction and avoidance of the individual provocation factors and adapt symptom-orientated therapy. A special challenge is the treatment of the intense pruritus.

In Germany the therapy of the AD is performed in an outpatient setting. In the comparison to the UK, where the last HTA report has been written (Hoare et al.) a higher number of specialists (dermatologists, specially educated pediatrics, allergologists, who can perform a differentiated diagnosis and therapy) are available in Germany. In outpatient clinics and day care clinics complex therapeutical interventions can be performed. Reasons for hospitalisations are severe flares of the AD or severe complications (eczema herpeticatum, bacterial superinfections of the skin) or the evaluation of provocation factors (e.g. by provocation tests).

A number of substances and therapeutical procedures are available. A change of the therapy can be useful after a given period of time (as in other chronic diseases). The specific anti-inflammatory therapy is completed by the basic therapy. Different symptomatic treatment approaches are outlined and discussed in this HTA report in detail.

5.2 Objective

The HTA report gives systematically a summary about controlled clinical studies of the years 1999 to 2004 and a published HTA report of the year 2000 for the treatment of atopic dermatitis. Controlled clinical studies which were published after 2004 were also regarded. It is the aim to evaluate the medical effectiveness and the economical effectiveness for Germany with the help of the current literature about the controlled studies.

5.3 Medical Assessment

5.3.1 Methods

The medical evaluation focuses on randomised controlled clinical studies. Only prospective studies were considered in the evaluation. This report is a continuation of the HTA report from Hoare et al. Therefore this report – like the HTA report by Hoare et al. – does not discuss the whole clinical reality in the field of atopic dermatitis, which is not only based on controlled clinical studies but also on experienced knowledge which has not been evaluated by controlled clinical studies and will probably not be ensured by such studies in the near future.

The electronic database research on which this previous report based is shown in detail in the attachment. Additionally searches for 2004 and 2005 and for the years 2005 and 2006 have been performed in the database Medline with the keywords “clinical study” and “investigations in the human beings”.

5.3.2 Results

Topical cortico steroids and topical calcineurin-inhibitors are the principal substances which are currently used for anti-inflammatory therapy in atopic dermatitis. These substances have shown a significant therapeutic efficacy in controlled studies. Interestingly, only a limited number of standardized controlled studies are available for topical corticosteroids although these substances have been available for a longer time than topical calcineurin-inhibitors. This points a principal problem of the current principles of Evidence-based-medicine (EBM). In general, clinical studies on older commonly used and effective substances are methodological more insufficient than studies on newer substances. This could lead to negative assessment in case of a new evaluation of some older substances.

In newer controlled studies no difference was observable when corticosteroids were applied once or more than once daily onto the skin. Moreover, there is now one controlled study available which points to the fact that an interval therapy with a stronger topical corticosteroid over a limited time (some weeks) may lower the risk of recurrent flares of atopic dermatitis. Studies on the effect and side-effects of interval therapy topical corticosteroids over a longer time are still lacking.

Oral corticosteroids are used quite often to interfere in acute flares of atopic dermatitis. Controlled studies on the longer application of systemic corticosteroids compared to other systemic immunosuppressant are lacking for patients with atopic dermatitis. A longer application of systemic corticosteroids should therefore not be performed in patients with atopic dermatitis.

Both topical calcineurin-inhibitors pimecrolimus and tacrolimus have shown a significant therapeutically efficacy in a number of placebo-controlled prospective studies. The wealth of data is high for these substances. Both substances have been shown to be efficient in infants, children and adult patients with atopic dermatitis. The substances did not lead to a higher rate of skin infections in controlled studies. The most common side effect of tacrolimus is stinging and burning of the skin at the site of application. In spite of controversial discussions the EMEA draws a current conclusion which is in line with the conclusion of most dermatological societies. This says that there no conclusive data available which show an enhanced risk of an oncogenic potency of topical calcineurin-inhibitors in men (which is discussed in particular for spinocellular carcinoma of the skin and for lymphoma) and that there is a positive benefit / risk ratio for these substances. The EMEA proposes however, to use topical calcineurin-inhibitors as a second line therapy in atopic therapy.

Topical tar which has been used in the past contains an anti-inflammatory mixture of substances. In the timeframe starting at 1999 no controlled study has been published on this group of substances which may be taken as an indirect indicator that tar is now of less clinical relevance.

The importance of a so-called basic therapy with emollients which have to be adapted to the current status of skin is generally accepted in clinical practice. Controlled studies show the efficacy of "basic therapy" - although the level of evidence is quite low for this approach.

The skin of patients with atopic dermatitis is colonized in the majority with *S.aureus*, a gram-positive bacterium. Therefore, a therapeutical approach for the treatment of atopic dermatitis is the anti-bacterial or anti-septic treatment of the skin. There is some evidence for the efficacy of this approach coming from open studies. Due to the lack of randomized controlled studies there is still not final proof that antimicrobial or anti-septic treatment of non-infected eczematous skin is efficient for the treatment of atopic dermatitis. Of note, a reduction of *Staphylococcus aureus* is also observable during an anti-inflammatory treatment of the skin with topical corticosteroids and / or the topical calcineurin-inhibitor tacrolimus.

There is one controlled study available which points to the fact that antimycotic therapy may be beneficial in patients who suffer from a head, neck and shoulder dermatitis which is often colonized with the yeast *Malassezia furfur*.

Antihistaminic drugs which are orally applied in atopic dermatitis may support the therapy of the itching skin disease. One controlled study showed a rapid reduction of itch during the use of a non-sedating antihistaminic drug. There are, however, no controlled studies which show the efficacy of antihistaminic drugs on the skin condition in atopic dermatitis. There is only indirect evidence on a possible effect of antihistaminic drugs on atopic dermatitis showing the reduction of the amount of applied topical corticosteroids during the therapy of atopic dermatitis.

Dietetic restrictions should be applied only after a specific allergological diagnostic clarification. The "gold standard" is still a (blinded) oral provocation test which has to show an influence of a given food on the skin condition. This should be performed before a long-lasting therapeutical elimination diet is started. Controlled studies are still lacking evaluating the effect of a long-lasting elimination diet on the skin condition of patients with atopic dermatitis (however, it is very difficult to perform such studies in a randomized controlled setting due to practical reasons). On the other hand, there is sufficient evidence that there is no general dietetic approach which shows efficacy in atopic dermatitis.

Further dietetic procedures such as the treatment with essential fatty-acids, vitamins or zinc did not lead to convincing therapeutical effects so that these approaches do not have a practical value in the treatment of atopic dermatitis. The treatment of patients with lactobacillae is still controversially discussed. Available studies which showed an efficacy show methodological weaknesses so that this approach can not be generally recommended for clinical practice at the time now.

Approaches reducing house dust mite in the surroundings of patients with atopic dermatitis can have an effect on the skin condition so that at least in mite sensitized patients this approach appears to be reasonable. The specific immunotherapy with house dust mite showed clinical efficacy in a controlled study and in some open studies. Specific immunotherapy is still not formally approved for the

treatment of atopic dermatitis but can be taken as a very interesting approach for the therapy of this disease in the future. The treatment of atopic dermatitis with special clothes (particularly with clothes containing antibacterial substances) is a new and interesting approach - although available clinical studies have not been performed as randomized controlled studies.

The education of patients with atopic dermatitis or their parents is a further efficient approach in the management of this chronic skin disease. Interdisciplinary approaches in patient's education containing also psychological elements appear to be an attractive new approach for the treatment of atopic dermatitis.

Phototherapy is a further possibility of intervention in atopic dermatitis. This approach should, however, only be used in adolescents and adults in most cases due to safety reasons. The available evidence points to the fact that UVB radiation (both small and broad spectrum), UVA-1 radiation and balneo-phototherapy are efficient therapeutical options for atopic dermatitis.

The systemic treatment with the immunosuppressive substance cyclosporine A is efficient in the treatment of severe atopic dermatitis. Cyclosporine A is approved for the treatment of adult patients with this skin disease. The immunosuppressive substance azathioprine showed a high clinical efficacy in two controlled studies for severe atopic dermatitis in adults. The immunosuppressive substance mycophenolat-mofetil may be efficient as shown in open trial but controlled studies are still lacking.

Other anti-inflammatory substances like platelet activating factor antagonists, interferons (which may change the TH1-TH2 cytokine imbalance in atopic dermatitis), anti-interleukin-5 antibodies, thymus extracts or thymus peptides or immunoglobulines did not show any or only weak effects on the status of the skin in atopic dermatitis so that these substances do not offer therapeutical options for clinical practice.

There are still controversial results for the application of leucotriens antagonists in the treatment of atopic dermatitis: in some open studies a therapeutical efficacy was described which was, however, not reproducible in a newer controlled study.

The phosphodiesterase-4-inhibitor cipamphyllin was efficient in the treatment of atopic dermatitis in a controlled study but weaker than a topical class II (i.e. moderate strength) corticosteroide.

The HTA assessment further describes so-called complementary therapeutical approaches such as Chinese herbs, massage, bio resonance therapy, biofeedback, homeopathy which have either not properly been studied in controlled clinical trials or which have been shown to be of no value for the treatment of atopic dermatitis.

5.3.3 Discussion

The spectrum of therapeutical procedures has increased for atopic dermatitis but is still not sufficient. The spectrum of established substances is much smaller compared to psoriasis, another chronic and common inflammatory skin disease. There is need for the development new substances which can be applied topically and which are aimed to treat atopic dermatitis in early childhood. Another need for new developments can be found for the treatment of severe atopic dermatitis in adults.

5.4 Economic Assessment

5.4.1 Methods

To answer the research questions the transferability of results of international health economic evaluations to German conditions were examined. A systematic literature review of publications of international HTA agencies and health economic evaluations in electronic databases was performed.

5.4.2 Results

The scientific examination of economic questions of the treatment of atopic dermatitis started in the nineties, which was concerned with different economic questions. Altogether 95 publications with an economic purchase were found, there from six full health economic evaluations which did not cover the whole therapy spectrum of atopic dermatitis.

The transferability of the study results to the German health system is limited strongly by the fact that no study was aligned to a German Setting. All studies took place in the last five years. Conflicts of interests could be excluded only in two studies.

In the cost minimizing analysis the authors Green analyzed et al. different application frequencies of topic corticosteroids. The clinical studies did not show clear effectiveness differences of application one time daily versus two times daily. Apart from the drug prices the therapy costs of the corticosteroids depend on the product and its quality, the application frequency and quantity for each application. Whether expenditures for health could be saved, is questionable. The standard package sizes lead to the fact that many prescriptions are not used completely or spoiled, since the minimum durability time runs off. The choice of the most cost effective treatment option of topic corticosteroids depends less on application frequency, but rather on the drug price and more used or unused quantity of the standard packages, so even smallest improvements justify a more frequent application.

The authors Abramovits et al. analysed tacrolimus and pimecrolimus in direct comparison. The statement that the monotherapy tacrolimus is more cost effective than the monotherapy pimecrolimus is not clearly traceable due to different weaknesses of the health economic evaluation

The authors Ellis et al. analyzed the cost effectiveness of monotherapy tacrolimus versus high potency topical corticosteroids (HPTC). Also this health economic evaluation shows different weaknesses. According to the authors Ellis et al. the cost effectiveness was 9.08 USD per symptom-free day for the two weeks HPTC therapy, 6.80 USD for the four weeks HPTC therapy and 6.97 USD for tacrolimus. Also this result is only limited reliable.

The authors Garside et al. provided a cost-utility analysis for pimecrolimus and tacrolimus compared with topic corticosteroids in different hypothetical adult and paediatric cohorts. Mostly only the corticosteroids gained QALY (Quality adjusted life year). Thus pimecrolimus gained incremental cost-effectiveness below 30000 GBP per QALY only in mild to moderate atopic dermatitis in comparison to emollients. The incremental cost effectiveness of tacrolimus was below 30000 GBP in children (adults) with moderate or severe atopic dermatitis at the whole body (in the face). The reliability of these results is strongly limited, because the models do not illustrate the chronic nature of atopic dermatitis sufficiently.

The authors Salo et al. compared the cost effectiveness of the treatment severe insufficiently treated atopic dermatitis in adults with intermittent therapy ciclosporin versus UVA / UVB photo therapy. The authors concluded from their results showed comparable cost effectiveness from view of health care payer and from view of societal ciclosporine was more cost-effective. These results are mostly irrelevant for insufficiently treated patients, since only few alternatives are available for them.

5.5 Conclusions

The spectrum of therapeutical procedures has increased for atopic dermatitis but is still not sufficient. The spectrum of established substances is much smaller compared to psoriasis, another chronic and common inflammatory skin disease. There is need for the development new substances which can be applied topically and which are aimed to treat atopic dermatitis in early childhood. Another need for new developments can be found for the treatment of severe atopic dermatitis in adults.

Due to lack of health economic evaluations therapy decisions in the treatment of atopic dermatitis must take place on the basis of clinical decision criteria. The prescription of topic corticosteroids should prefer low priced drugs. Reliable statements about the cost effectiveness of the new calcineurin-inhibitors tacrolimus and pimecrolimus cannot be given up to now.

6 Hauptdokument

6.1 Einleitung

6.1.1 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 atopischen Dermatitis leidet. Je nach Lokalisation und Ausdehnung der atopischen Dermatitis (bis hin zur Erythrodermie) kann es sich jedoch um eine schwere Hauterkrankung handeln, die die Lebensqualität deutlich und langfristig mindert. Häufigere Komplikationen der atopischen Dermatitis stellen Infektionen wie disseminierte Impetiginisation durch *Staphylococcus aureus*, virale Infektionen oder Mykosen dar⁴⁶.

Ein signifikanter Anteil der Patienten (je nach Studie 50 bis 80 %) 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. Die Form, in der eine Assoziation mit spezifischem IgE gegen die genannten Allergene gefunden wird, wird „extrinsische“ Form genannt. Hiervon wird die „intrinsische“ Form abgegrenzt, bei der das klinische Bild identisch ausgeprägt sein kann, jedoch keine entsprechende Sensibilisierung nachzuweisen ist. Alternative Nomenklaturvorschläge verschiedener internationaler Fachgesellschaften haben sich für den deutschen Sprachraum noch nicht durchgesetzt und werden daher hier nicht verwendet.

Die Behandlung der atopischen Dermatitis und deren Komplikationen verlangt eine qualifizierte medizinische Betreuung. Die Hauterkrankung selbst und mit der atopischen Dermatitis 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.

Die Prävalenz der atopischen Dermatitis bis zum Schulanfang ist in den letzten Jahrzehnten deutlich gestiegen und liegt derzeit zwischen 8 bis 16 %. Der Inzidenzgipfel der Erkrankung befindet sich in den ersten beiden Lebensjahren.

6.1.2 Epidemiologie, Genetik und Pathogenese

Die Neurodermitis ist eine häufige Erkrankung des Kindesalters. Bis zur Einschulung leiden in Deutschland ca. 10 bis 12 % der Kinder zumindest zeitweilig unter einer Neurodermitis. 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 % 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 (weniger Infekte in der frühen Kindheit, höhere Allergenvielfalt im frühen Kindesalter) genannt werden. Epidemiologische Daten zur Neurodermitis im Erwachsenenalter liegen nicht im gleichen Umfang vor. Allerdings geht man heute davon aus, dass mindestens 30 % aller Kinder, die unter einer Neurodermitis leiden, zumindest zeitweilig auch im Erwachsenenalter Ekzeme entwickeln.

Die Ursache der atopischen Dermatitis ist bislang nicht bekannt. Sowohl die genetische Prädisposition als auch zahlreiche Auslösefaktoren spielen für die Erstmanifestation und das Auftreten der Erkrankungsschübe eine wichtige Rolle²¹². Für eine genetische Disposition der Neurodermitis gibt es zahlreiche Hinweise. So ist beispielsweise die Konkordanz von homozygoten Zwillingen mit 75 % deutlich erhöht gegenüber der bei heterozygoten Zwillingen (23 %). Das Risiko, dass ein Kind eine atopische Dermatitis, einen Heuschnupfen oder ein Asthma bronchiale entwickelt, ist am höchsten, wenn beide Elternteile unter der gleichen atopischen Erkrankung leiden (60 bis 80 %). Es wurden eine Reihe von Allotypen von Mediatoren der atopischen Entzündung beschrieben, die mit einem erhöhten Risiko für die atopische Dermatitis assoziiert sind. Diese sind auf unterschiedlichen Chromosomen lokalisiert und stimmen nicht mit den bislang beschriebenen Genlokalisationen für respiratorische atopische Erkrankungen überein. Derzeit ist davon auszugehen, dass verschiedene Gene auf mehreren

Chromosomen für die Veranlagung zur Entwicklung einer atopischen Dermatitis 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 (Abap)³⁰³) in manchen Fällen erfolgreich verhindert, verzögert oder abgeschwächt werden.

Die Bedeutung der Aktivierung von T-Zellen³⁶⁴, von IgE-Antikörper tragenden Langerhanszellen, Eosinophilen und Mastzellen sowie die Sekretion von gemischten Zytokinmustern in der Haut sowie die Aktivierung von B-Lymphozyten in lymphatischen Organen bei der extrinsischen Variante (IgE-Produktion) kann als gesichert gelten. Des Weiteren spielen auch andere pathogenetische Faktoren (delta-6-Desaturase-Mangel, erhöhte Phosphodiesteraseaktivität, Erniedrigung von cAMP (cyklisches Adenosinmonophosphat), Störungen von Keratinozytenfunktion(en), veränderte neuroimmunologische Kontrolle der Hautentzündung (Neurotransmitter / -peptide) sowie Barrierefunktionsstörungen der Haut infolge der Veränderungen u. a. des Ceramidgehalts in der Hornschicht eine Rolle.

Bei der intrinsischen Form, die weder klinisch noch histologisch von der extrinsischen Form abzugrenzen ist, liegt die Bedeutung von T-Zellen für die kutane Entzündungsreaktion nahe, ist jedoch noch nicht eindeutig belegt. Insbesondere Untersuchungen zur immunologischen Spezifität von Lymphozyten in läsionaler Haut stehen für die intrinsische Variante noch aus (Übersicht zur Pathogenese siehe Leung²¹²).

6.1.3 Erscheinungsbild, Verlauf und Komplikationen

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

Der Verlauf der atopischen Dermatitis 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. Insbesondere die in der frühen Kindheit erstmals manifeste atopische Dermatitis führt häufig zu einer Spontanheilung, allerdings leiden mindestens 30 % aller Menschen, die in der Kindheit eine Neurodermitis entwickelten, auch im Erwachsenenalter, zumindest zeitweilig unter dieser Hautkrankheit³⁶⁵.

Infektionen stellen häufige Komplikationen der atopischen Dermatitis dar. Hierzu gehören:

- Sekundärinfektion mit Bakterien (zumeist Staphylokokken): Es ist allerdings darauf hinzuweisen, dass ca. 90 % 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 Impetiginisation verbunden sein muss⁴⁶.
- Virale Infektionen: Eczema herpeticum (gedellte Bläschen, meist hohes Fieber und Lymphknotenschwellung), Dellwarzen (*Mollusca contagiosa*) sowie *Verrucae vulgares*.
- Mykotische Infektionen: Tinea (vor allem durch *Trichophyton rubrum*), *Pityrosporon ovale* (wahrscheinlich für die „Head-Neck-Shoulder“-Variante der atopischen Dermatitis von Bedeutung).

Todesfälle nach Eczema herpeticum sowie Septikämien sind bekannt.

An weiteren Komplikationen sind in seltenen Fällen Augenerkrankungen (Glaukom, Keratokonus, Netzhautablösung), Alopecia areata sowie Minderwuchs (u. a. durch Fehl- oder Mangelernährung) zu nennen. Die Neurodermitis kann selten mit einer gleichzeitig bestehenden Ichthyosis assoziiert sein.

Der vorliegende HTA-Bericht beschränkt sich, wie auch der NICE-HTA von Hoare et al.¹⁶⁰, auf die Behandlung der Neurodermitis selbst – Therapien der hier angesprochenen Komplikationen werden im Bericht nicht vertiefend dargestellt.

6.1.4 Diagnostik, Diagnosekriterien, Differenzialdiagnose und Objektivierung des Schweregrads

Die Anamnese (inkl. der atopischen Eigen- und Familienanamnese) und die Untersuchung des gesamten Hautorgans einschließlich deren exakten Dokumentation sind 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 (siehe oben) indiziert. Allerdings sind andere Ekzemerkrankungen histologisch nicht sicher abgrenzbar.

Gut definierte Diagnosekriterien für die atopische Dermatitis sind wichtig u. a. für wissenschaftliche Untersuchungen, hierzu gehören auch kontrollierte klinische Studien. Die von Hanifin und Rajka publizierten Diagnosekriterien¹⁴² haben sich im internationalen Schrifttum durchgesetzt. Sie haben jedoch den Nachteil, dass sie zunächst nicht validiert wurden und dass die Liste mit insgesamt 27 Kriterien sehr lang ist. Aufgrund verschiedener Untersuchungen weisen die Diagnosekriterien von Hanifin und Rajka eine diagnostische Sensitivität von fast 100 % auf. Ihre diagnostische Spezifität liegt jedoch nur bei 78 %, so dass die Kriterien nicht hinreichend geeignet sind, eine atopische Dermatitis von einer anderen entzündlichen Dermatose abzugrenzen. Eine englische Arbeitsgruppe entwickelte eigene Diagnosekriterien (ein Haupt- und fünf Nebenkriterien), die für verschiedene Patientenkollektive auch validiert wurden³⁷⁵. Für berufsdermatologische Fragestellungen haben Diepgen et al.⁷² so genannte Atopiehautdiatheseparameter validiert.

Die wichtigsten Differentialdiagnosen 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 differential diagnostisch abzugrenzen. Seltener Differentialdiagnosen stellen Syndrome bzw. Immundefekte dar, die mit ekzematösen Hautveränderungen einhergehen können, wie z. B. Netherton-Syndrom, Dubowitz-Syndrom, selektiver IgA-Mangel, Wiskott-Aldrich-Syndrom, Hyper-IgE-Syndrom, Mukoviszidose, Phenylketonurie und Defekte des Biotinstoffwechsels.

Atopische 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 atopischen Dermatitis verwechselt werden, so dass zur Abklärung die Diagnosesicherung durch entsprechend erfahrene Ärzte notwendig ist. Insbesondere ist eine Scabies sowie Tinea sicher auszuschließen.

Akuitätsparameter, die in wissenschaftlichen Untersuchungen eine Verbesserung oder Verschlechterung der atopischen Dermatitis unter bestimmten Interventionsmaßnahmen anzeigen, sind sowohl in vitro als auch in vivo etabliert. In vitro kommt den eosinophilen Sekretionsprodukten ECP (Eosinophile Cationische Protein) im Serum bzw. EPX (Eosinophile Protein X) im Urin eine besondere Bedeutung zu. Diese Parameter haben sich allerdings nur beim Vergleich von Kohorten bewährt und eignen sich nicht, um den Schweregrad der atopischen Dermatitis individuell festzulegen³⁶³. In vivo dienen Hautscores der Dokumentation der Akuität. Im europäischen Schrifttum hat sich hierfür insbesondere der SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis) durchgesetzt, in dem die Intensität der Hautveränderungen sowie deren flächenhaftes Ausmaß, daneben aber subjektive Parameter (Schlaflosigkeit und Juckreiz) miteinander abgeglichen werden³²³. Im amerikanischen Schrifttum hat sich der EASI (Eczema Area and Severity Index) durchgesetzt¹⁴³. Obwohl die Berechnung beider Schweregradscores auf ähnlichen Überlegungen beruhen, lassen sich die Werte leider 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 noch der gröbere, aber auch einfacher zu erhebende IGA (Investigators' Global Assessment) verwendet mit einer Skalierung von null bis maximal fünf Punkten. Im Anhang 7.6 Schweregradbeurteilungen der Neurodermitis werden die drei gebräuchlichen Schweregradscores im Detail dargestellt.

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

6.1.5 Therapiemanagement

Die Bedeutung allergischer Reaktionen bei der atopischen Dermatitis ist im Einzelfall genau zu überprüfen. So lassen sich bei der extrinsischen Variante Soforttyp-Sensibilisierungen gegenüber zahlreichen Umweltallergenen (wie z. B. Pollen, Tierhaare, Hausstaubmilben, Schimmelpilze und Nahrungsmittel) nachweisen. Hierfür stehen der Pricktest und Blutuntersuchungen (Nachweis spezifischer IgE-Antikörper mittels z. B. CAP-RAST, der Radio-Allergo-Sorbent-Test bzw. EAST, der Enzymo-Allergo-Sorbent-Test) zur Verfügung. Die klinische Relevanz der Sensibilisierungen muss im Einzelfall z. B. mittels Karenz und / oder Provokationstestungen individuell ermittelt werden. Die Sensibilisierung allein rechtfertigt keine Karenz- oder therapeutischen Maßnahmen.

Bei den Laboruntersuchungen ist zudem das Blutbild mit der Frage der Eosinophilie sowie der Nachweis des Gesamt-IgE sinnvoll, da es bei einem sehr hohen Gesamt-IgE zu unspezifischen positiven Reaktionen auf verschiedene Allergene kommen kann.

Die Epikutantestung mit klassischen Kontaktallergenen sollte bei Patienten mit atopischer Dermatitis und klinischen Hinweisen auf eine zusätzliche allergische Kontaktdermatitis nicht vernachlässigt werden. Beim so genannten Atopie-Patch-Test handelt es sich um einen Epikutantest mit Soforttyp-allergenen zur Beurteilung von dadurch ausgelösten Ekzemreaktionen. Er stellt derzeit kein Routineverfahren dar und muss bzgl. seiner klinischen Aussagekraft im Detail (d. h. in Bezug auf die diagnostische Sensitivität und Spezifität für definierte Allergene) evaluiert werden³⁵⁹⁻³⁶¹.

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.

Unspezifische Provokationsfaktoren sind:

- Irritation der Haut u. a. durch bestimmte Textilien (z. B. Wolle), Schwitzen, falsche Hautreinigung, bestimmte berufliche Tätigkeiten (feuchtes Milieu, stark verschmutzende Tätigkeiten) und Tabakrauch
- Psychischer Stress bzw. emotionale Faktoren
- Bakterielle und virale Infekte
- Ultraviolettes Licht (selten)
- Klimatische Faktoren wie extreme Kälte und/oder Trockenheit, Schwüle
- Hormonelle Faktoren (Schwangerschaft, Menstruation)

Spezifische Provokationsfaktoren sind:

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 Antigene (Staphylokokken, Pityrosporum ovale)

Therapie

Die Behandlung der atopischen Dermatitis 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 Basis- und Ekzemtherapie. Eine besondere Herausforderung stellt die Behandlung des oft quälenden Juckreizes dar.

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 atopischer Dermatitis zu empfehlen. Arbeiten im feuchten Milieu, starke Hautverschmutzungen, häufiges Händewaschen sowie der häufige Umgang mit hautreizenden Stoffen sollten vermieden werden. Ein konsequenter Hautschutz (z. B. Tragen von Handschuhen, Anwendung von Hautschutzpräparaten) ist häufig notwendig. Die Hautreinigung sollte z. B. mit Handwaschölen oder spezifischen Produkten für verschiedene Arten der Verunreinigung erfolgen. Zur

Klärung der Prognose bezüglich des Verbleibs am Arbeitsplatz kann ein tätigkeitsgeprüfter Hautschutzplan³¹⁰ erstellt werden.

Die Therapie der Neurodermitis erfolgt in Deutschland in der Regel ambulant. Im Vergleich zu Großbritannien, wo der NICE-HTA von Hoare et al.¹⁶⁰ verfasst wurde, steht in Deutschland eine größere Zahl von Spezialisten (Dermatologen, besonders geschulte Kinderärzte, Ärzte mit dem Zusatztitel 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. 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 stationäre Rehabilitation hat ihren festen Platz im Management der schweren, chronischen Neurodermitis.

Therapieprinzipien

Für die Behandlung der Patienten mit atopischer Dermatitis stehen eine Vielzahl von Arzneimitteln und Therapieverfahren zur Verfügung. 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 spezielle Therapie wird durch eine Basistherapie ergänzt. Für die antiinflammatorische und juckreizstillende symptomatische Behandlung können verschiedene Therapeutika individuell eingesetzt werden, die im HTA-Bericht einzeln besprochen werden.

Tabelle 1: Therapieoptionen bei Neurodermitis gibt eine Übersicht über die Therapieoptionen bei Neurodermitis.

Tabelle 1: Therapieoptionen bei Neurodermitis.

<p>Basistherapie (d. h. phasengerechte Auswahl der jeweiligen Vehikel)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wasser-in-Öl, Öl-in-Wasser Emulsionen bei trockener Haut • Harnstoffhaltige Emulsionen • Gegebenenfalls Ölbäder <p>Spezifische topische Wirkstoffe</p> <ul style="list-style-type: none"> • Polidocanol (gegen Juckreiz) • Synthetische Gerbstoffe (Tannin-artig; gegen Juckreiz, besonders in intertriginösen Arealen), zur Anwendung auch an Händen und Füßen • Antiseptika (z. B. Chlorhexidin, Triclosan) • Antibiotika (z. B. Fusidinsäure, Erythromycin) bei Zeichen der klinisch sichtbaren Impetiginisierung • Antimykotika (z. B. Imidazole-derivate) bei Hinweisen auf die immunpathogenetische Bedeutung von <i>Pityrosporum ovale</i> (insbesondere bei der „Head and Neck“-Variante) • Salicylsäure (für Hände und Füße) bei Hyperkeratosen <p>Antientzündliche Wirkstoffe</p> <ul style="list-style-type: none"> • Topische Kortikosteroide (Klasse I bis III); Klasse II meist ausreichend, Ausnahme: Palmoplantarekzeme. Cave: längere Anwendung im Gesicht und Genitalbereich! • Topische Calcineurin-Inhibitoren (z. B. Tacrolimus, Pimecrolimus) • Teerpräparate (nur bei chronischen Hautveränderungen, nicht bei Kindern) <p>Systemische Therapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antihistaminika (sedierend zur Nacht, nicht-sedierend tagsüber) • Kortikosteroide (bei großflächiger Ausprägung der atopischen Dermatitis; als Stoßtherapie über zwei bis vier Tage ohne schrittweise Reduktion der Dosis oder als zwei- bis vierwöchige Therapie mit schrittweiser Dosisreduktion) • Ciclosporin • Im Ausnahmefall bei schwerer atopischer Dermatitis und mangelnden Alternativen andere Immunsuppressiva (Azathioprin, Mycophenolatmofetil) • Leukotrienantagonisten <p>Photo- / Klimatherapie</p> <p>Psychosoziale / -somatische Betreuung</p> <p>Hierzu gehören (neben der seltener indizierten Einzel- oder Familienpsychotherapie) Entspannungsmethoden und Therapiegruppen. Auf die Bedeutung von Selbsthilfegruppen wird hingewiesen.</p>
--

6.2 Ökonomische Aspekte

6.2.1 Krankheitskosten

In der Literaturrecherche fanden sich zwölf Krankheitskostenanalysen, davon vier aus einem deutschen Setting. Die deutschen Studien mit Primärdatenerhebung dürften vorwiegend Patienten eingeschlossen haben, die an mittel- bis schwerer Neurodermitis litten. Somit waren Patienten mit leichter Neurodermitis in den deutschen Krankheitskostenstudien unterrepräsentiert. In der Studie Staab et al.³²¹ sind die Merkmale der rekrutierten Studienteilnehmer unklar, so dass diese nicht weiter betrachtet wird. Hohmann et al.¹⁶² schlossen nur ältere Patienten ab 14 Jahre ein. Lediglich die Studie der Autoren Rathjen et al.²⁷⁸ schloss Kinder ein, die populationsbezogen zahlenmäßig am stärksten von diesem Krankheitsbild betroffen sind. Die direkten medizinischen Behandlungskosten unterscheiden sich in diesen beiden Studien beträchtlich. Während Hohmann et al.¹⁶² durchschnittliche direkte medizinische Kosten in Höhe von 687 EURO pro Patient und Jahr ermittelten, waren es bei Rathjen et al. Kosten in Höhe von 1449 EURO. Ob eine Interpretation in der Art, dass Kinder mit Neurodermitis höhere direkte medizinische Kosten verursachen als Erwachsene, zulässig ist, kann ohne weitere Evidenz nicht beantwortet werden. Auch die privat von den Betroffenen bzw. Eltern gezahlten Aufwendungen sind bei den Kindern um ein mehrfaches höher als bei den Erwachsenen (Hohmann et al.¹⁶² 239 EURO versus Rathjen et al.²⁷⁸ 1128 EURO). In Bezug auf die indirekten Kosten weisen beide Studien Durchschnittswerte tendenziell in ähnlicher Höhe aus (Hohmann et al.¹⁶² 1541 EURO versus Rathjen et al. 1843 EURO). Der Autor Szucs³³³ kommt bei den indirekten Kosten zu einem erheblich niedrigeren Wert. Es lässt sich jedoch anführen, dass hier die Opportunitätskosten des Zeitbedarfs für Hautpflege und Behandlung inklusive Fahrtzeiten zum Arzt nicht berücksichtigt wurden. Generell lässt sich festhalten, dass die Ausgaben pro Patient für die Behandlung der Neurodermitis im Vergleich zu anderen Indikationen eher niedrig sind. In Kombination mit der hohen Prävalenz jedoch ist die Gesamtbelastung der Kostenträger hoch. Darüber hinaus tragen auch die betroffenen Patienten und Familien eine nicht unbeträchtliche zusätzliche private Kostenbelastung. Diese beiden Ergebnisse finden sich auch in internationalen Krankheitskostenanalysen. Eine Ergebnisübersicht dazu gibt Tabelle 2: Übersicht über Krankheitskostenanalysen zu Neurodermitis.

Tabelle 2: Übersicht über Krankheitskostenanalysen zu Neurodermitis.

Referenz	Land (Jahr)	Datenherkunft	Studienteilnehmer	Krankheits-schwere-grad	Kosten je Patient / Jahr	Nationale Gesamtkosten*)
Szucs ³³³	D (1989 bis 1994)	„Top-Down“-Ansatz			Direkte med. Private Indirekte	1035 Mio. EURO Keine Angaben 51,1 Mio. EURO
Hohmann ¹⁶²	D (1992)	Primärdaten (Fragebogen)	Patienten im Alter zwischen 14 und 55 Jahre	Vorwiegend schwer	Direkte med. 687 EURO Private 239 EURO Indirekte 1541 EURO	990 Mio. EURO 346 Mio. EURO 2231 Mio. EURO
Rathjen ²⁷⁸	D (keine Jahresangabe)	Primärdaten (Elternbefragung)	Rekrutierung in einer Kinderklinik	Mittelschwer bis schwer	Direkte med. 1449 EURO Private 1128 EURO Indirekte 1843 EURO	
Staab ³²¹	D (keine Jahresangabe)	Unklar	Unklar	Vorwiegend schwer	Direkte med. 538 EURO	
Verboom ³⁴⁸	NL (2000)	Sekundärdaten	Versicherungsnehmer	Vorwiegend leicht	Direkte med. 71 USD	

Fortsetzung Tabelle 2: Übersicht über Krankheitskostenanalysen zu Neurodermitis.

Referenz	Land (Jahr)	Datenherkunft	Studienteilnehmer	Krankheits-schwere-grad	Kosten je Patient / Jahr	Nationale Gesamtkosten
Su ³³¹	AUS	Primärdaten (Elternbefragung)	Rekrutierung in einer Kinderklinik, Alter: < 15 Jahre	37 % leicht, 42 % mittel, 21 % schwer	Direkte Indirekte	330 bis 1255 AUD 150 bis 1290 AUD
Jenner ¹⁷³	AUS (1999 / 2000)	Primärdaten (Fragebogen)	Patienten älter als 14 Jahre		Private	425 AUD
Herd ¹⁵⁵	UK	Primärdaten (Fragebogen)	Rekrutierung im NHS		Direkte med. Private Indirekte	97 GBP 153 GBP 43 Mio. GBP
Emerson ⁸⁸	UK (1995 / 1996)	Primärdaten (Elternbefragung)	Kinder 1 bis 5 Jahre alt, Rekrutierung im NHS		Direkte med. private indirekte	51 GBP 25 GBP 4 GBP
Lapidus ²⁰⁷	USA (1990)	„Top-Down“-Ansatz			Direkte med.	364 Mio. USD
Fivenson ¹⁰¹	USA (1997)	Primärdaten (Fragebogen)	Versicherungsnehmer, mittleres Alter: 17,2 Jahre		Direkte med. Private Indirekte	167 USD 147 USD 295 USD
Ellis ⁸⁴	USA (1997 / 1998)	Sekundärdaten	Versicherungsnehmer		Direkte med.	580 bis 1250 USD 0,9 bis 3,8 Mrd. USD

*) = Ergänzende Information Gesamtbevölkerung (2005): AUS = 20,4 Mio., D = 82,5 Mio., NL = 16,3 Mio., UK = 60,4 Mio., USA = 297,7 Mio.

AUD = Australische Dollar. AUS = Australien. D = Deutschland. GBP = Britische Pfund. NHS = National Health Service. NL = Niederlande. UK = United Kingdom. USA = Vereinigte Staaten von Amerika. USD = US-Dollar.

6.2.2 Verordnungen

Die medizinische Versorgung von Neurodermitispatienten wird vor allem durch niedergelassene Allgemeinmediziner, Kinderärzte sowie Hautärzte geleistet. Für Patienten mit schwerer Neurodermitis wird Versorgung in Hautkliniken angeboten. Topische Kortikosteroide werden in der Dermatologie neben der Behandlung der Neurodermitis auch bei zahlreichen anderen Hauterkrankungen eingesetzt, wie beispielsweise anderen juckenden Hauterkrankungen, Lichtdermatosen, Psoriasis usw., so dass sie eine zentrale Stellung in der Behandlung einnehmen. Dennoch wirken Kortikosteroide nicht kurativ, d. h. sie heilen Krankheiten nicht ursächlich, sondern unterdrücken lediglich die Symptome. Eine zu lange Anwendung oder die Wahl der falschen Wirkstärke kann unerwünschte Arzneimittelwirkungen als auch Krankheitswechsel hervorrufen.

Die verfügbaren Kortikosteroide werden nach ihren erwünschten entzündungshemmenden und unerwünschten atrophisierenden Wirkungen in mehrere Gruppen eingeteilt. Sie reichen von schwach wirkenden Kortikosteroiden wie beispielsweise Hydrokortison mit entsprechend geringem Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen bis hin zu den fluorierten Kortikosteroiden mit hoher Wirksamkeit. Da vergleichende klinische Studien zur Wirksamkeit topischer Kortikosteroide weitgehend fehlen, sollte diese Einteilung nur als grobe Richtlinie angesehen werden. Neuere Glukokortikosteroide wiesen nach bisheriger Kenntnis hinsichtlich ihres Nutzen-Risiko-Verhältnisses Vorteile vor den konventionellen Wirkstoffen auf. Eine neue Einteilung der Kortikosteroide spiegelt daher nur zwei Kategorien wieder: Kategorie 1 umfasst Glukokortikosteroide, deren Verhältnis von erwünschten und unerwünschten Arzneimittelwirkungen etwa ausgeglichen ist, wie z. B. Hydrokortison, Hydrokortison-

butyrat, Betamethasonvalerat und Clobetasolpropionat. In der Kategorie 2 finden sich Glukokortikosteroide, bei denen die erwünschten gegenüber den unerwünschten Arzneimittelwirkungen deutlich überwiegen, wie beispielsweise Prednicarbat, Methyprednisoloneacetonat und Mometasonfuroat (siehe hierzu die Leitlinie „Topische Dermatotherapie mit Glukokortikoiden – Therapeutischer Index“ der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG))²²¹. Grundsätzlich sollten stark bis sehr stark wirksame Glukokortikosteroide nur kurzfristig und kleinflächig angewendet werden. Mit Ausnahme besonderer Lokalisationen, wie z. B. Hände und Füße, eignen sich schwach wirksame Kortikosteroide für eine längerfristige und großflächige Anwendung.

Die topischen Kortikosteroide werden zu fast 90 % als Monopräparate verordnet. Tabelle 3: Verordnungsprofil in Deutschland. gibt einen Überblick über die Arzneiverordnungen der Jahre 2002 und 2003¹⁰⁵ sowie 2004¹⁰⁶. Als Maß für die verordnete Arzneimittelmenge wird die definierte Tagesdosis (defined daily dose, DDD) verwendet. Bei topisch anzuwendenden Wirkstoffen gibt es häufig keine genauen Dosierungsempfehlungen des Herstellers. In Tabelle 3: Verordnungsprofil in Deutschland wird bei topischen Dermatika eine Standardfläche von 100 cm² zugrunde gelegt, für die üblicherweise als Einzeldosis 1 g Creme oder Salbe benötigt wird¹⁵. Ausgehend von ca. 1,8 m² Hautoberfläche bei einem Erwachsenen (70 kg, 1,75 cm groß), ließe sich mit dieser Einzeldosis lediglich 0,6 % der Hautoberfläche behandeln.

Die Verordnung von Dermatika hat 2004 im Vergleich zu den Vorjahren deutlicher abgenommen. Besonders davon betroffen waren unter anderem wirkstofffreie Dermatika sowie Hautschutz- und Pflegemittel. Neben dem bereits langjährigem Trend zu eher restriktivem Ordnungsverhalten sind gemäß des Autors Fricke¹⁰⁶ für die 2004 beobachteten Veränderungen insbesondere die Auswirkungen des Gesetzes zur Modernisierung der gesetzlichen Krankenversicherung verantwortlich zu machen.

Die Tagestherapiekosten der Hautschutz- und Pflegemittel liegen deutlich unter dem Niveau der Tagestherapiekosten der Kortikosteroide (siehe Tabelle 3: Verordnungsprofil in Deutschland), wenngleich das Niveau beider Gruppen insgesamt gesehen relativ niedrig ist. Die Tagestherapiekosten der Calcineurininhibitoren liegen deutlich über dem der übrigen topischen Therapeutika. Die durchschnittlichen Tagestherapiekosten der topischen Kortikosteroide differieren, wobei die Kortikosteroide der Kategorie 2, gewichtet entsprechend dem Marktanteil, günstiger ausfallen als die übrigen (siehe Tabelle 4: Tagestherapiekosten topischer Kortikosteroide).

Tabelle 3: Verordnungsprofil in Deutschland.

Präparat	Wirkstoff	DDD in Mio.			DDD-Kosten in EURO		
		2002	2003	2004	2002	2003	2004
Lokaltherapie							
Kortikosteroide (nur Monopräparate)							
Schwach wirksam							
Hydrogalen	Hydrocortison	3,4	3,4	3,3	0,36	0,36	0,68
Hydro-Wolf	Hydrocortison	1,7	1,7	1,1	0,52	0,54	1,14
Hydrocutan	Hydrocortisonacetat	0,5	0,7	0,8	0,50	0,48	0,89
Sovental HC	Hydrocortisonacetat	0,8	0,9	0,5	0,63	0,63	0,64
Fenistil Hydrocort	Hydrocortisonacetat	0,3	0,3	0,2	0,62	0,62	0,66
Munitren H / 0,5 %	Hydrocortison	0,2	0,2	0,1	0,70	0,69	2,16
Linola-H N	Prednisolon	6,3	6,1	5,3	0,59	0,58	0,81
Prednisolon LAW	Prednisolon	3,4	3,1	2,5	0,26	0,26	0,41
Lygal Kopftinktur N	Prednisolon	0,6	0,6	0,5	0,84	0,84	1,22
Dexamethason	Dexamethason	2,1	1,9	1,5	0,36	0,36	0,46
Dexa Loscon mono	Dexamethason	1,4	1,3	1,0	0,98	0,98	1,04

Fortsetzung Tabelle 3: Verordnungsprofil in Deutschland.

Präparat	Wirkstoff	DDD in Mio.			DDD		Kosten in	EURO
		2002	2003	2004	2002	2003	2004	
Lokaltherapie								
Kortikosteroide								
(nur Monopräparate)								
Mittelstark wirksam								
Triamgalen	Triamcinolonacetonid	7,8	8,5	7,9	0,40	0,40	0,68	
Triam Salbe / Creme Lichtenstein	Triamcinolonacetonid	5,8	6,1	5,0	0,34	0,34	0,80	
Kortikoid-ratiopharm / F	Triamcinolonacetonid	3,8	3,9	3,0	0,46	0,46	0,91	
Volon A / Volonimat	Triamcinolonacetonid	1,4	1,5	1,2	0,67	0,72	1,23	
Triam-Wolff	Triamcinolonacetonid	1,4	1,2	0,7	0,51	0,56	1,12	
Alfason	Hydrocortisonbutyrat	6,2	6,1	5,5	0,87	0,36	1,01	
Laticort	Hydrocortisonbutyrat		0,5	2,6		0,39	0,54	
Pandel	Hydrocortisonbutyrat	0,6	0,5	0,4	1,01	1,01	1,65	
Dermatop	Prednicarbat	37,5	37,5	34,0	0,36	0,36	0,50	
Advantan	Methylprednisolon-aceponat	19,4	18,3	17,2	0,39	0,39	0,58	
Kaban / Kabanimat	Clocortolonpivalat	7,5	7,2	5,6	0,32	0,32	0,45	
Prednitop	Prednicarbat			2,8			0,46	
Cerson	Flumetason	2,2	2,1	1,6	0,35	0,35	0,44	
Decoderm Creme	Flupredniden	0,7	0,7	1,3	0,76	0,76	0,51	
Stark und sehr stark wirksam								
Betagen	Betamethason	12,4	13,3	12,9	0,43	0,43	0,67	
Betnesol-V	Betamethason	5,8	5,5	4,6	0,77	0,78	0,84	
Soderm	Betamethason	4,5	5,0	4,4	0,44	0,45	0,75	
Beta Creme / Salbe Lichtenstein	Betamethason	4,2	4,7	4,0	0,29	0,31	0,62	
Diprosone Creme	Betamethason	1,5	1,5	1,3	0,59	0,59	0,63	
Diprosis	Betamethason	1,6	1,6	1,2	0,60	0,60	0,65	
Beta Creme / Salbe KSK	Betamethason	1,1	1,2	1,2	0,31	0,31	0,61	
Deflatop	Betamethason			1,1			0,58	
Bemon	Betamethason	0,9	1,2	0,9	0,35	0,35	0,65	
Celestan-V	Betamethason	1,3	1,1	0,6	0,78	0,78	0,84	
Cordes Beta	Betamethason	0,8	0,7	0,5	0,72	0,71	0,91	
Beta-Wolff	Betamethason	0,6	0,7	0,4	0,51	0,56	1,05	
Jellin / Jellisoft	Fluocinolonacetonid	5,4	5,0	3,8	0,53	0,52	0,67	
Flucinar	Fluocinolonacetonid		1,0	0,8		0,42	0,55	
Ecural	Mometason	27,7	28,3	25,9	0,43	0,43	0,51	
Ultralan Creme	Fluocortolon	8,7	8,1	5,5	0,40	0,40	0,43	
Amciderm	Amcinonid	4,1	3,5	3,0	0,61	0,61	0,71	
Topisolon Salbe	Desoximetason	3,1	2,9	2,3	0,62	0,62	0,73	
Topsym / -F	Flucinonid	1,1	1,1	0,8	0,62	0,62	0,76	
Nerisona	Diflucortolon	1,5	1,5	0,8	0,41	0,41	0,77	
Dermoxin / Dermoxinale	Clobetasol	9,8	9,6	8,1	0,43	0,44	0,53	
Karison	Clobetasol	8,4	9,0	7,6	0,43	0,39	0,51	
Clobegalen	Clobetasol	2,8	3,0	4,6	0,31	0,31	0,43	
Summe Kortikosteroide		222,3	223,8	201,9	0,45	0,43	0,61	
Calcineurininhibitoren								
Elidel	Pimecrolimus		2,8	4,0		3,32	3,02	
Protopic	Tacrolimus	1,4	2,1	2,7	3,39	3,41	3,14	
Douglan	Pimecrolimus		0,6	0,6		3,04	3,04	
Summe Calcineurininhibitoren		1,4	5,5	7,3	3,39	3,32	3,07	

Fortsetzung Tabelle 3: Verordnungsprofil in Deutschland

Präparat	Wirkstoff	DDD in Mio.			Kosten in :EURO		
		2002	2003	2004	2002	2003	2004
Lokalthherapie							
Kortikosteroide (nur Monopräparate)							
Verschiedene							
Parfenac	Bufexamac	5,2	4,0	1,8	0,38	0,38	0,37
Windol	Bufexamac	1,6	1,4	0,8	0,37	0,37	0,37
Duradermal	Bufexamac	2,2	1,9	0,7	0,34	0,34	0,35
Bufexamac-ratiopharm / -Fett	Bufexamac	1,8	1,6	0,6	0,36	0,36	0,37
Jomax	Bufexamac	0,9	0,7	0,3	0,39	0,38	0,38
Tannosynt	Gerbstoffe	29,5	29,8	20,9	0,17	0,17	0,14
Tannolact	Gerbstoffe	10,7	10,0	4,3	0,40	0,39	0,29
Delagil	Gerbstoffe	0,8	0,7	0,2	0,75	0,75	0,85
Anaesthesulf	Polidocanol	12,6	13,1	9,6	0,25	0,25	0,25
Optiderm / -F	Polidocanol, Harnstoff	16,0	18,8	4,0	0,32	0,31	0,30
Tarmed	Steinkohleteer			3,8			0,14
Berniter	Steinkohleteer	6,3	5,0	3,1	0,18	0,20	0,22
Ichtholan / -T	Ammoniumbituminosulfonat	11,7	10,3	2,0	0,13	0,13	0,14
Halicar	Cardiospermum	2,1	1,7	0,6	0,47	0,48	0,51
Anaesthesin Creme	Benzocain	1,2	1,3	0,6	0,63	0,62	0,41
Linola / -Fett	Grundlage	25,0	22,4	9,6	0,43	0,46	0,49
Linola-Fett-N Ölbad	Grundlage	2,4	2,0	2,0	0,25	0,27	0,27
Dermatop Basis	Grundlage	5,0	3,2	0,9	0,25	0,26	0,26
Asche Basis	Grundlage	5,7	4,0	0,9	0,19	0,19	0,23
Basodexan	Harnstoff	7,2	6,9	1,4	0,25	0,25	0,25
Linola Gamma	Nachtkerzensamenöl	3,3	2,4	1,3	0,38	0,40	0,41
Summe verschiedene		154,0	152,2	84,0	0,28	0,27	0,22

DDD = Defined Daily Dose, definierte Tagesdosis.

*) Die Berechnungsgrundlage 100 cm² je DDD ist nur bei topischer Applikation anwendbar und gilt beispielsweise nicht für Shampoos, Bäder u. ä.

Anmerkung zu fehlenden Jahresangaben: Präparat ist entweder nicht unter den 3000 führenden Arzneimitteln oder noch nicht eingeführt.

Tabelle 4: Tagestherapiekosten topischer Kortikosteroide.

Therapeutischer Index	2002	2003	2004	2002	2003	2004
Kortikosteroide der Kategorie 1	81,0	84,4	75,6	0,45	0,81	0,68
Kortikosteroide der Kategorie 2	91,4	91,2	88,4	0,43	0,39	0,56
Übrige Kortikosteroide	49,9	48,2	37,9	0,48	0,48	0,62
Summe	222,3	223,8	201,9	0,45	0,57	0,61

6.3 Fragestellung

Der HTA-Bericht konzentriert sich auf die Beantwortung der Fragestellung, welche Therapien der Neurodermitis effektiv und kosteneffektiv sind. Gleichzeitig stellt der HTA-Bericht eine Überarbeitung des englischsprachigen Berichts von Hoare et al.¹⁶⁰ dar. Die zwischen 1999 und Juni 2004 neu erschienene Literatur wird hinsichtlich der medizinischen Effektivität und der Kosteneffektivität mit Relevanz für Deutschland systematisch bewertet. Ausgewählte Literatur nach 2004 wurde ebenfalls in den Bericht aufgenommen. Spezielle Indikationsstellungen werden nicht explizit bewertet.

6.4 Medizinische Bewertung

6.4.1 Methodik

Die Gliederung und Suchstrategie der Therapieverfahren der Neurodermitisstudien lehnt sich eng an die des HTA-Berichts¹⁶⁰ des englischen National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) an.

Die Autoren beschränkten sich in medizinischen Teil des HTA-Berichts¹⁶⁰ auf randomisierte, kontrollierte klinische Studien, bei denen ein Therapieverfahren mit mindestens einem anderen

Therapieverfahren beim Menschen verglichen werden musste. Weiterhin wurden ausschließlich prospektive Studien in die Auswertung aufgenommen. Im hier vorliegenden Bericht, der auf den NICE-HTA von Hoare et al.¹⁶⁰ aufbaut, wurden nur ausnahmsweise und unter ausdrücklicher Kenntlichmachung auch Literaturstellen aufgenommen, die in Anlehnung an kontrollierte Studien weitergehende Aspekte (wie etwa Nebenwirkungen von therapeutischen Verfahren) gezielt untersuchten. Dieser Bericht bildet somit – wie auch der NICE-HTA von Hoare et al.¹⁶⁰ – nicht die gesamte klinische Realität zum Thema Neurodermitis ab, die sowohl auf Erkenntnissen kontrollierter Studien als auch auf Erfahrungswissen beruht, das aus historischen Gründen nicht durch kontrollierte klinische Studien abgesichert wurde und - nicht zuletzt aus Kostengründen - wahrscheinlich auch in absehbarer Zukunft nicht durch derartige Studien abgesichert werden wird.

Eine Altersbeschränkung von Studienteilnehmern bestand weder im Vorläufer- noch im aktuellen HTA-Bericht. Das heißt, es wurden sowohl Studien mit Säuglingen, Kleinkindern, Kindern als auch mit Jugendlichen und Erwachsenen berücksichtigt. Die elektronische Datenbankrecherche, auf deren Basis der hier vorliegende Bericht verfasst wurde, ist im Anhang ausführlich dargestellt. Die identifizierte Literatur wurde von zwei unabhängigen Personen ausgewertet.

Aus der Literaturrecherche, die mit Hilfe der Software Referenzmanager, Version 10, bearbeitet wurde, wurden Publikationen zu den im folgenden Ergebnissen angegebenen Therapieverfahren gezielt identifiziert. Darüber hinaus wurden alle 258 Literaturtreffer zur Neurodermitis nochmals einzeln durchgeschaut, um wirklich alle randomisierten kontrollierten Studien zu Therapieverfahren zu erfassen. Ferner wurde im März 2005 für 2004 und 2005 sowie im März 2006 für 2005 und 2006 eine ergänzende Suche zur atopischen Dermatitis in der öffentlich zugänglichen Datenbank MEDLINE mit den Stichworten „klinische Studie“ und „Untersuchung am Menschen“ durchgeführt. Die wenigen hierdurch erfassten Studien wurden den Kapiteln ergänzend zugeordnet. Die identifizierte Literatur wurde von zwei unabhängigen Personen ausgewertet.

Der HTA-Bericht von Hoare et al.¹⁶⁰ enthält auch einen Abschnitt zum Thema Prävention der Neurodermitis. Da zu diesem Thema eine aktuelle Leitlinie der Evidenzklasse S3 des deutschen Aktionsbündnisses für Allergieprävention (Abap) erschienen ist³⁰³, wurde hier auf eine Aktualisierung dieses Aspekts verzichtet.

6.4.2 Ergebnisse

6.4.2.1 Topische Kortikosteroide

Für die Behandlung akuter, subakuter und chronischer ekzematöser Areale stehen seit 50 Jahren topische Steroide zu Verfügung, die in Europa hinsichtlich ihrer Wirkungsstärke in vier (in amerikanischen Schriften in sieben) Klassen eingeteilt werden. Kortikosteroide 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 dar²⁴². Durch eine lokale Steroidtherapie wie auch durch Therapie mit Tacrolimus kann die Kolonisierung des Integuments mit *Staphylococcus aureus*, der bei Patienten mit einer atopischen Dermatitis regelmäßig nachweisbar ist und dessen Kolonisationsdichte mit der Schwere des Ekzems korreliert, paradoxerweise in hohem Maß reduziert werden.

Praktische klinische Gesichtspunkte

Bei Eltern von erkrankten Kindern ist häufig eine Kortisonphobie und daraus resultierend eine Non-Compliance zu beobachten, der häufig eine unbegründete Angst vor schweren systemischen oder lokalen Nebenwirkungen zugrunde liegt. Die lokal anwendbaren Steroide konnten jedoch im Laufe der Jahre in ihrem Nebenwirkungsprofil so weit optimiert werden, dass bei adäquater Anwendung neuerer Wirkstoffe die klassischen Nebenwirkungen, wie z. B. Hautatrophie und Striae, kaum noch zu befürchten sind. Allerdings sollte jeder Patient darüber aufgeklärt werden, dass potentere topische Steroide aufgrund der verstärkten Resorption nicht-intertriginös, im Genital- oder bei Kleinkindern im Windelbereich angewendet werden sollten. Die Indikation für stark und sehr stark wirksame Steroide liegt in der kurzfristigen Behandlung ausgeprägter akuter oder lichenifizierter Ekzemmorphen oder exazerbierter Hand- und Fußekzeme. Hier kann durch Okklusionsbehandlung eine zusätzliche Steigerung der Wirksamkeit erzielt werden.

Unter lokaler Steroidtherapie kann bei einer Untergruppe von Patienten beobachtet werden, dass der gewünschte Therapieerfolg trotz konsequenter Anwendung ausbleibt: In einer kürzlich publizierten retrospektiven multizentrischen Studie wurden 1271 Patienten, die Säuglinge, Kleinkinder, Kinder,

Jugendliche und Erwachsene umfassten, hinsichtlich der verwendeten Steroiddosis und der Nebenwirkungen untersucht¹¹¹. Die meisten Patienten zeigten nach sechs Monaten konventioneller topischer Steroidtherapie einen gebesserten Hautzustand, während bei 19 % der Jugendlichen und Erwachsenen weiterhin eine schwere atopische Dermatitis oder sogar eine Exazerbation zu beobachten war. Non-Responder (Patienten, die nicht auf eine bestimmte Therapie ansprechen) hatten retrospektiv im Vergleich zur gebesserten Gruppe sogar mehr topische Steroide verwendet. Demzufolge gibt es eine Untergruppe von Patienten, die auf eine lokale Steroidtherapie nicht anspricht und prinzipiell mit anderen Therapieverfahren behandelt werden müsste. Die Untergruppe ist von Patienten abzugrenzen, bei denen Steroide nach längerer Anwendung nicht mehr wirken (so genannte Tachyphylaxie), aber nach einer Behandlungspause erneut wirksam sind.

Die Hauptnebenwirkungen bei topischer Steroidanwendung sind:

1. Verbreitung einer Pilzinfektion
2. Irreversible Striae distensae
3. Erweiterungen der kleinen Blutgefäße (Teleangiektasien)
4. Periorale Dermatitis (siehe unten) oder steroidinduzierte Rosazea
5. Verschlechterung einer Akne vulgaris
6. Milder Verlust der Pigmentierung

Ein besonderer Problembereich bei der Therapie mit topischen Steroiden ist das Gesicht, wo nach längerer Anwendung insbesondere die Entwicklung einer perioralen Dermatitis oder steroidinduzierten Rosazea zu befürchten ist. Weiterhin führen hier Verdünnungen der ohnehin dünneren Haut schneller als an anderen Körperstellen zu möglicherweise bleibenden Veränderungen (Teleangiektasien). Für längere Behandlungsperioden sind daher andere Therapieformen vorzuziehen.

Weiterhin ist im Gesicht sowie in den Beugen wegen der dünneren Haut neben der schnelleren Hautverdünnung von einer erhöhten Resorption auszugehen. Potentere Steroide (Klasse III, IV) sollte hier generell nicht angewendet werden.

Kinder, insbesondere Säuglinge, sind anfälliger in Bezug auf Nebenwirkungen. Potentere Steroide (Klasse III, IV) sind in dieser Altersgruppe kontraindiziert.

Systemische Nebenwirkungen sind selten und können über die Hemmung der Hypophysen-Nebennieren-Achse zur einer Wachstumshemmung bei Kindern führen sowie - bei allen Altersgruppen – zum Cushingssyndrom.

Europäische Leitlinien (Guidelines from the British Association of Dermatologists²⁶⁸) empfehlen, dass topische Kortikosteroide über zehn bis 14 Tage bei akutem Ekzem aufgetragen werden sollten, gefolgt von einer Intervalltherapie mit Pflegecreme. Das britische National Prescribing Centre empfiehlt dagegen, dass topische Kortikosteroide in kurzen Intervallen über drei bis sieben Tage verwendet werden sollten, um Schübe der Erkrankung zu behandeln²³⁹. Die zitierte europäische Leitlinie über Art, Dauer und Anwendung topischer Steroide und ihr Gegensatz zum Vorgehen des Britischen National Prescribing Centre zeigt, dass auch offizielle und für eine nationale Versorgung regelhafte Feststellungen widersprüchlich sein können.

In einer sehr weitreichenden Leitlinie der EMEA⁹⁴ wird für die Zulassung von Externa mit bekannten Wirkstoffen für die Feststellung gleicher Wirksamkeit nicht nur das gleiche Arzneimittel, sondern auch die vergleichbare Grundlage sowie eine vergleichbare Bioverfügbarkeit gefordert. Diese wünschenswerten Voraussetzungen sind in der Realität bislang kaum erfüllbar gewesen.

NICE-HTA¹⁶⁰

Der Hauptteil der klinischen Studien zu topischer Steroidanwendung bei atopischer Dermatitis wurde im Berichtszeitraum bis 2000 dargestellt, während nach 2000 lediglich ergänzende Studien zu Einzelaspekten folgten. Aufgrund dieser Tatsache und der Tatsache, dass topische Steroide mittlerweile als Goldstandard in der symptomatischen Therapie angesehen werden, an der neue Therapieverfahren gemessen werden sollten, ist die Zusammenfassung des HTA-Berichts von Hoare et al.¹⁶⁰ für die topischen Steroide ausführlicher als für die anderen Therapieverfahren dargestellt.

Es wurden bis 1999 insgesamt 148 RCT gefunden. Hiervon wurden 65 RCT von der Auswertung ausgeschlossen, vor allem weil die Patienten nicht eindeutig charakterisiert waren oder weil in die

Endauswertung verschiedene inflammatorische Dermatosen eingingen. Die verbleibenden 83 RCT wurden aufgrund der unterschiedlichen Fragestellungen in fünf Gruppen eingeteilt:

Vergleich topische Steroide zu Placebo

Die Qualität dieser Studien, die zwischen 1960 und 1980 durchgeführt wurden, war nach Einschätzung der Autoren des HTA-Berichts von 2000¹⁶⁰ in der Regel mangelhaft. Zwar weisen einige Studien auf einen deutlichen Therapieeffekt hin, jedoch wurden diese methodisch nicht sauber dargestellt. Fast alle Studien beschränkten sich auf einen Therapiezeitraum von unter einem Monat. Besonders hervorzuheben ist, dass die Autoren keinen einzigen RCT zur Wirksamkeit von Betamethason-17-Valerat gegenüber Placebo fanden, das später als topisches Standardsteroid in vergleichenden Studien bei der Untersuchung von Weiterentwicklungen verwendet wurde (und wird).

Topische Steroide versus andere topische Steroide

Die Gruppe dieser RCT ist die größte (n = 40) und leider auch häufig von mangelnder Qualität. Häufig werden 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 Steroiden (Betamethason-17-Valerat) eine einmalige Behandlung mit dem neuen einer gar nicht notwendigen zweimaligen Behandlung mit dem älteren Steroid gegenüber gestellt wurde. Die Autoren kommen zu dem Fazit, dass es aufgrund der Studienlage schwer ist, Empfehlungen zum besten topischen Steroid abzugeben.

Topische Steroide versus andere topische Präparationen

Vier RCT wurden hier ausgewertet. Vergleichsstudien zwischen Teer und Hydrokortison sind nach Ansicht der Autoren nicht interpretierbar, da kein Placeboarm mitgeführt wurde. Auch schien die Verblindung von Teer problematisch. Lediglich eine Studie, in der ein Nutzen von Hydrokortison bei fehlenden Effekten von Hamamelis gegenüber Placebo gezeigt wurde, war qualitativ gut und verwertbar.

Topische Steroide versus topische Steroide mit antibiotischem Zusatz

Eine Reihe von Vergleichsstudien (RCT), in denen unterschiedliche antiseptische Zusätze miteinander verglichen wurden, ist nach Meinung der Autoren nicht aussagekräftig. Sie fanden lediglich drei RCT, in denen jeweils ein Steroid ohne antibiotischen Zusatz mit dem gleichen Steroid mit antibiotischem Zusatz miteinander verglichen wurde:

- Betamethason-17-Valerat versus Betamethason-17-Valerat plus Fusidinsäure
- Hydrokortison versus Hydrokortison plus Fusidinsäure
- Betamethason-17-Valerat versus Betamethason-17-Valerat plus Gentamycin

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

Verschiedene Zubereitungen des gleichen topischen Steroids

Die Autoren kommen zu dem Fazit, dass es nach ihrer Einschätzung einige Evidenz (some evidence) gibt, dass Vehikel den Effekt des Steroids beeinflussen können. Auch können kosmetische Aspekte zu einer letztlich besseren Wirkung des Steroids (Anmerkung der Autoren: durch verbesserte Compliance) führen.

Einmal tägliche versus zweimal tägliche Anwendung desselben topischen Steroids

Drei RCT konnten hierzu verwertet werden. In keiner der drei Studien erwies sich eine zweimal tägliche Anwendung als effektiver als eine einmal tägliche Anwendung des topischen Steroids. Lediglich in einer Studie ergab die ärztliche Einschätzung (abweichend von der Patienteneinschätzung), dass eine zweimalige Behandlung zur höherem therapeutischen Effekt führt.

Fazit

Es gibt keine klare RCT-Evidenz, die die zweimalige gegenüber der einmaligen Verwendung von topischen Steroiden vorteilhaft erscheinen lässt.

Vorbeugung von Schüben

In einer Studie wurde die intermittierende Steroidbehandlung zur Verhinderung von Rückfällen (relapses) untersucht. Die Autoren heben den innovativen Ansatz hervor, monieren jedoch, dass eine Untergruppe des ursprünglichen Kollektivs ausgewertet wurde und dass es schwierig ist, aus den

Angaben der Studie zu unterscheiden, ob durch die intermittierende Gabe Rückfälle von Ekzemen an zuvor behandelten Stellen oder das Neuauftreten von Ekzemen verhindert wurde.

Nebenwirkungen von topischen Steroiden

Die Autoren betonen, dass RCT nicht die optimalen Studien darstellen, um Nebenwirkungen zu erfassen. In den unten dargestellten Studien wurde die Hautverdünnung nach vier Monaten intermittierender Therapie mit einem potenten Steroid untersucht und kein Effekt gefunden. Vier RCT an Gesunden zeigten dagegen eine Hautverdünnung nach sechs Wochen, die innerhalb von vier Wochen reversibel war.

Des Weiteren wurden aufgrund der Datenlage noch folgende Schlussfolgerungen gezogen:

- Es gibt keine RCT-Evidenz, 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 RCT-Evidenz, die Vor- oder Nachteile einer kurzen Anwendung von starken topischen Steroiden gegenüber einer längeren Anwendung von schwachen Steroiden vergleicht.

Entwicklungen nach 1999

In der Literaturrecherche wurden neun RCT gefunden, die in Tabelle 22: Eingeschlossene medizinische Literatur (siehe Anhang) aufgeführt sind. In zwei Studien wurde gezeigt, dass bei Kindern und Erwachsenen das Risiko eines Rezidivs nach wirksamer Behandlung signifikant durch eine mehrwöchige intermittierende Behandlung mit dem stärker wirksamen topischen Steroid Fluticasonpropionat gesenkt werden kann^{28, 140}.

In einer weiteren Studie wurde gezeigt, dass bei leicht bis mäßig ausgeprägter Neurodermitis eine kurze Behandlung mit einem stark wirksamen Steroid allein so effektiv ist, wie die initiale Anwendung dieses starken Steroids mit anschließender Behandlung mit einem schwachen Steroid, um eine milde bis mäßige Neurodermitis bei Kindern zu kontrollieren³³⁸. Weitere RCT wurden zur Wirksamkeit verschiedener topischer Steroide publiziert^{198, 267}.

Die Galenik spielt bei topischer Anwendung generell eine große Rolle. Vier seit 2000 publizierte Arbeiten sind dieser Thematik zuzuordnen^{57, 259, 262, 308}, wobei die Arbeiten von Pei et al.²⁶² und von Schopp et al.³⁰⁸ die Praktikabilität und Wirksamkeit von feuchten Umschlägen in Kombination mit topischen Steroiden untersuchten, während Cato et al.⁵⁷ dem topischen Kortikosteroid Triamcinolon-acetonid einen Penetrationsverstärker (Laurocapram = 1-dodecylazacycloheptan-2-one) zusetzten.

Der Effekt von feuchten Umschlägen, bei denen das topische Kortikosteroid Prednicarbat im Einsatz war, 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.³⁰⁸ ein zusätzlicher therapeutischer Effekt von fett-feuchten Umschlägen¹⁰³.

In Tabelle 22: Eingeschlossene medizinische Literatur wurde eine offene Studie aufgenommen, die sich mit dem wichtigen Thema der Sicherheitsaspekte bei der Anwendung von topischen Steroiden befasst und die Schlussfolgerung enthält, dass das stärker wirksame topische Steroid Fluticasonpropionat sicher in der Behandlung der schweren Neurodermitis bis zu vier Wochen bei Kindern ab drei Monaten ist¹⁰⁷.

Darüber hinaus wurde zur wichtigen Frage der einmaligen versus zweimaligen Anwendung von Steroiden ein Positionspapier des englischen NICE von 2004²³⁸ in die Überlegungen mit einbezogen.

Die Position basiert auf der Auswertung von acht RCT (mit mittelpotenten oder potenten Steroiden), die im November 2003 zusammengefasst und im Internet publiziert wurden¹²⁶. Die Autoren kommen zu folgender Einschätzung²³⁸:

- Insgesamt wurden in den untersuchten Wirkstärken keine deutlichen Unterschiede im Therapieeffekt bei einmaliger versus häufigerer, täglicher topischer Anwendung von Steroiden identifiziert. Allerdings ist die methodische Qualität der meisten Studien unzureichend. Eine Anwendungsfrequenz von mehr als zweimal täglich ist aufgrund der Datenlage jedoch eindeutig abzulehnen.

- In Bezug auf die Frage, ob eine einmal tägliche versus zweimal tägliche Anwendung von topischen Steroiden besser ist, wird derzeit folgendes pragmatisches Vorgehen empfohlen: Bei initialer einmaliger Anwendung des Steroids pro Tag ist bei unzureichendem Ansprechen entweder die Frequenz auf zweimal pro Tag zu steigern oder ein stärker wirksames Steroid zu wählen. Bei Behandlung eines Schubes durch täglich zweimalige topische Anwendung eines topischen Steroids ist dagegen die Frequenz auf einmal täglich zu reduzieren, wenn sich der Zustand zu bessern beginnt.

Studienbedarf zur Frage der täglichen Anwendungsfrequenz besteht nach Ansicht der englischen Expertenkommission in Bezug auf folgende Fragen:

- Langzeiteffekte nach Monaten in Bezug auf Effektivität, Lebensqualität, aber auch auf Nebenwirkungen, wie beispielsweise Atrophie.
- Untersuchung älterer und schwächerer Steroide (in den acht RCT wurden vier Studien mit den neueren topischen Steroiden Fluticasonpropionat sowie drei RCT mit Mometasonfuroat durchgeführt; zu schwachen Steroiden liegt überhaupt keine entsprechende Studie vor).

Vergleich unterschiedlicher Steroide (mit evtl. unterschiedlicher Pharmakokinetik)

Eine Reihe weiterer im Berichtszeitraum publizierter offener Studien wurde aus methodischen Gründen nicht in die Auswertung aufgenommen (siehe Tabelle 24: Ausgeschlossene medizinische Literatur).

Zwischenzeitlich erschien eine Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft mit dem Titel „Topische Dermatotherapie mit Glukokortikoiden - Therapeutischer Index“²²¹. Hier wurde aus der zur Verfügung stehenden Literatur ein therapeutischer Index (TIX) entwickelt, indem für die in Deutschland am häufigsten verordneten topisch angewandten Glukokortikoide Betamethasonvalerat, Clobetasolpropionat, Hydrokortison, Hydrokortisonbutyrat, Mometasonfuroat, Methylprednisolonaceponat, Prednicarbat, Triamcinolonacetonid eine Ratio zwischen objektiv erfassten, erwünschten Wirkungen und unerwünschten Wirkungen erstellt wurde.

Folgende Kriterien wurden dabei zur Beurteilung herangezogen:

A: in Bezug auf erwünschte Wirkungen:

Vasokonstriktion

Wirksamkeit bei atopischer Dermatitis

B: in Bezug auf unerwünschte Wirkungen:

Hautatrophie

Suppression der Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse

Allergenes Potential

Es wurden im Ergebnis zwei Kategorien gebildet:

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

Kategorie 2: Diese Kategorie erfasst solche Präparate, bei denen die erwünschten im Verhältnis zu den unerwünschten Wirkungen deutlich überwiegen: Hydrokortisonbutyrat, Mometasonfuroat, Methylprednisolonaceponat, Prednicarbat.

Fazit

RCT von topischen Steroiden versus Placebo zeigen einen deutlichen Therapieeffekt von Steroiden.

Es gibt nur wenige RCT zu topischen Steroiden versus Placebo. Hier zeigt sich eine Schwäche der Prinzipien der Evidence-based-Medicine (EBM): Studien zu gebräuchlichen und fraglos wirksamen älteren Substanzen sind nach den EBM-Qualitätsmaßstäben häufig mangelhaft und würden im Fall einer Neueinführung heute evtl. zur Negativbeurteilung dieser älteren Substanzen führen. Die strengen EBM-Qualitätsmaßstäbe, die an klinische Studien anzulegen sind, sollen natürlich nicht infrage gestellt werden. Dennoch muss bei der Beurteilung von Studien zu Neuentwicklungen gerade bei der Therapie der Neurodermitis der häufig niedrige Evidenzgrad der älteren - bewährten und wirksamen - Therapieansätze - relativierend mitbedacht werden. Es ist aufgrund der Studienlage schwer, Empfehlungen zum „besten“ topischen Steroid abzugeben.

Ein zusätzlicher therapeutischer Nutzen eines topischen Antibiotikums in Kombination mit einem topischen Steroid konnte nicht gezeigt werden.

Klinisch deutlich superinfizierte Ekzemareale wurden allerdings nicht separat ausgewertet – hier wäre gegebenenfalls ein klinischer Nutzen denkbar.

Vehikel können den Effekt des topischen Steroids beeinflussen. Dieses ist vor dem Hintergrund der „aut idem“-Regelung kritisch zu betonen. „Aut idem“ ist lateinisch und bedeutet „oder das Gleiche“. Im Apothekenrecht wird damit die Möglichkeit des Apothekers beschrieben, statt eines vom Arzt verordneten ein anderes, wirkstoffgleiches Präparat an den Patienten abzugeben⁴⁹. Durch die Abgabe preisgünstiger, wirkstoffgleicher Arzneimittel können zwar Einsparungen erzielt werden, jedoch ist bei topischen Medikamenten die Zusammensetzung der Vehikel nicht notwendigerweise identisch.

Auch können kosmetische Aspekte zu einer letztlich besseren Wirkung des Steroids (ggf. durch verbesserte Compliance) führen. Die Kombination mit feuchten Umschlägen kann die Wirkung von topischen Steroiden steigern. Hierbei sind allerdings keine Langzeitnebenwirkungen überprüft worden. Es gibt keine RCT-Evidenz, dass die Hautverdünnung ein Problem bei korrekter Anwendung darstellt, obwohl Nicht-RCT mit in die Überlegungen einbezogen werden müssen, bevor definitive Schlussfolgerungen gezogen werden können. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass eine korrekte Anwendung bei ambulanter Anwendung nicht immer zu gewährleisten ist, insbesondere da topische Kortikosteroide von einigen Patienten über den empfohlenen Zeitraum hinaus angewendet werden.

Es fehlen RCT zur längeren Anwendung von systemischen Steroiden im Vergleich zur Anwendung von anderen systemischen Immunsuppressiva bei schwerer Neurodermitis. Von der längeren Anwendung von systemischen Steroiden bei schwerer Neurodermitis ist daher abzusehen.

Insgesamt wurden bislang keine deutlichen Unterschiede im Therapieeffekt bei einmaliger versus häufigerer, täglicher Anwendung identifiziert. Allerdings ist die methodische Qualität der meisten Studien nicht optimal. Eine Anwendungsfrequenz von mehr als zweimal täglich kann aufgrund der Datenlage abgelehnt werden.

Die Intervalltherapie mit stärkeren topischen Steroiden über einen begrenzten, mehrwöchigen Zeitraum kann wahrscheinlich das Risiko von Rezidiven senken. Studien zu Wirkungen und Nebenwirkungen bei Anwendung dieses Verfahrens über einen längeren Zeitraum stehen aus.

6.4.2.2 Orale Kortikosteroide

Die Kurzzeittherapie mit oralen Steroiden führt zu deutlichen Therapieeffekten im Vergleich zu Placebo. Die Kurzzeittherapie ist zur Unterbrechung des akuten Schubes vor allem bei der Therapie von erwachsenen Patienten mit Neurodermitis etabliert, auch wenn hier kontrollierte Studien fehlen.

Die Autoren fanden im Vorbericht keine RCT zur längeren (d. h. länger als über einen Zeitraum von einer Woche) Anwendung von systemischen Steroiden (kontinuierlich oder intermittierend) im Vergleich zur Anwendung von anderen systemischen Immunsuppressiva bei schwerer Neurodermitis. Auch im Berichtszeitraum wurden hierzu keine kontrollierten Studien publiziert.

Die systemische Langzeittherapie der Neurodermitis sollte aufgrund des bekannten Nebenwirkungsspektrums und aufgrund des Fehlens publizierter kontrollierter Studien nicht mit oralen Kortikostroiden durchgeführt werden.

6.4.2.3 Steinkohleteerhaltige Präparate

Steinkohleteerhaltige Präparate werden seit Jahrzehnten (in den letzten zehn Jahren allerdings wahrscheinlich seltener als früher) zur topischen Behandlung der Neurodermitis verwendet. Im NICE-HTA¹⁶⁰ fanden die Autoren keine kontrollierte klinische Studie, die teerhaltige Präparate mit Vehikelkontrollen verglich. Dieses weist auf das generelle Problem hin, traditionelle Therapieansätze mit den modernen Methoden der EBM zu erfassen, da deren Instrumente früher nicht systematisch angewendet wurden.

Im NICE-HTA¹⁶⁰ wurde eine randomisierte klinische Studie erfasst, in der zwei verschiedene Teerpräparate (ohne signifikanten Unterschied hinsichtlich der Wirksamkeit) miteinander verglichen wurden. In beiden Therapiegruppen wurden (bei allerdings nur 23 auswertbaren Patienten) bei etwa 50 % der Patienten Reduktionen der Hautveränderungen (Infiltration, Rötung, Hautverdickung, Kratzspuren, Trockenheit) beobachtet.

Die Autoren des HTA Berichts¹⁶⁰ weisen auf die Notwendigkeit prospektiver randomisierter Studien hin sowie auf das Problem der geringen kosmetischen Akzeptanz der schwarzen, älteren Teerpräparate

(die Akzeptanz ist höher bei der Verwendung von gräulichen Steinkohleteerextrakten). Auch weisen sie auf das theoretische Risiko der karzinogenen Wirkung von Teer hin, das aus der Arbeitsmedizin (z. B. Schornsteinfeger) bekannt ist.

In der Literaturrecherche fand sich keine Arbeit über eine kontrollierte (oder auch unkontrollierte) klinische Studie zu Teerpräparaten. Insofern hat sich die Situation seit 2000 nicht geändert.

6.4.2.4 Basistherapie

Hauttrockenheit wird sehr häufig bei atopischer Dermatitis beobachtet und zählt mit zu den diagnostischen Nebenkriterien der atopischen Dermatitis nach Hanifin und Rajka¹⁴². Allein kann sie zur Entzündung führen (bekannt z. B. bei Menschen ohne atopische Dermatitis als „Eczema craquelee“). Es gibt eine Reihe von biochemischen Evidenzen, die dafür sprechen, dass bei Patienten mit atopischer Dermatitis eine abnormale Zusammensetzung von Hautlipiden besteht (allein über 25 Treffer zum Thema fanden sich ad hoc im Berichtszeitraum in MEDLINE). In jüngster Zeit fand sich ein Artikel über einen Polymorphismus des Stratum corneum chymotryptischen Enzyms (SCCE), der einen Barrieredefekt in der obersten Hautschicht erklären könnte³⁴⁶.

Neben der Entzündung kann auch der Barrieredefekt bzw. die Hauttrockenheit daran beteiligt sein, dass bei Patienten mit atopischer Dermatitis *Staphylococcus aureus* besser adhärert und sich auf der Haut vermehrt. *Staphylococcus aureus* ist ein grampositives Bakterium, das fast regelmäßig auf der Haut gefunden wird und mit zum Teufelskreis der sich aufschaukelnden, chronischen Entzündungen beiträgt.

Der Sinn einer dem Hautzustand angepassten stadiengerechten Basistherapie lässt sich aus dem hier verkürzt dargestellten Wissen zur Hauttrockenheit und zum Barrieredefekt bei atopischer Dermatitis direkt ableiten. Aus methodischen Gründen sind prospektive, randomisierte klinische Studien, die Therapieeffekte von Basistherapie erfassen, schwerer durchzuführen, als Studien zur antiinflammatorischen Therapie (Problem der Placebokontrolle). Auch fehlt bei Basistherapeutika, die nicht als Arzneimittel zugelassen werden müssen, häufig eine effektive finanzielle industrielle Unterstützung zur Durchführung von teuren prospektiven randomisierten kontrollierten Studien.

Verschiedene Aspekte der Rationale einer guten Basistherapie wurde bereits von den Autoren des HTA-Berichts¹⁶⁰ dargestellt und werden hier nur stichpunktartig wiederholt:

- Hauttrockenheit bei Neurodermitis ist ein häufiges Problem.
- Hauttrockenheit kann direkt zur Entzündung führen.
- Hauttrockenheit führt zu Juckreiz.
- Hauttrockenheit führt zu einem Barrieredefekt und wahrscheinlich zur erhöhten Adhärenz von *Staphylococcus aureus* auf der Haut.
- Der Barrieredefekt kann evtl. allergische Sensibilisierungen begünstigen.
- Mit einer stadiengerechten Basistherapie („Emollientien“) kann die Hauttrockenheit symptomatisch behandelt werden.

Die Autoren listen allerdings auch offene Fragen zur Basistherapie auf. Zum Zeitpunkt der Verfassung des HTA-Berichts¹⁶⁰ waren mindestens 30 verschiedene Emollientien im British National Formulary (BNF)³⁸ aufgelistet. Weiterhin waren zehn Badezusätze verfügbar.

Die Vielfalt der 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 auf 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.

Die Autoren des HTA-Berichts¹⁶⁰ von 2000 führen aus, dass sie trotz intensiver Literatursuche nur fünf publizierte RCT fanden. Die meisten anderen klinischen Studien mussten ausgeschlossen werden,

- da sie nicht-randomisiert waren bzw. die Randomisierungstechnik unklar blieb,

- die Krankheit atopische Dermatitis nicht klar von anderen Hautkrankheiten abgegrenzt war oder
- die Darstellung der klinischen Ergebnisse nicht eindeutig war.

Die Autoren bezeichnen ihr Suchergebnis als extrem enttäuschend und als Beispiel für das „inverse research law in dermatology“, wonach die Qualität und Quantität der Evidenz invers proportional zur Häufigkeit der Benutzung von Therapieverfahren steht. Dieses Gesetz, das nach Meinung der Verfasser dieses HTA-Berichts¹⁶⁰ keinesfalls Dermatologie-spezifisch ist, erklärt sich in erster Linie aus der Historie, wie bereits oben ausführlicher dargestellt.

Die fünf von den Autoren des HTA-Berichts¹⁶⁰ von 2000 gefundenen Studien waren nach Ansicht der Autoren allesamt von keiner hohen methodischen Qualität und sind hier nur kurz zusammengefasst:

In zwei Studien wurden Öl-in-Wasser- mit Wasser-in-Öl-Emulsionen in Rechts-Links-Vergleichen bei 50 Patienten mit atopischer Dermatitis verglichen, wobei es zu keinem signifikanten Unterschied nach dreiwöchiger Anwendung kam.

In einer weiteren Studie wurde die Verwendung eines topischen Steroids mit einer Basiscreme nur in einer der beiden Therapiegruppen kombiniert, wobei sich die zusätzliche Basiscreme nach einer dreiwöchigen Periode hinsichtlich des Hautscores vorteilhaft auswirkte.

In einer weiteren Studie wurde bei 80 Patienten mit einer subakuten atopischen Dermatitis eine 10 %ige Harnstoffpräparation gegen ein Placebo (ohne Urea) in einem Rechts-Links-Vergleich am Unterarm getestet, wobei die Ureapräparation hier deutlich besser abschnitt als das Placebo (Reduktion der Rötung bei 70 versus 30 Patienten).

Eine weitere Studie verglich eine alte mit einer neuen Urearezeptur, wobei es hier zu keinen signifikanten Unterschieden kam.

Weiterhin wurde eine 6 %ige 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.

Studien seit 1999

Im Studienzeitraum wurden zwei verblindete Studien durchgeführt, in denen eine harnstoffhaltige / NaCl-haltige Creme mit anderen Cremes verglichen wurden.

Hagströmer et al.¹³⁸ untersuchten 22 Patienten. Hier wurde zweimal täglich eine Creme mit Harnstoff und NaCl verwendet und diese Creme mit der gleichen Creme verglichen, die jedoch kein NaCl enthielt. Die Hautstellen am Unterarm wurden als initial trocken (nicht jedoch entzündet 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.

Loden et al.²¹⁷ untersuchten 109 Patienten mit atopischer Dermatitis in einer dreiarmligen Studie. Hier kam zum einen als eigentlich neue Creme eine Creme mit einem 20 %igen 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 bzw. die Basiscreme²¹⁷.

Derselbe Autor²¹⁹ untersuchte die drei Cremes in einer weiteren Studie im Hinblick auf mögliche unerwünschte lokale Nebenwirkungen. Hier gab es keine Unterschiede bei Hautreaktionen wie Stechen, Juckreiz oder Hauttrockenheit. Allerdings gaben 24 % der Patienten, die die harnstoffhaltige / NaCl-haltige Creme verwendet hatten im Vergleich zu 10 % der anderen Patienten ein Gefühl des Brennens (Smarting) an.

Zwei weitere placebokontrollierte Studien untersuchten Externa mit pflanzlichen Zusätzen. Eine 15 %ige Schwarzkümmelsalbe, die an den Armen im Halbseitenvergleich gegen Placebo getestet wurde, brachte bei 20 Patienten mit atopischer Dermatitis keine verbesserte Wirkung im Sinn einer Veränderung des modifizierten SCORAD-Indexes, sowie der Messung des transepidermalen Wasserverlustes, der Hautfeuchtigkeit und des pH-Werts³²⁶.

Ebenso konnte eine Creme mit einem 10 %igen bzw. 20 %igen 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 wurden³³⁹.

Der Einfluss von fett-feuchten Umschlägen, die wie im Abschnitt topische Steroide (6.4.2.1 Topische Kortikosteroide) ausgeführt eine Verstärkung der Steroidwirkung bewirken können, wurden in einer kürzlich publizierten Studie¹⁵⁶ ohne zusätzlichen Wirkstoff bei 50 Kindern im Alter zwischen vier 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 erschwerte. Die Autoren selbst geben als Limitationen ihrer Studie weiterhin an, dass sie sie aus methodischen Gründen nicht-verblindeten und keine „Intention-to-treat“(ITT)-Analyse durchgeführt hatten, so dass die Ergebnisse mit Vorbehalt zu interpretieren sind.

Fazit

Aus den vorhandenen kontrollierten Studien lässt sich eine (allerdings nach den Kriterien der EBM nur schwache) Evidenz ableiten, dass Harnstoff allein oder in Kombination mit NaCl eine positive Wirkung auf die Hauttrockenheit bei atopischer Dermatitis hat.

Insgesamt wurden zwischenzeitlich keine der zehn Schlüsselfragen beantwortet, die im HTA-Bericht von Hoare et al.¹⁶⁰ gestellt wurden und die hier in verkürzter Form noch einmal wiedergegeben werden:

Haben bestimmte Basistherapeutika einen therapeutischen Effekt bei leichten Schüben der atopischen Dermatitis im Vergleich zu anderen Basistherapeutika oder sehr milden antientzündlichen Wirkstoffen?

Sind bestimmte Basistherapeutika wirksam in der Juckreizreduktion und der Schmerzhaftigkeit der Haut?

Haben Basistherapeutika einen steroidsparenden Effekt?

Führt die regelmäßige Benutzung von Basistherapeutika zwischen Ekzemschüben dazu, dass die Zahl der Schübe reduziert wird?

Kann die Verwendung von Basistherapeutika die allergische Sensibilisierung bei atopischen Kindern reduzieren?

Kann die regelmäßige Verwendung von Basistherapeutika schmerzhafte Fissuren an den Händen bei Patienten mit atopischer Dermatitis verhindern?

Welche Basistherapeutika bevorzugen Kinder bzw. Erwachsene an verschiedenen Stellen des Körpers?

Haben teure Badezusätze im Vergleich zu der Strategie, normal zu baden und direkt nach dem Bad Basistherapeutika anzuwenden, einen stärkeren Therapieeffekt auf die Haut bei Neurodermitis?

Kann die regelmäßige Verwendung von Basistherapeutika die Häufigkeit und Schwere von sekundären Infektionen bei Neurodermitis reduzieren?

Wie häufig ist die klinisch relevante Sensibilisierung gegenüber Bestandteilen von Basistherapeutika wie z. B. Wollwachsalkoholen?

Zur letzten Frage ist anzumerken, dass es Hinweise gibt, dass Bestandteile in Basistherapeutika, die bekanntlich mit einem erhöhten Sensibilisierungspotential assoziiert sind, bei Patienten mit atopischer Dermatitis mindestens genauso häufig wie bei Nicht-Atopikern zur Sensibilisierung führen.

6.4.2.5 Lithium-Succinat-Salbe

Der NICE-HTA¹⁶⁰ fasst eine kleine kontrollierte Studie mit 14 Patienten zusammen, bei der im Halbsseitenvergleich eine 8 %ige Lithium-Succinat-haltige versus Placebosalbe nach zwei Wochen zu keiner unterschiedlichen Veränderung des Hautzustands geführt hatte (leichte Verbesserung des Hautzustandes auf beiden Behandlungsseiten). Die Literaturrecherche ergab keine weitere Publikation zum Thema.

6.4.2.6 Tacrolimus

Tacrolimus wurde – wie Pimecrolimus – in großen klinischen Studien hinsichtlich der Wirksamkeit und Nebenwirkungen vor der Zulassung untersucht. Bemerkenswerterweise nahmen auch an den frühen Studien Säuglinge und Kleinkinder teil, für die zurzeit keine offizielle Zulassung zur Behandlung der Neurodermitis vorliegt (Übersichten in Eichenfield et al.⁸¹, Gupta¹³⁵ und Graham-Brown¹²⁰).

Technik

Tacrolimus liegt als Salbe in 0,1 % und 0,03 % Konzentration zur zweimal täglich Anwendung vor (Protopic® ist identisch).

NICE-HTA¹⁶⁰

Der NICE-HTA¹⁶⁰ wurde zu einem Zeitpunkt verfasst, an dem diese Studien zum größeren Teil noch nicht publiziert vorlagen. Es lagen allerdings bereits in publizierter Form ein RCT mit Kindern (n = 180)³⁹ und eins mit Erwachsenen (n = 215) vor²⁹⁷. Weiterhin wird eine Vergleichsstudie mit Tacrolimus und dem starken topischen Kortikosteroid Betamethason-17-Valerat erwähnt, an der insgesamt 181 Patienten teilnahmen^{190, 237}. In beiden RCT 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 dritten randomisierten Studie²⁸⁴ wurde die Hautverdünnung von Tacrolimus mit der von Betamethason bei siebentägiger Behandlung unter Okklusion am Bauch verglichen. Während sich bei Tacrolimus in der Ultraschallkontrolle im Vergleich zur Vehikelkontrolle keine Hautverdünnung zeigte, fand sich bei Betamethason eine mittlere Hautverdünnung von ca. 9 %.

Die Autoren des HTA-Berichts¹⁶⁰ kamen seinerzeit zu folgender Einschätzung: Beide RCT sind gut dargestellt mit einer guten Beschreibung der Randomisierung, der Verblindung und der „Intention-to-Treat“-Analyse. Das Fehlen der Hautverdünnung ist ein potentieller Vorteil von Tacrolimus (wie auch von Pimecrolimus), obwohl Evidenzen fehlen, dass ernsthafte Hautverdünnungen bei der korrekten Anwendung von topischen Steroiden im medizinischen Alltag auftreten.

Studienbedarf bestand nach Meinung der Autoren zu folgenden Punkten:

- Längere Anwendung von Tacrolimus
- Vergleich zur Wirkung von mäßig bis stark wirksamen Steroiden
- Vergleich gegen Pimecrolimus

Studien seit 2000

Tacrolimus versus Placebo

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

Tacrolimus versus Placebo: RCT mit erwachsenen Patienten

In einer US-amerikanischen Studie (Hanifin et al.)¹⁴¹ 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)³¹⁷. Eine Untergruppe aus der Studie von Hanifin et al.¹⁴¹ wurde hinsichtlich möglicher Veränderungen der Lebensqualität untersucht; die Ergebnisse wurden wiederum separat publiziert⁷⁷. 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 behandelt¹²³. Auch wenn die Lichenifikation während des kurzen Behandlungszeitraums nicht zurückging, erwies sich Tacrolimus gegenüber Vehikel bei diesen chronischen Läsionen als therapeutisch wirksam.

Tacrolimus versus Placebo: RCT mit Kindern

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 behandelt²⁵⁷. 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 Altersgruppen⁷⁷.

Schachner et al.^{156, 301} beschreiben anhand von 317 Patienten im Alter von zwei bis 15 Jahren im Rahmen einer sechswöchigen randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie eine signifikant höhere Verbesserung des Hautzustandes nach Tacrolimus im Vergleich zu Placebo, und folgern, dass eine Monotherapie mit Tacrolimus 0,03% effektiv in der Behandlung von pädiatrischen Patienten mit milder bis moderater atopischer Dermatitis ist.

Tacrolimus versus Steroide: RCT mit Erwachsenen

In einer Studie von Reitamo et al.²⁸⁵ 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 0,1 % 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.^{156, 283} verglichen in einer randomisierten doppelblinden 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 Responserate wurde als 60 %ige Verbesserung eines modifizierten Hautscores definiert. Sie wurde bei 73 % in der Tacrolimus- und 52 % in der Steroidgruppe erreicht, dass Ergebnis war signifikant unterschiedlich.

In einer weiteren - bislang unpublizierten - Studie (Garside, siehe später¹¹²) 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 in dieser unpublizierten und den Autoren in ausführlicher Form nicht vorliegenden Studie in einigen Items als wirksamer als die beiden verwendeten topischen Steroide (Garside, Seite 81 ff.¹¹²).

Tacrolimus versus Steroide: RCT mit Kindern

In der bereits im NICE-HTA¹⁶⁰ berücksichtigten Studie¹⁹⁰ 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 Garside¹¹²).

Reitamo et al.²⁸⁶ behandelten 560 Kinder (zwei 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.²⁸² später die Wirkungen ein- 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 ($p = 0,001$).

RCT: Pimecrolimus versus Tacrolimus:

Hier liegt eine Studie vor, die primär die lokalen Nebenwirkungen von Pimecrolimus 1 % mit denen von Tacrolimus 0,3 % verglichen hat (Kempers¹⁹⁴, siehe unten). Es gab einen (allerdings nicht-signifikanten) Trend zugunsten einer höheren Wirksamkeit (gemessen mit dem IGA zugunsten Tacrolimus).

Nebenwirkungen, Sicherheitsprofil

Soter et al.³¹⁷ publizierten zum RCT von Hanifin et al.¹⁴¹ 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 % der Blutuntersuchungen nicht messbar. Messbare Konzentrationen Tacrolimus waren transitorisch und nicht mit Nebenwirkungen assoziiert³¹⁷. Transitorisches Brennen während der ersten Behandlungstage war die Nebenwirkung von Tacrolimus, die auch in den anderen RCT im Vergleich zu Vehikel oder topischen Steroiden 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 % Tacrolimussalbe 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 Tacrolimus¹⁰². Paradoerweise reduziert Tacrolimus (wie auch topische Steroide) (wahrscheinlich über die Besserung der Störung der Hautbarriere) die Dichte von hautkolonisierenden Bakterien (Staphylokokken)²⁸⁸.

In einem direkten Vergleich von Pimecrolimus versus mit Tacrolimus 0,3 % bei 141 Patienten (2 bis 17 Jahre) wurde eine niedrigere lokale Nebenwirkungsrate von Pimecrolimus beschrieben¹⁹⁴.

Zur Anwendung topischer Immunmodulatoren bzw. topischer Calcineurininhibitoren wurde kürzlich auch eine Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes Deutscher Dermatologen²²⁰ 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 % Tacrolimussalbe zweimal täglich an 972 Erwachsenen mit mittelschwerem bis schwerem atopischen Ekzem im Vergleich zu einem topischen Kortikosteroid (0,1 % Hydrokortison-butyrat auf Rumpf und Extremitäten, 1 % Hydrokortisonacetat auf Gesicht und Nacken) aufgetragen. Im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie war für 0,1 % Tacrolimussalbe die Ansprechrate nach drei Monaten signifikant höher als die mit topischen Kortikosteroiden²⁸¹.

In einer Langzeitstudie über bis zu vier Jahre erhielten annähernd 800 Patienten (im Alter von ≥ 2 Jahren) zeitweise oder andauernd 0,1 % Tacrolimussalbe. Dabei wurden 300 Patienten mindestens drei Jahre und 79 Patienten mindestens 42 Monate behandelt²⁹³. Die Studie zeigte, dass die überwiegende Mehrheit der Patienten (83 %) ihre Erkrankung mit Tacrolimus auch langfristig ohne zusätzliche Behandlung mit Kortikosteroiden kontrollieren konnte. Die Ergebnisse konnten in einer weiteren Langzeitstudie über zwölf Monaten an 255 Kindern mit mittelschwerem und schwerem atopischen Ekzem bestätigt werden¹⁸⁴.

Nebenwirkungen von Tacrolimus (zusammengefasst in der Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, Luger et al.²²⁰)

Bei Patienten mit atopischer Dermatitis sind die Blutspiegel von Tacrolimus dosisabhängig und abhängig vom Schweregrad der Erkrankung sowie dem Grad der Akuität des Ekzems. So konnten in über 80 % der untersuchten Proben von Patienten unterschiedlichen Alters und mit unterschiedlichen Behandlungsregime kein Tacrolimusblutspiegel (Bestimmungsgrenze 0,5 ng / ml) bestimmt werden. In 93 % der auswertbaren Blutproben lag der Wert für Tacrolimus unter 1 ng / ml. Hautatrophie trat auch bei der Langzeitanwendung von topisch applizierten Calcineurininhibitoren 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 % kam. Die wichtigste Nebenwirkung von topischen Tacrolimus ist ein Brennen an der Applikationsstelle. Unter Tacrolimus trat es bei etwa 14 % der pädiatrischen Patienten und bei etwa 23 % der erwachsenen Patienten auf. Das Hautbrennen ist allerdings meist nur mild bis mäßig stark ausgeprägt und von kurzer Dauer.

In einer 52-wöchigen Photokarzinogenitätstudie in haarlosen Mäusen war die mediane Zeit bis zum Auftreten von Hauttumoren für die behandelte Gruppe von männlichen und weiblichen Tieren für 0,03 % und 0,1 % Tacrolimus im Vergleich mit der Salbengrundlage nicht verkürzt. Ab 0,3 % Tacrolimussalbe, einer Wirkstoffkonzentration, die nicht im Handel ist, war die mediane Zeit bis zum Auftreten der Hauttumoren verkürzt. Die Bedeutung dieser Befunde für den Menschen ist unklar. Insgesamt erscheint es sinnvoll, eine übermäßige UV-Exposition bzw. Sonnenbrände, während der Behandlung mit topischen Calcineurininhibitoren zu vermeiden. Eine gleichzeitige UV-Therapie kann

zum jetzigen Zeitpunkt nicht empfohlen werden. Für Tacrolimussalbe liegen umfangreiche Sicherheitsdaten aus der Nachbeobachtung von fast 10000 US-Studienpatienten bis zu dreieinhalb Jahren vor. Aufgrund dieser Studien gibt es bislang keine Anhaltspunkte, dass es unter der Behandlung der atopischen Dermatitis mit topischen Calcineurininhibitoren häufiger zum Auftreten von Hauttumoren kommt. Weiter wurde für keine der beiden Substanzen ein phototoxisches oder photoallergenes Potential beim Menschen beschrieben.

Dennoch wurde von der amerikanischen Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) 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 EMA⁹⁵ weist in einer aktuellen Stellungnahme vom 27.03.2006 darauf hin, dass sie aufgrund der vorhandenen Daten nicht in der Lage ist, ein onkogenes Risiko durch die Anwendung von topischen Calcineurininhibitoren abschließend einzuschätzen. (Auf Basis der freiwilligen – unsystematischen - Meldungen von Nebenwirkungen der topischen Therapie mit Tacrolimus und Pimecrolimus durch Ärzte ist nach Zulassung bislang kein derartiges Risiko erkennbar.) Die EMA 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 größerer Vorsicht als „Second-Line“-Medikamente verwendet werden, um so das potentielle Risiko von Hautkrebs oder Lymphomen so weit wie möglich zu reduzieren. Auf die Notwendigkeit von weiteren Langzeitstudien wird hingewiesen.

Fazit

RCT von Tacrolimus versus Placebo zeigen einen deutlichen Therapieeffekt von Tacrolimus.

Eine vergleichsweise große Patientenzahl wurde in RCT untersucht, in denen Tacrolimus gegen Placebo untersucht wurde. Sowohl für erwachsene Patienten als auch für Kinder wurde in allen Studien eine deutliche Überlegenheit von Tacrolimus gegenüber Placebo gezeigt. Dieses gilt für Haut- und Juckreizscores sowie für Parameter, die die Verbesserung der Lebensqualität anzeigen.

Tacrolimus ist bei erwachsenen Patienten mit Neurodermitis mindestens genauso stark wirksam wie mittelstarke oder starke Steroide. Die Aussage zu mittelstarken Steroiden beruht auf einer publizierten RCT mit hoher Fallzahl. Die Aussage zu starken Steroiden beruht auf einer japanischen Publikation, die nicht im Volltext vorliegt, jedoch in die Auswertung des NICE eingegangen ist. Eine weitere, bislang unpublizierte Studie, die ebenfalls in die Auswertung des NICE eingegangen ist, weist auf eine möglicherweise stärkere Wirkung von Tacrolimus im Vergleich zu Hydrokortisonbutyrat hin.

Tacrolimus (0,03 % bzw. 0,1 %) ist bei Kindern mit Neurodermitis stärker wirksam als das schwach wirksame topische Steroid Hydrokortisonacetat.

Tacrolimus 0,1 % ist stärker wirksam als Tacrolimus 0,03 %.

Tacrolimus 0,03 % ist bei Kindern mit Neurodermitis nicht-signifikant stärker wirksam als Pimecrolimus 1 %. Dieses Fazit beruht auf den Daten einer Studie, deren primäre Messziele die Erfassung von Nebenwirkungen waren. Es werden dringend weitere Studien zur besseren Absicherung dieser Aussage benötigt. Aufgrund der unterschiedlichen Creme- bzw. Salbengrundlagen haben beide Präparate in der klinischen Anwendung ihre Indikation.

Die topische Anwendung von Tacrolimus führt - in Abhängigkeit von der behandelten Fläche - bei 20 % aller Patienten zu messbaren Blutspiegeln, die deutlich unter dem Spiegel liegen, der aufgrund der Erfahrungen in der Transplantationsmedizin zu klinischen Symptomen führt.

Häufigste Nebenwirkung von Tacrolimus ist ein passageres Brennen auf der Haut.

Tacrolimus führt nicht zur erhöhten Rate von bakteriellen Hautinfektionen, lediglich das Risiko von Follikulitiden bei Erwachsenen scheint leicht erhöht.

6.4.2.7 Pimecrolimus

Pimecrolimus wurde - wie Tacrolimus - in einer Reihe von groß angelegten klinischen Studien hinsichtlich der Wirksamkeit und Nebenwirkungen vor der Zulassung untersucht. Bemerkenswerterweise nahmen auch an den frühen Studien Säuglinge und Kleinkinder teil, für die zurzeit in Deutschland jedoch noch keine offizielle Zulassung zur Behandlung der Neurodermitis vorliegt.

Insgesamt nahmen bislang über 2000 Patienten an klinischen Studien zu Pimecrolimus teil (Übersichten in Eichenfield et al.⁸¹, Gupta¹³⁵ und Graham-Brown¹²⁰).

Technik

Pimecrolimus liegt als Creme in 1 % Konzentration zur zweimal täglichen Anwendung vor. Die Zusammensetzung der beiden derzeit in Deutschland im Comarketing vertriebenen Präparate (Elidel®, Douglan®) ist identisch.

NICE-HTA

Der NICE-HTA¹⁶⁰ wurde zu einem Zeitpunkt verfasst, an dem die Studien zu Pimecrolimus zum größeren Teil noch nicht publiziert waren. Den Autoren lag ein RCT (Randomized clinical trial) von van Leent von 1998³⁴⁵ sowie eine Kurzzusammenfassung eines weiteren RCT vor, das mittlerweile als Originalarbeit publiziert wurde und daher unten zusammengefasst wird.

In der erstgenannten Arbeit³⁴⁵ wurden 34 erwachsene Patienten mit moderatem Ekzem doppelblind, placebokontrolliert im Rechts-Links-Vergleich untersucht. Topisches 1 % Pimecrolimus wurde zweimal täglich von 16 Patienten bzw. einmal täglich von 18 Patienten aufgetragen. Der Effekt wurde mit Pflegecreme, die auf Läsionen korrespondierender Stellen auf der anderen Seite verwendet wurde, verglichen. Nach 21 Tagen zeigten 72 % der Patienten, die Pimecrolimus zweimal täglich aufgetragen hatten, eine Besserung des klinischen Hautscores, während der gleiche Effekt nur bei 38 % der Patienten, die Pimecrolimus einmal täglich verwendeten, beobachtet wurde. 10 % bzw. 6 % Besserung wurden unter Pflegecreme (nach zweimal bzw. einmal täglicher Anwendung) beobachtet.

Die Autoren des HTA-Berichts von 2000 kamen seinerzeit zu folgender Einschätzung¹⁶⁰: Die Studie weist darauf hin, dass Pimecrolimus bei mäßig bis schwer betroffenen Erwachsenen wirksam ist und dass die Substanz eine willkommene Ergänzung der verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten darstellt. Weitergehende vergleichende Studien (intermittierende Behandlung mit Steroiden, Tacrolimus) sind notwendig, um den Stellenwert von Pimecrolimus bei der Behandlung der Neurodermitis zu beurteilen. Langzeitsicherheitsstudien sind ebenfalls notwendig, um evtl. seltene, aber schwere Nebenwirkungen aufgrund systemischer Absorption zu erfassen.

Studien seit 1999

I. RCT: Pimecrolimus versus Placebo

Eine relativ große Patientenzahl wurde 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

Luger et al.²²³ 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 (siehe unten). Pimecrolimus 1 % erwies sich mit einer mehr als 50 % igen Besserung des Ekzemscores bei atopischer Dermatitis bei 53,1 % der Patienten gegenüber Placebo (16,3 % der Patienten) deutlich überlegen.

Meurer et al.²³² 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 durch²³¹. Hier wurde Pimecrolimus zweimal täglich versus Vehikel bei ersten Zeichen eines Schubes angewandt. Akute Schübe durften mit mittelstarkem Steroid (Prednikarbat) 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 erfuhren 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.

Pimecrolimus versus Placebo: RCT mit Kindern

Eichenfield et al.⁸² 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 strukturiertem Fragebogen erfragt³⁶⁹. Hier zeigte sich eine signifikante Überlegenheit von Pimecrolimus gegenüber Vehikel in der Verbesserung der QoL zwischen der Baselineuntersuchung und nach sechs Wochen bzw. nach sechs Monaten.

Wahn et al.³⁵³ untersuchten weiterhin 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 Pimecrolimus- signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe.

Ho et al.¹⁵⁹ 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 11 % der Patienten den Versuch abbrachen.

In einer Studie von Kapp et al.¹⁸⁸ wurden 251 Säuglinge und Kleinkinder (Alter: drei bis 23 Monate) bei Bedarf über ein Jahr behandelt. Pflegecremes und der zeitlich begrenzte Einsatz von topischen Steroiden im Schub waren erlaubt. Der Anteil der Patienten ohne Schübe war nach sechs Monaten mit 70 % (Pimecrolimusgruppe) gegenüber 33 % (Placebogruppe) signifikant höher. Auch hatte ein signifikant höherer Anteil von Kindern, die Pimecrolimus anwandten, nach einem halben Jahr einen Ekzemscore IGA < 1 , d. h. fast komplette Abheilung (zur Bestimmung des IGA siehe Anhang 7.6.1 IGA (Investigators Global Assessment)). Im Vergleich zur Vehikelgruppe wurden weniger Steroide angewendet (52,9 % versus 37,0 %, $p < 0,03$).

II. RCT: Pimecrolimus versus Steroide mit Erwachsenen

Luger et al.²²³ 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 gegenüber Pimecrolimus mit einer mehr als 50 % iger Besserung des Ekzemscores bei atopischer Dermatitis bei 88,1 % der Patienten gegenüber Pimecrolimus (53,3 % der Patienten) und Placebo (16,3 % der Patienten) als überlegen.

Luger et al.²²² untersuchten in einer Multicenterstudie 658 Erwachsene mit Neurodermitis über ein Jahr. Diese verwendeten entweder Steroide (Triamcinolonacetonid an Stamm und Extremitäten oder Hydrokortisonacetat 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 Steroid- 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 Steroide (Hydrokortisonacetat, Prednisolon) bzw. zu Pimecrolimus versus Steroide bei Kindern liegen nicht vor. Die Daten zu Hydrokortisonacetat können aus der Studie von Luger et al.²²² nicht extrapoliert werden, da hier am Stamm und an den Extremitäten gleichzeitig mit Triamcinolonacetonid behandelt wurde.

III. RCT: Pimecrolimus versus Tacrolimus

Hier liegt eine Studie von Kempers¹⁹⁴ vor, die primär die lokalen Nebenwirkungen von Pimecrolimus 1 % mit denen von Tacrolimus 0,03 % verglichen hat. Sie wird daher unten dargestellt (siehe Tabelle 22: Eingeschlossene medizinische Literatur im Anhang). Die Wirksamkeit (sekundärer Parameter) war am Ende der Intervention (nach 43 Tagen) statistisch nicht-signifikant unterschiedlich.

Neuere RCT zu Pimecrolimus

Kaufmann et al.¹⁸⁹ 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 vs. 34 % bei Vehikel-behandelten Patienten.

Systemisch appliziertes Pimecrolimus, das derzeit nicht verfügbar ist, zeigte sich in einer doppelblinden-placebokontrollierten Dosisfindungsstudie³⁷⁷ bei Patienten mit moderater bis schwerer Neurodermitis, die entweder Placebo, 10, 20 oder 30 mg Pimecrolimus zweimal täglich bekamen, als klinisch wirksam. 103 Patienten wurden untersucht und bereits nach zwei Wochen zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt von Pimecrolimus. Orales Pimecrolimus führte weder zu Zeichen der Nephrotoxizität oder zur Induktion der Hypertension (zwei häufige unerwünschte Arzneimittelwirkungen des Ciclosporin A, siehe 6.4.2.12.2 Hyposensibilisierung mit Hausstaubmilbenallergenen). Die Studie weist auf einen deutlichen Effekt von systemischem Pimecrolimus bei Erwachsenen mit moderater bis schwerer Neurodermitis hin, wobei die Autoren selbst folgern, dass längerfristig angelegte Studien in größeren Kohorten notwendig sind.

Nebenwirkungen, Sicherheitsprofil

Wie in mehreren RCT beschrieben, kommt es nach Auftragen von Pimecrolimus zu einem vorübergehendem Wärmegefühl oder Brennen auf der Haut (8 bis 26 %) ^{223, 353}.

Luger et al.²²² untersuchten in einer Multicenterstudie 658 Erwachsene mit Neurodermitis über ein Jahr. Diese verwendeten entweder Steroide (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 Pimecrolimus-anwendung. 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 beschrieben¹⁹⁴.

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

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

- an freiwilligen Erwachsenen³⁴⁴ (n = 12, offene Studie)
- an Kindern im Alter von ein bis vier Jahren¹⁴⁸
- an Kindern mit Neurodermitis zwischen acht Monaten und 14 Jahren⁶
- an Kindern mit Neurodermitis, mitbestimmt in RCT³⁵³.

Pimecrolimus induziert im Gegensatz zu topischen Steroiden keine Hautatrophie²⁷¹.

Das NICE 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 %, (relatives Risiko 1,97; 95 % CI 1,21 – 3,19)¹¹². 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-signifikant³⁵³. Zur aktuellen Einschätzung des Risikos von unerwünschten Arzneimittelwirkungen durch die Behörden FDA und EMEA wird auf den entsprechenden Abschnitt unter 6.4.2.5 Lithium-Succinat-Salbe hingewiesen.

Fazit

- RCT von Pimecrolimus versus Placebo zeigen einen deutlichen Therapieeffekt von Pimecrolimus.
- Eine vergleichsweise große Patientenzahl wurde in RCT untersucht, in denen Pimecrolimus gegen Placebo untersucht wurde. Sowohl für erwachsene Patienten als auch für Kinder wurde in allen Studien eine deutliche Überlegenheit von Pimecrolimus gegenüber Placebo gezeigt.

- Weiterhin wurden in länger angelegten in RCT mit Pimecrolimus versus Vehikel gezeigt, dass eine Einsparung von topischen Steroiden bei der Therapie mit Pimecrolimus möglich ist und dass Pimecrolimus, wenn es zu Beginn einer Hautverschlechterung eingesetzt wird (beginnender Juckreiz, erste Zeichen einer Ekzemverschlechterung), die Wirksamkeit auch über einen längeren Behandlungszeitraum nicht verliert.
- Pimecrolimus ist bei erwachsenen Patienten mit Neurodermitis schwächer wirksam als mittelstarke oder starke Steroide. Diese Aussage beruht auf vergleichsweise weniger Evidenzen: Hier liegt eine Studie mit Betamethason-17-Valerat vor, die eine stärkere Wirksamkeit gegenüber Pimecrolimus zeigte. Eine weitere Studie, die primär die Nebenwirkungen von Triamcinolonacetonid / Hydrokortisonacetat versus Pimecrolimus verglich, zeigte eine Überlegenheit der Steroidbehandlung gegenüber Pimecrolimus.
- Vergleichende Studien zu Pimecrolimus versus schwache Steroide (Hydrokortisonacetat, Prednisolon) bzw. zu Pimecrolimus versus Steroide bei Kindern liegen nicht vor.
- Derzeit ist von einer Wirksamkeit von Pimecrolimus auszugehen, die etwas höher ist als die von Hydrokortisonacetat. Es werden dringend Studien zur Validierung der Aussage benötigt.
- Pimecrolimus 1 % ist bei Kindern mit Neurodermitis wahrscheinlich nicht-signifikant schwächer wirksam als Tacrolimus 0,3 %. Dieses Fazit beruht auf den Daten einer Studie, deren primäre Messziele die Erfassung von Nebenwirkungen waren. Es werden dringend weitere Studien zur besseren Abschätzung dieser Aussage benötigt.
- Aufgrund der unterschiedlichen Creme- bzw. Salbengrundlagen haben beide Präparate in der klinischen Anwendung unterschiedliche Indikationen.
- Die topische Anwendung von Pimecrolimus führt nicht zu erhöhten Blutspiegeln des Wirkstoffs Pimecrolimus.
- Häufigste Nebenwirkung von Pimecrolimus ist ein passageres Wärmegefühl auf der Haut.
- Pimecrolimus führt nicht zur erhöhten Rate von bakteriellen Hautinfektionen, jedoch ist das Risiko gegenüber viralen Infektionen (HSV) wahrscheinlich leicht erhöht.

6.4.2.8 Antimikrobielle und antiseptische Substanzen

Die Haut ist bei atopischer Dermatitis in bis zu 90 % mit *Staphylococcus aureus* kolonisiert⁴⁶. *Staphylococcus aureus* bzw. Bestandteile dieser Bakterien oder Sekretionsprodukte werden angeschuldigt, die Entzündung der Haut bei atopischer Dermatitis zu verschlimmern. Insofern ist ein antimikrobieller bzw. antiseptischer Therapieansatz bei dieser Krankheit theoretisch sinnvoll.

Neben *Staphylococcus aureus* befindet sich der Saprophyt *Malassezia sympodialis* (*Malassezia furfur*, *Pityrosporum ovale*) häufig vermehrt auf der Haut bei Patienten mit so genannter „Head-and-Neck“-Dermatitis, die unter einer Neurodermitis leiden. Bei diesen Patienten scheint ein antimykotischer bzw. antiseptischer Therapieansatz theoretisch sinnvoll. Im NICE-HTA¹⁶⁰ wurden zehn randomisierte kontrollierte Studien bis 2000 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 generell enttäuschend beschrieben (fehlende Daten und kleine Stichprobengrößen). Die Autoren fassen die Ergebnisse wie folgt zusammen:

- Es gibt keine Evidenz aus randomisierten Studien, dass orale Antibiotika einen Nutzen auf den Hautzustand bei Neurodermitis haben, wenn diese klinisch nicht infiziert aussieht.
- Es gibt einige Evidenz dafür, dass die kurzzeitige Anwendung von Cefadroxil nützlich ist, wenn die Haut bei Neurodermitis klinisch infiziert ist.
- Es gibt einige Evidenz aus einer Kurzzeitstudie, dass die topische Anwendung von Mupiricin die Haut bei atopischer Dermatitis verbessern kann und auch die bakterielle Kolonisierung reduzieren kann. Jedoch gibt es Bedenken, dass bei Anwendung von Mupiricin resistente Stämme gezüchtet werden könnten.
- Es gibt keine Evidenz aus prospektiven randomisierten kontrollierten Studien, dass Antiseptika bei Neurodermitis nützlich sind, wenn sie direkt auf die Haut oder ins Bad gegeben werden.

- Eine kleine einwöchige Studie aus Japan weist darauf hin, dass eine saure Lösung zu einer Verbesserung der Neurodermitis führen kann, wenn sie auf die Haut bei Säuglingen gesprüht wird. Das Verfahren ist jedoch nicht praktikabel.
- Eine Studie zur „Head-and-Neck“-Dermatitis zeigte keinen Effekt von antimykotischen Cremes und Shampoos, die sich gegen *Malassezia sympodiales* richten.
- Topische Steroide allein stellen einen effektiven Ansatz dar, um die Kolonisierung von *Staphylococcus aureus* zu reduzieren.

Studien seit 1999

Im Zeitraum 1999 bis 2004 finden sich zwei kontrollierte Studien zur antimikrobiellen Therapie bei Neurodermitis. Weiterhin wurde als neues antiseptisches Therapieprinzip antiseptisch wirksame Unterwäsche bei Patienten mit Neurodermitis untersucht, diese Studien sind im Abschnitt „Nicht-pharmakologische Behandlungen: Spezielle Kleidung“ abgehandelt.

Boguniewicz et al.⁴⁰ untersuchten in einer placebokontrollierten, verblindeten Studie mit „Crossover“-Design das Cephalosporin Cefuroxim, das 2 x täglich oral über zwei Wochen gegen Placebo getestet wurde. Die Patienten durften zusätzlich ein mittelstarkes Steroid während der Behandlung auftragen. Das Cephalosporin führte im Vergleich zu Placebo zu keiner signifikanten Verbesserung des Hautzustandes, obwohl die Kolonisierungsdichte von *Staphylococcus aureus* während des Behandlungszeitraums signifikant abnahm. Allerdings kam es auch kurz nach Therapieende wieder zur Rekolonisierung. Die Autoren folgerten, dass eine ständige antiseptische Therapie in Kombination mit einer antientzündlichen Therapie wahrscheinlich sinnvoller ist, als die systemische antibiotische Therapie.

Kommentar: Eine Verschleppung des Effekts durch das „Crossover“-Design ist bei einer kurzen Auswaschphase von nur einer Woche bei dieser Studie nicht auszuschließen.

Lintu und Mitarbeiter²¹⁶ untersuchten 80 Patienten mit atopischer Dermatitis im Bereich des Kopfes, des Nackens und der Schulterregion, bei denen eine Sensibilisierung (mittels IgE- 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 Kolonisierungsdichte der Hefepilze im Vergleich zu Placebo, so dass die Autoren folgerten, dass bei bekannter Sensibilisierung gegen die genannten Pilze und entsprechender Kolonisierung eine antimykotische Behandlung bei Neurodermitis sinnvoll ist.

Kommentar: Unklar bleibt, warum nicht alle besiedelten Patienten von der Ketokonazoltherapie profitierten. Unklar ist weiterhin, wie lange der optimale Behandlungszyklus sein sollte und wie lange der Therapieeffekt pro Zyklus anhält. Weiterhin ist aufgrund des Nebenwirkungsprofils von Ketokonazol eine Folgestudie mit einem modernerem Imidazolderivat (Itraconazol, Fluconazol) zu fordern.

Fazit

Den Schlussfolgerungen aus dem letzten HTA-Bericht ist hinzuzufügen, dass es mittlerweile eine Reihe von Evidenzen aus offenen Studien gibt, dass eine antimikrobielle / antiseptische Behandlung auch bei nicht infizierter atopischer Dermatitis therapeutisch effektiv sein kann, wobei hier das topisch anzuwendende Antiseptikum Triclosan häufig eingesetzt wurde (zusammengefasst in Breuer et al.⁴⁶ und Breuer et al.⁴⁵).

Weiterhin lässt sich aus der Studie von Lintu et al.²¹⁶ ableiten, dass eine antimykotische Therapie zumindest bei sensibilisierten Patienten mit Neurodermitis, die unter einer Kopf-, Hals- und schulterbetonten Neurodermitis leiden, sinnvoll sein kann.

Des Weiteren ist zu der vorbekannten Evidenz, dass topische Steroide die Kolonisierungsdichte von *Staphylococcus aureus* reduzieren können, hinzuzufügen, dass dieses auch für den topischen Calcineurinantagonisten Tacrolimus gilt.

6.4.2.9 Antihistaminika und Mastzellstabilisatoren

6.4.2.9.1 Antihistaminika

Antihistaminika mit H1-Rezeptor-blockierender Wirkung können unterstützend in der Therapie der atopischen Dermatitis eingesetzt werden. Klinische Studien legen allerdings den Schluss nahe, dass insbesondere der sedierenden Wirkung einiger Antihistaminika in der Durchbrechung des Juckreiz-Kratz-Zirkels eine bedeutende Rolle zukommt. 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. Für die frühe, regelmäßige Gabe von Cetirizin im Kleinkindalter gibt es erste Hinweise, dass die Entwicklung eines allergischen Asthma bronchiale bei Sensibilisierung gegenüber Inhalationsallergenen verzögert (die Folgestudie der so genannten ETAC-Studie, in der diese Aussage aus einer Subgruppenanalyse gewonnen wurde, wurde bislang allerdings noch nicht publiziert) und die Dauer der Behandlungsphasen mit mittelstark bis stark wirksamen topischen Steroiden reduziert werden kann (siehe unten Diepgen⁷³). Zeigen junge Patienten nach Einnahme von Antihistaminika Unruhezustände, so kann dies auf eine paradoxe Reaktion zurückzuführen sein, und das Präparat muss abgesetzt werden.

NICE-HTA¹⁶⁰

Eine Reihe von kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von systemischen Antihistaminika bei atopischer Dermatitis wurde im Berichtszeitraum bis 2000 dargestellt. Die Qualität war nach Einschätzung der Autoren des HTA Berichts¹⁶⁰ „very poor“. Mindestens acht der RCT verwendeten ein „Crossover“-Design, das nach Meinung der Autoren ein „Carryover“-Effekt nicht ausschließt und für die Untersuchung von Therapieeffekten bei Neurodermitis daher nicht optimal ist.

Sedierende H1 Antihistaminika im Vergleich zu Placebo:

- Vier RCT werden dargestellt. Keins zeigt eine klinische Wirksamkeit von sedierenden Antihistaminika auf die Neurodermitis.
- H2-Antihistaminika versus Placebo: Die beiden Studien, die den Effekt von H2-Antihistaminika auf die Neurodermitis untersuchten, zeigten kein positives Ergebnis. Nach Meinung der Autoren waren aber beide Studien „under-powered“, um mindestens eine mäßige Verbesserung der Neurodermitis zu entdecken.
- Weniger sedierende H1-Antihistaminika: Sieben RCT mit widersprüchlichen Ergebnissen werden dargestellt. Die größte Studie mit 817 Patienten war zu dem Zeitpunkt nur als mündliche Mitteilung des Erstautors (siehe Diepgen⁷³) kommuniziert und konnte nicht in die Bewertung einbezogen werden. Die zweitgrößte Untersuchung (n = 187, Hannuksela et al.¹⁴⁴) verglich drei verschiedene Dosen von Cetirizin mit Placebo. Die vierfache der empfohlenen Dosis führte dabei zu Therapieeffekten auf die Neurodermitis (und zu einer Sedierung).

Das Hauptfazit lautete, dass die routinemäßige Verwendung von Antihistaminika zur Therapie der Neurodermitis nicht empfohlen werden kann.

6.4.2.9.2 Ketotifen

Im Vorbericht¹⁶⁰ wurden zwei RCT ausgewertet. Weder bei Kindern noch bei Erwachsenen ließ sich ein therapeutischer Effekt zeigen.

6.4.2.9.3 Mastzellstabilisatoren (Cromoglycinsäure, Nedocromilnatrium und Tiacrilast)

Gemäß Vorbericht¹⁶⁰ hatte orale Cromoglycinsäure keinen therapeutischen Effekt auf die Neurodermitis. Die topische Anwendung von Cromoglycinsäurelösung hatte in drei Studien eine therapeutische Wirkung. Allerdings sind die Studien aufgrund der unterschiedlichen Designs nicht miteinander vergleichbar.

Zwei Studien zur topischen und ein RCT zur oralen Anwendung von Nedocromil zeigten keine therapeutische Wirkung auf die Neurodermitis. Allerdings wurde auf methodische Mängel dieser Studien hingewiesen.

Eine Wirkung von topisch angewandtem Tiacrilast, einem weiteren Mastzellstabilisator, ließ sich nicht nachweisen.

In zwei kontrollierten Studien hatte topisches Doxepin eine juckreizlindernde Wirkung bei Neurodermitis. Eine häufige Nebenwirkung der Substanz war Schwindel, so dass Zweifel an der Verblindung in diesen Studien bestanden.

Publikationen nach 2000

Zwischen 2000 und 2003 wurde ein RCT zu sedierenden H1-Antihistaminika und drei RCT zu den weniger sedierenden H1-Antihistaminika gefunden, die in Tabelle 24: Ausgeschlossene medizinische Literatur dargestellt sind. Kontrollierte neuere Studien zu den Stichworten H1-Antihistaminika, sedierende Antihistaminika, Ketotifen, Cromoglycinsäure, Nedocromilnatrium und Doxepin fanden sich nicht.

6.4.2.9.4 Sedierende H1-Antihistaminika

Insgesamt 155 Kinder mit Neurodermitis zwischen ein und zwölf Jahren (mittleres Alter: sieben Jahre) wurden in einer Multicenterstudie mit Chlorpheniraminemaleat versus Placebo behandelt²³⁶. Die Dosierung durfte bei Bedarf während der vierwöchigen Studie gesteigert werden. Es zeigte sich kein Effekt von Chlorpheniraminemaleat auf die Neurodermitisausprägung oder den Juckreiz.

6.4.2.9.5 Weniger sedierende H1-Antihistaminika

Loratadinsirup versus Placebo wurde über 15 Tage in Kombination mit Mometasonfuroat 0,1 % Creme einmal täglich verabreicht⁶³. Hier zeigte sich eine signifikante Verbesserung des SCORAD (zur Errechnung des in Europa am weitesten verbreiteten Schweregradscore siehe Anhang 7.6.3 SCORAD (Severity Scoring of Atopic Dermatitis / Scoring of Atopic Dermatitis)) und Juckreizes in beiden Gruppen nach 15 Tagen ($p < 0,001$), jedoch konnte kein zusätzlicher Effekt von Loratadin gezeigt werden ($p = 0,99$).

In der so genannten ETAC-Studie wurden 817 Kindern (12 bis 24 Monate) mit Neurodermitis und einer positiven atopischen Familienanamnese Cetirizin (0,25 mg / kg) oder Placebo zweimal täglich über 18 Monate verabreicht⁷³. Eine Begleitmedikation zur Behandlung der Neurodermitis war erlaubt. 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 Placebogruppe als in der Cetrizingruppe (24,9 % versus 18,6 %, $p = 0,03$) beobachtet, während kein signifikanter Unterschied im Steroidverbrauch bestand.

In der Untergruppe von Kindern mit einem SCORAD > 25 war weiterhin ein steroidsparender Effekt durch Cetirizin erfassbar. Die Autoren folgern, dass künftige Studien mit dem primären Endpunkt Neurodermitis notwendig sind, um diesen Effekt zu sichern. In einer weiteren Publikation wurden die Nebenwirkungen während der Behandlung mit Cetirizin versus Placebo in der ETAC-Studie verglichen⁹². Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

In einer weiteren, groß angelegten Studie wurden 392 Patienten (> 16 Jahre) mit Neurodermitis untersucht¹⁹¹. Hier wurde Fexofenadinhydrochlorid 60 mg versus Placebo über eine Woche zweimal täglich verabreicht. Als Begleitmedikation wurde 0,1 % Hydrokortisonbutyrat zweimal 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.

Eine Reihe weiterer im Berichtszeitraum publizierter Artikel, die unter dem Stichwort Histamin bei Neurodermitis in der Literaturrecherche gefunden wurden, wurden nicht in die Auswertung aufgenommen (Begründung siehe Anhang, Tabelle 24: Ausgeschlossene medizinische Literatur).

Fazit

Es existieren keine kontrollierten Studien, die eine klinische Wirksamkeit von sedierenden Antihistaminika auf die Neurodermitis zeigen. Allerdings gibt es ältere Arbeiten, die einen signifikanten Effekt auf die Sedierung, eine Nebenwirkung, die therapeutisch genutzt wird, zeigten.

Das nicht-sedierende Antihistaminikum Fexofenadinhydrochlorid führte in Kombination mit dem mittelstarken topischen Steroid im Placebovergleich zu einer raschen Juckreizreduktion bei Patienten > 16 Jahre. Loratadin hatte in einer Studie in Kombination mit dem stärkeren topischen Steroid dagegen keinen additiven therapeutischen Effekt auf die Neurodermitis.

Direkte Therapieeffekte auf die Neurodermitis bei Kindern (12 bis 24 Monate) ließen sich im Rahmen der ETAC-Studie dagegen im großen Gesamtkollektiv nicht sichern. Lediglich der Verbrauch von anderen Antihistaminika ließ sich durch Cetirizin reduzieren. In der Untergruppe der schwerer betroffenen Kinder ergab sich ein reduzierter Verbrauch von topischen Steroiden.

Die Evidenzen der therapeutischen Wirkung von Antihistaminika sind nach wie vor nicht sehr ausgeprägt. Eine gezielte Begleitmedikation ist jedoch insbesondere aufgrund der beiden größeren kontrollierten Studien im Berichtszeitraum zu rechtfertigen.

Systemisch applizierte Mastzellstabilisatoren (Cromoglycinsäure, Nedocromilnatrium, Ketotifen) sowie H2-Antihistaminika zeigten in Studien (alle vor 2000 durchgeführt) keine Wirksamkeit auf die Neurodermitis. Lediglich die (für die Behandlung der Haut nicht verfügbare) topische Anwendung von Cromoglycinsäure und die topische Anwendung von Doxepin hatten in klinischen Studien Einfluss auf den Juckreiz, so dass die Substanzen weiterhin für klinische Studien interessant scheinen.

6.4.2.10 Diätetische Interventionen

Etwa die Hälfte der Säuglinge und Kleinkinder mit einem persistierenden Ekzem weist gleichzeitig eine Sensibilisierung gegen Nahrungsmittel auf. Eine klinisch aktuelle Allergie gegen Nahrungsmittelkomponenten (vornehmlich Kuhmilch und Hühnerei) lässt sich nur bei einer Minderheit dieser Kinder nachweisen. Eine diätetische Intervention bei Säuglingen und Kleinkindern mit atopischer Dermatitis ist nur dann gerechtfertigt, wenn die Aktualität einer Nahrungsmittelallergie eindeutig nachgewiesen wurde. Der Goldstandard eines derartigen Nachweises besteht in der doppelblinden placebokontrollierten Provokation des verdächtigen Nahrungsmittels, die gegebenenfalls repetitiv, d. h. an mindestens drei aufeinander folgenden Tagen durchgeführt werden sollte. Auf entsprechende Leitlinien und Positionspapiere zur oralen Provokation der atopischen Dermatitis der Arbeitsgruppe Nahrungsmittelallergie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft zusammen mit dem Berufsverband Deutscher Dermatologen wird verwiesen^{106, 359-362}.

Die Notwendigkeit einer diätetischen Intervention ist wegen eines günstigen natürlichen Krankheitsverlaufs mit einer zu erwartenden Toleranz gegenüber Nahrungsmitteln häufig zeitlich begrenzt. In der Regel sollte die doppelblinde orale Provokation nach einem bis zwei Jahren nochmals durchgeführt werden. Bei hohem Sensibilisierungsgrad kann eine Abklärung der klinischen Relevanz von Nahrungsmitteln als Triggerfaktoren auch bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit atopischer Erkrankungen sinnvoll sein. Auf eine aktuelle Übersichtsarbeit³⁶⁶ zu diesem Thema wird verwiesen.

6.4.2.10.1 Diätetische Restriktionen

Im NICE-HTA¹⁶⁰ wurden acht randomisierte, kontrollierte Studien zum Thema Eliminationsdiät bei vorhandener Neurodermitis gefunden.

Weiterhin beschäftigte sich der HTA-Bericht auch mit diätetischen Interventionen zur Vorbeugung der Neurodermitis, die in diesem Kapitel nicht diskutiert werden - hier wird auf die aktuelle Leitlinie des Abap verwiesen³⁰².

Die Autoren des HTA-Berichts¹⁶⁰ fassen die Evidenz zur diätetischen Restriktion bei vorhandener Neurodermitis wie folgt zusammen:

- Die vorhandenen Studien sind so unterschiedlich, dass eine statistische Zusammenfassung der Ergebnisse unterschiedlicher Studien nicht möglich ist.
- Eliminationsdiäten sind schwierig für Familien und Patienten durchzuführen, sogar in einer hoch motivierten Atmosphäre während einer klinischen Studie.
- Die Dropoutraten in Neurodermitisstudien sind besonders hoch bei Eliminationsdiäten und Diäten, die Milchhydrolysate enthalten.
- Die kontrollierten Studien, die ein Paralleldesign mit einer nicht-verblindeten normalen Kontrolldiät verwenden, beinhalten das Risiko, dass ein Bias hinsichtlich der aktiv behandelten Gruppe in Bezug auf Motivation und zusätzliche Unterstützung besteht.
- Studien, in denen alle Teilnehmer auf eine Eliminationsdiät gesetzt werden und das verdächtige Nahrungsmittel gegen ein Kontrollnahrungsmittel eingeführt wird, beinhalten das Risiko, über das Kontrollnahrungsmittel ein anderes Allergen (z. B. Soja) einzuführen, oder das verdächtige Allergen (z. B. Kuhmilch) in einer Art und Weise einzuführen, die nicht die reale Situation wiedergibt.
- „Crossover“-Studien sind nicht die beste Methode, um den Nutzen von diätetischen Eliminationen zu beurteilen, da hier Verschleppungseffekte, bedingt durch die Reihenfolge der Diäten, auftreten können.
- Es gibt kaum Evidenz, die eine Milch- und Ei-freie Diät bei Neurodermitis generell, d. h. bei unselektierten Patientengruppen, sinnvoll erscheinen lassen.
- Es gibt keine Evidenz, die die Verwendung einer Elementar- oder auf wenige Nahrungsmittel restringierte Diät bei Neurodermitis unterstützt.
- Es gibt einige Evidenz, die die Durchführung einer Ei-freien Diät bei Säuglingen unterstützt, wenn eine Eiallergie bei nachweisbaren spezifischen IgE vermutet wird. Aus methodischen Gründen müssen die vorhandenen Studien allerdings mit großer Vorsicht interpretiert werden.

- Zukünftige Studien sollten langfristiger angelegt sein, pragmatischer sein und sicherstellen, dass eine Randomisierung durchgeführt wurde.
- Wenn eine Verblindung der Teilnehmer nicht möglich ist, sollten die objektiven Ergebnisse z. B. durch Fotografien dokumentiert werden und bei unabhängigen verblindeten Untersuchern beurteilt werden.
- Weiterhin weisen die Autoren des HTA-Berichts¹⁶⁰ darauf hin, dass langfristige Effekte von Eliminationsdiäten, die auf Ergebnissen von doppelblinden, placebokontrollierten oralen Provokationstests aufbauen, in kontrollierten Studien ebenfalls noch untersucht werden müssen.

Studien seit 1999

Im Zeitraum von 1999 bis 2004 wurde eine Reihe von Studien zu Prädiktoren positiver Testreaktionen auf Nahrungsmittel bei Patienten mit atopischer Dermatitis 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. Diese Studien sind in einer aktuellen Übersicht³⁶⁶ zusammengefasst.

Aufgrund der Ergebnisse kontrollierter oraler Provokationen mit Nahrungsmitteln lassen sich derzeit folgende Rückschlüsse ziehen:

- Grundnahrungsmittel (Milch, Ei, Weizen, Soja) führen bei mehr als 30 % 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 10 bis 15 % 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 Kindern, aber auch bei Jugendlichen und Erwachsenen zu Ekzemverschlechterungen der Neurodermitis führen.
- Negative Testergebnisse und eindeutige, schwere Soforttypreaktionen lassen sich nach „offener“ Provokation mit Nahrungsmitteln meist eindeutig interpretieren. Um die klinische Relevanz von Nahrungsmitteln für die Neurodermitis zu überprüfen, ist es dagegen aus methodischen Gründen häufig angezeigt, kontrollierte, verblindete Provokationen durchzuführen und den Hautzustand zumindest auch am Tag nach der Provokation (ggf. auch länger) zu begutachten.

In der Literaturrecherche fanden sich mit den Stichwortsuchen Diet* und Neurodermitis 17 Referenzen, die Aspekte zur Allergieprävention oder zur oralen Provokation darstellten. Randomisierte kontrollierte Studien zu Eliminationsdiäten bei Neurodermitis finden sich in diesen Referenzen nicht.

6.4.2.10.2 Essentielle Fettsäuren

Vor dem Hintergrund einer nachweisbaren verminderten delta-6-Desaturase-Aktivität bei Neurodermitis wurden im Vorberichtszeitraum¹⁶⁰ Studien zur Supplementierung mit essentiellen Fettsäuren durchgeführt. Diese sollten ein aus dem Enzymdefekt resultierendes Defizit von Gammalinolensäure kompensieren.

Studien wurden durchgeführt mit Nachtkerzenöl, welches 8 bis 10 % Gammalinolensäure enthält, sowie Borretschöl, das mindestens 23 % Gammalinolensäure enthält. Die topische Anwendung von Nachtkerzenöl wurde ebenfalls untersucht. Fischöle sind insbesondere reich an essentiellen n-3-Fettsäuren und es wurde spekuliert, dass n-3-Fettsäuren mit n-6-Fettsäuren konkurrieren können, was in einer reduzierten Entzündungsaktivität bei Neurodermitis resultieren könnte.

Im Vorberichtszeitraum¹⁶⁰ wurden 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 dargestellt. Die relativ große Anzahl von Studien führte insgesamt zu keinen überzeugenden Wirksamkeitsnachweisen von essentiellen Fettsäuren bei Neurodermitis.

Die Autoren fassen die Ergebnisse wie folgt zusammen:

Die größte Studie zur Gabe von Borretschöl bei Neurodermitis zeigte keinen generellen Nutzen im Vergleich zur Placebokontrolle. Eine weitere kontrollierte Studie mit hohen Dosierungen mit Nachtkerzenöl scheint allerdings gerechtfertigt.

Die größte Studie zur Supplementierung mit Fischöl bei Neurodermitis zeigte keinen Nutzen.

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

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

Studien seit 1999

In der Literaturrecherche fanden sich keine kontrollierten klinischen Studien zum Thema Nachtkerzenöl und Neurodermitis. Zwei Arbeiten werden zum Thema Borretschöl und Neurodermitis gefunden. Takwale et al.³³⁵ führten eine randomisierte doppelblinde placebokontrollierte klinische Studie in Parallelgruppen durch. Es wurden 140 auswertbare Patienten, darunter 69 Kinder rekrutiert. Erwachsene erhielten vier Kapseln Borretschöl zweimal täglich (entspricht 920 mg Gammalinolensäure). Kinder erhielten die Hälfte über einen Zeitraum von jeweils zwölf Wochen. Es wurde ein klinischer Schweregradscore (SASSAD) als primärer Endpunkt bestimmt. Ein Symptomscore, der auf einer visuellen Analogskala bestimmt wurde, die Verwendung von topischen Kortikosteroiden sowie die globale Bestimmung des Hautzustands der Teilnehmer wurden ebenfalls ausgewertet. Es gab einen nicht-signifikanten Trend in der Verbesserung des Scores zugunsten des Placebos: Der mittlere SASSAD-Score fiel von 30 auf 27 in der aktiv behandelten Gruppe und von 28 auf 23 in der Placebogruppe. Keine signifikanten Veränderungen traten bei den anderen Messparametern auf. Die getrennte Untersuchung von Erwachsenen und Kindern zeigte keine Unterschiede. Die Autoren folgerten, dass Gammalinolensäure keinen Nutzen in der Behandlung der atopischen Dermatitis hat.

Weiterhin wird eine Studie mit dem Titel „Borretschöl ist ineffektiv bei Neurodermitis“ in der Datenbank gefunden³²⁹, der leider nicht im Volltext verfügbar ist.

Die Stichwortsuche mit „Fischöl“ und „Neurodermitis“ führte zu einem Treffer in der Literaturrecherche. Mayer et al.²²⁶ führten eine Studie mit 22 Patienten mit mäßiger bis schwerer atopischer Dermatitis durch. Diese erhielten randomisiert i. v. Infusionen über zehn Tage zweimal täglich entweder mit einer Fischölemulsion (n-3-Fettsäure-haltig) oder mit einer konventionellen Sojabohnenölemulsion (n-6-Fettsäure-haltig). Die Schwere der Hauterkrankung wurde täglich mit einem Score evaluiert, der die Rötung, Infiltration, Schuppung und eine subjektive Einschätzung der Patienten enthielt. 20 Patienten waren auswertbar. Eine deutliche Verbesserung der Neurodermitis wurde in beiden Gruppen beobachtet. In den Behandlungstagen sechs, sieben, acht und zehn war der Schweregradscore, definiert als Summe aller Scores signifikant deutlicher verbessert ($p < 0,05$) in der Gruppe, die fischölmhaltige Infusionen bekommen hatten im Vergleich zur Gruppe, die sojaölmhaltige Infusionen bekommen hatten. Allerdings kam es in der Gruppe der Fischöl-infundierten Patienten zu einigen Rezidiven in der vierwöchigen Nachbeobachtungsphase, während bei den Sojaöl-substituierten Patienten eine längerfristige Verbesserung des Hautzustands beobachtet wurde. Die Autoren interpretierten ihre Ergebnisse in der Art, dass n-3-Fettsäuren einen günstigen Kurzzeiteffekt auf die Schwere der Neurodermitis haben können. Ein möglicher Langzeiteffekt von n-6-Fettsäuren sollte allerdings in weiteren Studien untersucht werden.

Kommentar

Dieses ist eine sehr interessante Beobachtung an einem allerdings sehr kleinen Kollektiv, das in einer placebokontrollierten Studie reproduziert werden sollte und in Beziehung zu den negativen Ergebnissen zur oralen Substitution mit n-3-Fettsäuren gesetzt werden muss.

6.4.2.11 Vitamin B6 (Pyroxidin)

Im Vorberichtszeitraum¹⁶⁰ 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.

Studien seit 1999

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

6.4.2.11.1 Vitamin E

Im Vorberichtszeitraum¹⁶⁰ 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 HTA-Autoren¹⁶⁰ schwierig zu interpretieren, da keine Placebokontrolle durchgeführt wurde.

Studien seit 1999

Die Literaturrecherche ergab eine einfachblinde klinische Studie³⁴⁰, bei der 96 Patienten randomisiert in zwei Gruppen entweder 400 IU Vitamin E einmal täglich über acht Monate oder Placebo 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 1500 auf 490 IU / ml in der Gruppe, die mit Vitamin E behandelt wurde, im Vergleich zur Placebogruppe (1239 versus 812 IU / ml) beschrieben. Die Autoren folgerten, dass Vitamin E ein exzellentes therapeutisches Werkzeug zur Behandlung der Neurodermitis sein kann.

Kommentar

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.

6.4.2.11.2 Zink

Im Vorberichtszeitraum¹⁶⁰ wurde eine kontrollierte Studie dargestellt, die keinen Effekt von Zinksupplementierung auf die Neurodermitis zeigte. In der aktuellen Literaturrecherche fand sich keine entsprechende Folgestudie.

6.4.2.11.3 Laktobazillen

Zu diesem Thema wurde im Vorberichtszeitraum¹⁶⁰ eine kontrollierte Studie gefunden mit einem kleinen Patientenkollektiv dargestellt, die günstige Effekte von Laktobazillen auf den Hautzustand bei Neurodermitis zeigten.

Studien seit 1999

Die systematische Literaturrecherche bringt die Ergebnisse von drei weiteren Studien, die den Effekt von Laktobazillen bei manifester atopischer Dermatitis untersuchen (hiervon sind weitere Studien getrennt zu betrachten, in denen im Berichtszeitraum mit Lactobazillen zur primären Prävention der Neurodermitis eingesetzt wurden; diese werden hier nicht berücksichtigt, siehe hierzu Schäfer et al.³⁰³. Isolauri et al.¹⁶⁹ beschreiben eine randomisierte doppelblinde placebokontrollierte Studie mit 27 Säuglingen (mittleres Alter: 4,6 Monate), die eine Neurodermitis unter ausschließlichem Stillen entwickelten. Diese Säuglinge wurden mit einem Stärkehydrolysat aus Molkeproteinen ernährt, 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 Lactobacillussubstitution ernährt wurden. Unterstützend zum klinischen Effekt werden Vitroparameter (lösliches CD4 im Serum und EPX im Urin) dargestellt. Die Autoren folgerten, dass der Ansatz, die Neurodermitis mit Probiotika zu behandeln eine neue Richtung bei der Suche nach Strategien für die Behandlung und Prävention der Neurodermitis darstellt.

Kommentar

Die Studie enthält interessante Ergebnisse, die allerdings an einem nur sehr kleinen Kollektiv gewonnen wurden.

Rosenfeldt et al.²⁹⁵ untersuchten in einer doppelblinden placebokontrollierten Studie mit „Crossover“-Design zwei Lactobazillenstämme im Vergleich zu Placebo, die zusammen über einen Zeitraum von sechs Wochen, Kindern in der Altersgruppe von 1 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 %. Auch gingen 56 % der Patienten nach Lactobazillenbehandlung davon aus, dass das Ekzem sich gebessert hatte, während nur 15 % 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. Die Autoren folgerten, dass eine Kombination der Lactobazillen beim Management der Neurodermitis nützlich sein kann.

Kommentar

Die Studie zeigt keinen signifikanten Effekt auf den primären Parameter (SCORAD-Index), jedoch Effekte auf Einzelitems des SCORAD-Indexes sowie auf die globale Einschätzung der Patienten. Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse, dass allergische Patienten deutlicher auf Lactobazillen ansprechen als nicht-allergische, muss in Folgestudien gezielt weiter untersucht werden.

Studien seit 2004

Weston et al.³⁶⁸ untersuchten den Effekt von Lactobacillen bei 56 Kindern zwischen sechs und 18 Monaten mit moderater bis schwerer Neurodermitis. Sie beschreiben eine Reduktion des Hautscores, der signifikant in der Lactobazillenbehandelten Gruppe, nicht jedoch in der Placebogruppe. Die Arbeit ist kritisch zu bewerten, da kein direkter Verum / Placebovergleich durchgeführt wurde.

Viljanen et al.³⁵⁰ untersuchten über einen Zeitraum von vier Wochen bei 230 Kindern mit vermuteter Kuhmilchallergie und gleichzeitig bestehender Neurodermitis den Effekt von Lactobazillen 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 Lactobazillen. Auch diese Studie ist kritisch zu bewerten, da hier lediglich eine Subgruppenanalyse herausgestellt wird.

In einer weiteren, bislang nur als Abstract publizierten Studie¹³¹ an über 150 Säuglingen mit milder Neurodermitis zeigte sich kein Effekt von Lactobazillen gegenüber Placebo.

Zusammenfassend gibt es keine überzeugenden Evidenzen dafür, dass Probiotika einen positiven Effekt auf den Verlauf der Neurodermitis haben können. Definitiv reichen die publizierten Studien nicht aus, um hier bereits eine generelle Empfehlung zur Behandlung auszusprechen. In der Realität enthalten allerdings mittlerweile fast alle hypoallergenen Milch(ersatz)formula zur Säuglingsernährung bereits (niedrig dosiert) Probiotika.

6.4.2.12 Nicht-medikamentöse Maßnahmen

6.4.2.12.1 Hausstaubmilbenreduktion

Im Vorberichtszeitraum¹⁶⁰ wurden drei randomisierte kontrollierte Studien zum Effekt einer Hausstaubmilbenreduktion bei Neurodermitis gefunden. Die Autoren folgerten:

- Es gibt einige Evidenzen, dass die Reduzierung von Hausstaubmilbenallergenen in der häuslichen Umgebung bei Neurodermitispatienten nützlich ist.
- Die aus klinischer Sicht nützlichste und leichteste Methode zur Hausstaubmilbenreduktion ist aber nicht bekannt.
- Es gibt wenig Evidenz zur Wirkung von Staubsaugern mit einem speziellen Filter im Hinblick auf den Hautzustand bei Neurodermitis.
- Es gibt keine Evidenz, die die Verwendung von Sprays, die Hausstaubmilben töten, unterstützt.

Weitere Studien zur Erradikation von Hausstaubmilben sind notwendig. Diese sollten größer und pragmatischer sein, als diejenigen, die bereits vorlagen, und zusätzlich eine Kosteneffektivitätsanalyse enthalten.

Studien seit 1999

In einer kontrollierten schwedischen Studie von Holm et al.¹⁶³ wurden ebenfalls signifikante Effekte von Encasing auf den Ekzemzustand gemessen, allerdings auch bei nicht sensibilisierten Patienten und bei geringer Milbenexposition, so dass die Autoren diskutierten, dass durch Hausstaubmilbenreduktionen (Encasing) wahrscheinlich auch andere Provokationsfaktoren des Ekzems (z. B. staphylogene Komponenten) reduziert werden.

In einer weiteren kleineren deutschen kontrollierten Studie¹³⁶ wurden 20 Patienten randomisiert und entweder mit Encasing und akariziden Sprays (Tanninsäure und Benzylbenzoat) oder mit Placebo

behandelt. Durch die aktive Behandlung ließ sich die Exposition von Milbenallergenen signifikant reduzieren, die Intervention zeigte jedoch keinen signifikanten Effekt auf den Hautzustand (SCORAD). Die geringe Fallzahl lässt allerdings hier keine generellen Rückschlüsse zu.

In der aktuellen Literaturrecherche ist eine weitere randomisierte doppelblinde placebokontrollierte Studie²⁵⁴ enthalten, die den Effekt einer milbendichten Umhüllung von Matratzen, Bettdecke und Kissen über einen Zeitraum von zwölf Monaten bei Patienten mit atopischer Dermatitis überprüft. Es wurden insgesamt 86 Patienten in der Altersgruppe acht bis 50 Jahre mit einer atopischen Dermatitis und Allergie gegenüber Hausstaubmilben entweder mit Encasing oder Placebo (d. h. mit Baumwollüberzügen) behandelt.

Das aktive Encasing reduzierte die Konzentration des Majorallergens der Hausstaubmilbe signifikant im Gegensatz zum Placebo. Allerdings führte es nicht zu signifikanten Änderungen der klinischen Parameter (Hautscore, visueller Analogscore für Juckreiz und Schlaflosigkeit, Laborwerte und allergologische Hauttestungen) bei den Patienten. Die Autoren folgerten, dass die Reduktion von Allergenen in anderen Umgebungen (z. B. bei der Arbeit, in der Schule oder im Freien) genauso wichtig sein kann für die Verbesserung von Symptomen bei atopischer Dermatitis wie die häusliche Hausstaubmilbenreduktion. Im Ergebnisteil der Publikation gibt es allerdings doch einige Parameter, die sich nach zwölfmonatiger Intervention (im Gegensatz zur Placebogruppe) signifikant gebessert hatten (insbesondere auch Ekzemschwere und Juckreiz).

Kommentar

Nach wie vor sprechen die Evidenzen aus den Studien des Vorberichtszeitraums¹⁶⁰ bislang mehrheitlich dafür, Hausstaubmilben-reduzierende Maßnahmen (und hierzu gehört insbesondere das Encasing) auch weiterhin bei entsprechend sensibilisierten Patienten durchzuführen.

6.4.2.12.2 Hyposensibilisierung mit Hausstaubmilbenallergenen

Im Vorberichtszeitraum¹⁶⁰ wurden drei kontrollierte Studien zur Hyposensibilisierung dargestellt. In der ersten Studie wurden 26 Kinder durch wöchentliche Injektionen mit Hausstaubmilbenextrakt oder Placebo über den Zeitraum von acht Monaten behandelt. Die klinischen Scores verbesserten sich dramatisch in beiden Gruppen ohne deutlichen Unterschied.

In einer weiteren Studie wurde eine orale Hyposensibilisierung mit Hausstaubmilbenextrakt durchgeführt, die zu keiner statistisch signifikanten Verbesserung führte (heute besteht Konsens, dass die orale Hyposensibilisierung allgemein ineffektiv und von der sublingualen Hyposensibilisierung getrennt zu betrachten ist).

In einer dritten Studie, durchgeführt mit einem Hausstaubmilbenextrakt, der wöchentlich injiziert wurde, kam es zur Verbesserung in der Verum- und in der Placebogruppe, wobei der Effekt in der Verumgruppe klinisch ausgeprägter war. Die Autoren des NICE-HTA¹⁶⁰ folgerten, dass die Datenlage nicht ausreicht, um von einem Effekt der Hyposensibilisierung bei Neurodermitis auszugehen.

Studien seit 1999

In einem Literaturüberblick fasst Mastrandea²²⁵ die bis 2001 publizierten Studien zum Thema Hyposensibilisierung bei Neurodermitis zusammen. Er weist darauf hin, dass es neben mehreren offenen Studien bzw. Fallsammlungen nur zwei kontrollierte klinische Studien gibt.

Eine eigene Studie³⁶⁷ untersuchte 89 Patienten mit atopischer Dermatitis mit einer Sensibilisierung gegen Hausstaubmilben (CAP-RAST > 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 Zeitraum von einem Jahr an. Auch zeigte sich in den Behandlungsgruppen, denen höhere Hausstaubmilbenkonzentrationen injiziert worden war, ein reduzierter Verbrauch von topischen Steroiden.

Kommentar

Vor einer verbindlichen Schlussfolgerung zur Wirksamkeit der Hyposensibilisierung mit Hausstaubmilbenextrakt bei Neurodermitis ist eine prospektive placebokontrollierte Studie mit Hausstaubmilbenkonzentration und einem Injektionsschema, das in der Praxis bei respiratorischen allergischen

Erkrankungen etabliert ist (monatliche Injektionen von Depotpräparaten), notwendig. Aufgrund der bisherigen Ergebnisse ist die Wirksamkeit dieser Therapie wahrscheinlich.

6.4.2.12.3 Vermeidung von Enzym-reichen Detergentien (Waschmitteln)

Im NICE-HTA¹⁶⁰ wurde eine kontrollierte Studie mit geringer Fallzahl gefunden, die keinen Effekt von biologischen enzymfreien Detergentien fand. Neue Studien fanden sich zu diesem Thema nicht.

6.4.2.12.4 Spezielle Kleidung

Die so genannte Wollintoleranz ist ein Minor Kriterium nach den Diagnosekriterien von Hanifin und Rajka für die Diagnosestellung Neurodermitis. Im Vorberichtszeitraum¹⁶⁰ wurden drei kontrollierte Studien gefunden, die Kleidungsstoffe bei Neurodermitis evaluierten.

Zwei Studien aus derselben Arbeitsgruppe untersuchten den Effekt von unterschiedlich weichen bzw. rauen Stoffen (Baumwolle versus Polyester), wobei die beschriebene Verblindung von den Autoren des HTA-Berichts¹⁶⁰ in Frage gestellt wurde. Sie ziehen daraus den Schluss, dass die beiden kontrollierten Studien darauf hinweisen, dass es keine speziellen Aspekte zum Tragen von baumwollhaltiger Kleidung bei Neurodermitis gibt, mit Ausnahme der Tatsache, dass Baumwolle weichere Fasern enthielt als die in den Studien verwendeten synthetischen Stoffe.

Eine dritte Studie untersuchte verschiedene Windelarten bei Neurodermitis. Diese Studie weist darauf hin, dass der Ausschlag im Windelbereich weniger stark bei Säuglingen mit Neurodermitis ist, die Windeln mit einem absorbierenden Material tragen. Dieses hat jedoch keinen Effekt auf Ekzeme an anderen Körperstellen. Die aktuelle Literaturrecherche ergab keine kontrollierte klinische Studie zu diesem Thema.

Weiterhin wurde der Effekt von antiseptisch wirksamer Kleidung (Unterwäsche) auf die Neurodermitis untersucht. In einer offenen Seitenvergleichsstudie wurde zunächst 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 Silberbeschichtete Kleidung getragen worden war¹¹³. Ricci et al.²⁹⁰ untersuchten in einer (nicht-randomisierten) Vergleichsstudie 46 Kinder mit Neurodermitis, von denen 31 Unterwäsche mit einem antiseptischen Zusatz verordnet erhielten. Nach einer Woche war der Hautzustand, gemessen mittels SCORAD in der Gruppe der Kinder, die antiseptisch wirksame Unterwäsche getragen hatte, deutlich gebessert. Auch wenn die Studien noch keinen hohen Evidenzgrad aufweisen, sind sie doch ein Hinweis darauf, dass hier weitere gezielte kontrollierte Studien lohnenswert sein können.

6.4.2.12.5 Salzbäder

Im Vorberichtszeitraum¹⁶⁰ wurde keine randomisierte kontrollierte Studie zu diesem Thema gefunden, insbesondere gibt es keine Studie, die den Effekt von Salzbädern versus Bädern in normalem Süßwasser vergleicht. Die Autoren stellten im Vorbericht¹⁶⁰ lediglich die Ergebnisse einer japanischen randomisierten kontrollierten Studie dar, in der der Effekt von Tiefseesalz versus physiologischer Saline auf den Hautzustand bei milder bis schwerer Neurodermitis verglichen wurden. Beide Salzlösungen wurden nach Sterilisation auf 65 Grad erhitzt, bevor sie auf die Haut gesprüht und nach zehn Minuten im Bad gewaschen wurden. Die Behandlung erfolgte täglich über den Zeitraum von einer Woche. Es gab insgesamt nur einen geringen klinischen Effekt dieser Behandlung ohne signifikante Unterschiede. Die aktuelle Literaturrecherche ergab diesem Thema keine Literaturstelle.

6.4.2.12.6 Neurodermitisschulung

Im Vorberichtszeitraum¹⁶⁰ wurde eine randomisierte kontrollierte Studie dargestellt, die den Effekt einer Neurodermitisschulung 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 atopischer Dermatitis 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 ($p < 0,05$). Die Studie zeigte einen moderaten Nutzen einer Schulung durch eine Krankenschwester zusätzlich zu einer Standardtherapie.

Studien seit 1999

Chinn et al.⁶¹ untersuchen nochmals 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.

Diepgen et al.⁷⁴ weisen in einer Übersichtsarbeit auf eine zur Publikation eingereichte (Staab et al., BMJ in revision) kontrollierte deutsche Multicenterstudie zur Neurodermitisschulung hin, in der drei Altersgruppen separat untersucht wurden. Die Schulung wurde bei etwa 1000 Patienten bzw. deren Eltern nach einem Wartekontrolldesign (ein Jahr Wartezeit) durchgeführt, wobei hier Eltern mit Kindern mit Neurodermitis in der Altersgruppe von null bis sieben Jahren, in der Altersgruppe von acht bis zwölf Jahren sowie Jugendliche in der Altersgruppe von 13 bis 18 Jahren separat evaluiert worden. In allen Altersgruppen kam es zu einer signifikanten Verbesserung des Hautzustands nach einem halben und einem Jahr nach ambulanter Neurodermitisschulung, die interdisziplinär mit einem Arzt, einem Psychologen und einem Diätassistenten über eine Dauer von sechs x zwei Stunden durchgeführt worden war. Die Verbesserung des Hautscores (SCORAD) war signifikant deutlicher in den geschulten Gruppen noch ein Jahr nach Schulung im Vergleich zu den wartenden Gruppen. Signifikante Verbesserungen ergaben sich auch in den erhobenen Lebensqualitätsparemtern.

Kommentar

Die Studie zeigt, dass eine kurze Intervention mittels Neurodermitisschulung eine effektive Maßnahme zum Management der Neurodermitis bei kleinen Kindern, als auch bei älteren Kindern und Jugendlichen darstellt.

6.4.2.12.7 Bioresonanztherapie

Im NICE-HTA¹⁶⁰ wird eine sorgfältig durchgeführte randomisierte placebokontrollierte Studie zur Bioresonanztherapie dargestellt, die keinen klinischen Effekt dieser Methode auf die Neurodermitis zeigt. Eine entsprechende Literaturstelle findet sich in der aktuellen Literaturrecherche nicht.

6.4.2.12.8 Psychologische Behandlung

Psychologische und emotionale Faktoren werden seit langer Zeit als relevante Einflussfaktoren für die atopische Dermatitis angesehen, auch wenn es nicht sicher ist, in welchem Ausmaß derartige Faktoren wiederum durch das Ekzem beeinflusst werden. Raap et al.²⁷² geben eine aktuelle Übersicht zum Thema Stress und atopische Dermatitis.

Es wurde postuliert, dass ein Anteil des Kratzens zur Gewohnheit werden kann, die dann im so genannten Juckreiz-Kratzzyklus zu einer Verschlechterung des Ekzems resultiert, das wiederum über den Juckreiz zum verstärkten Kratzen führt. Verhaltenstherapeutische Ansätze haben häufig das Ziel, den Juckreiz-Kratzzyklus zu unterbrechen.

Im NICE-HTA¹⁶⁰ wurden zwei randomisierte kontrollierte Studien derselben schwedischen Arbeitsgruppe zur Wirksamkeit verhaltenstherapeutischer Ansätze gefunden. Hier wurden jeweils topische Steroidbehandlungen (unverblindet) verglichen mit Steroidbehandlungen in Kombination mit einem verhaltenstherapeutischen Ansatzpunkt. In der ersten kleineren Studie (17 Patienten) kam es zur signifikant stärkeren Verbesserung des Hautzustands und des Kratzverhaltens nach dem zusätzlichen verhaltenstherapeutischen Ansatz. In der zweiten größeren Studie (45 Patienten) bestand ein Trend in die gleiche Richtung, wobei eine statistische Auswertung dieser Arbeit nicht präsentiert wurde.

Im NICE-HTA¹⁶⁰ wird weiterhin eine Studie zusammengefasst, in der der Effekt des autogenen Trainings mit dem einer kognitiven Verhaltenstherapie verglichen wird und diese beiden Therapieansätze wiederum verglichen werden mit einem standardisierten dermatologischen Neurodermitisschulungsprogramm bzw. einer Kombination der Ansätze. 113 Patienten wurden in die vier Gruppen randomisiert, die Intervention dauerte drei Monate und die Patienten wurden über ein Jahr nachverfolgt. 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 allerdings in der Gruppe, in der ausschließlich ein standardisiertes dermatologisches Neurodermitisschulungsprogramm angeboten worden war, am wenigsten verbessert. Die Autoren des HTA-Berichts von 2000¹⁶⁰ weisen darauf hin, dass in dieser Studie keine ITT-Analyse durchgeführt worden war.

Studien seit 1999

Habib et al.¹³⁷ 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

reduzierten Schweregrad der Neurodermitis. Weiterhin wurden auch 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. Die Autoren folgerten, dass ihr psychoedukatorisches Stressmanagementprogramm eine kurze effektive Behandlung für Neurodermitispatienten darstellt.

Kommentar

Diese sehr optimistische Arbeit muss insbesondere hinsichtlich der dramatischen Effekte in einem größeren Kollektiv wiederholt werden.

Das deutsche Modellvorhaben zur Neurodermitisschulung (siehe oben) enthält auch verhaltenstherapeutische Ansätze. Dieses interdisziplinäre Schulungsprogramm über sechs x zwei Stunden wird zu mehr als einem Drittel der Zeit von einem Psychologen oder Pädagogen begleitet. Die Ergebnisse dieses Schulungsprogramms sind im Abschnitt Neurodermitisschulung zusammengefasst.

6.4.2.12.9 Phototherapie

In der Behandlung der atopischen Dermatitis bei Erwachsenen hat die Phototherapie in den letzten Jahrzehnten einen festen Stellenwert erlangt. Anders als in Großbritannien, aus dem der NICE-HTA stammt¹⁶⁰ ist die Therapie in Deutschland 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.

Technik

Es stehen folgende Strahlenspektren zur Verfügung:

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

NICE-HTA

Der NICE-HTA¹⁶⁰ fasst sechs RCT zusammen, in denen verschiedene Ansätze der Phototherapie in Bezug auf die Neurodermitis geprüft wurden. Hieraus ließen sich folgende Evidenzen ableiten:

- Eine Phototherapie mit UVB (sowohl Schmal- als auch Breitband) ist effektiver als Placebo.
- Eine Phototherapie mit UVB (Schmalband) ist effektiver als eine Phototherapie mit UVA.
- Eine Phototherapie mit UVA-1 (Hochdosis) ist effektiver als eine kombinierte UVA / UVB-Therapie.
- Eine Phototherapie mit UVA-1 (Hochdosis) ist effektiver als eine Therapie mit topischen Steroiden im akuten Schub.

Allerdings schränkten nach Meinung der Verfasser des Berichts methodische Probleme in diesen Studien die Aussagekraft ein. So ist etwa aufgrund der Bräunung durch UV-Licht eine Verblindung von Patienten und Untersucher nicht vollkommen möglich.

Im HTA-Bericht wird auf das Fehlen von Studien zu folgenden Aspekten hingewiesen:

- UVA-1 Hochdosis versus UVB-Schmalband
- PUVA versus Placebo oder versus UVB oder versus Steroide
- Phototherapie (jeglicher Art) versus Immunsuppression
- Langzeitstudien zur Phototherapie
- Studien mit langer Nachbeobachtung (zur Abschätzung eines Krebsrisikos)

Studien seit 2000**UVA-1 (mittlere Dosis) versus UVB (Schmalspektrum)**

Die Autoren Reynolds et al.²⁸⁹ zeigten, dass eine begleitende Phototherapie mit Schmalband-UVB (311 bis 313 nm) effektiver ist als eine begleitende Behandlung mit UVA-1 (340 bis 400 nm, mittlere Dosis) oder mit sichtbarem Licht (> 400 nm).

In einem Halbseitenversuch wurden in einer anderen Studie²¹¹ 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 dreimal 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 UVA1-Therapie und daraus resultierendem vermehrten Schwitzen und Pruritus wurden UVA1-Bestrahlungsgeräte entwickelt, bei denen der Infrarotanteil durch Filtersysteme eliminiert wird (UVA-1 Kaltlichttherapie). Eine bereits 1999 publizierte, aber im HTA-Bericht aus 2000 nicht berücksichtigte Studie verglich die UVA-1-Kaltlichtbehandlung mit UVA-1 (konventionelles System) und einer UVA / UVB-Therapie³⁵².

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 atopischen Dermatitis 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 Niedrigdosistherapie (maximale Einzeldosis 20 J / cm²) zeigte dagegen keine Wirkung⁷⁵.

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 verglichen¹²¹. Hier wurden jeweils achtwöchige Behandlungszyklen mit Ciclosporin mit UVA (bis 16 J / cm²) / 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. Eine intermittierende Ciclosporinbehandlung scheint somit effektiver zu sein als eine UVA / UVB-Behandlung.

Balneophototherapie

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 Schlaflosigkeit⁷¹. Die offene Studie wurde als Pilotstudie in den Bericht aufgenommen und sollte motivierend sein, kontrollierte klinische Studie zur Bade-PUVA, die sich bei der Psoriasis als wirksam erwiesen hat, für die Neurodermitis bei Erwachsenen in Zukunft durchzuführen.

UVB versus Balneophototherapie

Die UVB-Therapie (Schmalspektrum UVB 310 bis 313 nm) wurde im Halbseitenversuch bei der Behandlung der schweren chronischen atopischen Dermatitis mit der Bade-PUVA verglichen. Beide Interventionen erwiesen sich als sehr effektiv in der Behandlung der chronischen atopischen Dermatitis, aufgrund der unkomplizierteren Durchführung zog jedoch der überwiegende Teil der behandelten Patienten im Nachhinein die Schmalspektrum-UVB-Therapie vor (zitiert nach Heratizadeh¹⁵²).

Nebenwirkungen, Sicherheitsprofil

Das Risiko von Herpes-simplex-Rezidiven steigt besonders bei hoch dosierter UVA1-Behandlung¹⁵². Hinsichtlich chronischer Langzeiteffekte sind die vorzeitige Hautalterung und ein möglicherweise erhöhtes karzinogenes Risiko (insbesondere Plattenepithelkarzinome bei PUVA-Therapie) hervorzuheben. Dieses wurde allerdings nicht für Neurodermitispatienten für eine PUVA-Therapie, die über einen längeren Zeitraum durchgeführt wird, 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.

Die Leitlinie zur Neurodermitis empfiehlt daher, Kinder unter zwölf Jahren nur ausnahmsweise mit einer Phototherapie zu behandeln³⁵⁹⁻³⁶¹.

Fazit

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 (sowohl Schmal- als auch Breitband) ist effektiver als Placebo.
- Eine Phototherapie mit UVB (Schmalband) ist effektiver als eine Phototherapie mit UVA.
- Eine Phototherapie mit UVA-1 (Hochdosis) ist effektiver als eine kombinierte UVA / UVB-Therapie.
- Eine Phototherapie mit UVA-1 (Hochdosis) ist effektiver als eine Therapie mit topischen Steroiden im akuten Schub.
- Eine Phototherapie mit UVB (Schmalband) ist effektiver als eine Phototherapie mit UVA-1 in mittlerer Dosierung.
- Eine UVA-1-Behandlung, in der der Infrarotanteil herausgefiltert wird (Kaltlicht), führt zu ähnlichen Ergebnissen wie die konventionelle UVA-1-Behandlung.
- Die Hochdosis-UVA1-Therapie (maximale Einzeldosis 130 J / cm²) ist bei mittelschwerer Neurodermitis ähnlich effektiv wie eine Behandlung mit mittlerer Dosis (maximale Einzeldosis 65 J / cm²). Niedrigere Dosen (bis 20 J / cm²) scheinen bei mittelschwerer Neurodermitis nicht effektiv zu sein.
- Eine intermittierende Ciclosporinbehandlung über einen längeren Zeitraum scheint effektiver zu sein als eine kombinierte UVA / UVB-Behandlung.
- Die Balneophototherapie kann eine mögliche Therapieoption bei Neurodermitis darstellen.

6.4.2.13 Systemische Therapie

6.4.2.13.1 Allergen-Antikörper-Komplexe

Im NICE-HTA¹⁶⁰ werden die Ergebnisse einer randomisierten kontrollierten Studie mit Immunkomplexen, in denen Hausstaubmilbenallergene enthalten waren, als Modifikation der spezifischen Immuntherapie dargestellt. Die Autoren weisen auf eine Doppelpublikation von Teilen der Daten hin. In dieser Studie wurde ein signifikanter Defekt der Effekt Immunkomplextherapie im Vergleich zur Placebotherapie dargestellt mit einer Verbesserung des von den Autoren definierten Ekzemscores von 1000 auf 612 in der aktiven und 1000 auf 859 in der Placebogruppe. Die Reduktion des Juckreizes war in beiden Gruppen nicht deutlich unterschiedlich. Die Autoren gehen von einem moderaten Effekt der Behandlung aus und fordern aus methodischen Gründen eine Reproduktion ihrer Ergebnisse, die im Zeitraum 1999 bis 2004 jedoch nicht erfolgte.

Kommentar

Die komplizierte Herstellung von Allergen-Antikörperkomplexen wird die Implementierung dieses Therapieansatzes in der Praxis wahrscheinlich auch in Zukunft verhindern. Eine pragmatische Alternative scheint die klassische Immuntherapie mit Hausstaubmilbenextrakt zu sein - die klinischen Ergebnisse hierzu sind oben zusammengefasst.

6.4.2.13.2 Ciclosporin

Ciclosporin ist ein seit 1997 für die Behandlung der atopischen Dermatitis 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 (Interleukin Untergruppe 2) und Interferonen und damit einhergehend der T-Zellaktivierung.

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. Bei Einleitung der Therapie wird daher eine initiale Dosis von 2,5 mg / kg KG empfohlen, die im Verlauf auf maximal 5 mg / kg KG gesteigert werden kann (siehe unten).

Ciclosporin ist auch in der Behandlung von Kindern, die einen therapieresistenten, sehr schweren Verlauf der atopischen Dermatitis zeigen, eine mögliche „off-label“-Therapieoption. Vor Behandlungsbeginn sind eingehende Untersuchungen hinsichtlich des allgemeinen körperlichen und insbesondere des nephrologischen Status unerlässlich. Ergänzend sollten zudem kongenitale Fehlbildungen des harnableitenden Systems ausgeschlossen werden. Während der Behandlung mit Ciclosporin wird aufgrund des möglichen Ausbleibens eines Impferfolges von Schutzimpfungen abgeraten.

NICE-HTA

Der Hauptteil der klinischen Studien zu Ciclosporinanwendung bei atopischer Dermatitis wurde im Berichtszeitraum bis 2000¹⁶⁰ dargestellt, während nach 1999 lediglich ergänzende Studien zu Einzelaspekten folgten. Es wurden bis 1999 zwölf RCT gefunden. Hiervon wurden zwei RCT zur topischen und zehn zur systemischen Anwendung gefunden.

Vergleich topisches Ciclosporin zu Placebo

Die beiden RCT führten zu widersprüchlichen Ergebnissen. Fazit der Autoren: Die Evidenzen reichen aufgrund der beiden Studien nicht aus, um die Wirksamkeit von topischem Ciclosporin auf die Neurodermitis beurteilen zu können. Anmerkung der Verfasser: Aufgrund der mittlerweile verfügbaren topischen Immunmodulatoren Pimecrolimus und Tacrolimus scheint es nicht sinnvoll, die Wirksamkeit des schlechter oder kaum resorbierten Ciclosporin bei topischer Anwendung weiter zu verfolgen.

Ciclosporin systemisch (oral) versus Placebo

Zwei von zehn RCT konnten hinsichtlich der Wirksamkeit nicht beurteilt werden, da es sich hier um Studien zur Dosierung und Galenik handelte. In einer dieser Studien³⁹⁶ 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.

Die übrigen acht RCT, die zum Teil hinsichtlich der Daten gepoolt werden konnten, zeigten deutliche Therapieeffekte für die Parameter befallene Fläche, Erythem, Schlaflosigkeit und Reduktion im Steroidverbrauch.

Die Autoren folgern, dass Ciclosporin zweifellos im Vergleich zu Placebo wirksam ist. Allerdings hält diese Wirkung nicht lange an. Die Scores erreichen die Ausgangsniveaus acht Wochen nach Beendigung der Therapie. Aufgrund des Nebenwirkungsspektrums ist es nicht sinnvoll, eine Langzeitbehandlung mit Ciclosporin bei Neurodermitis durchzuführen. Die Reduktion in der Dosis mit dem Ziel der besseren Langzeitverträglichkeit ist mit einer unsicheren Wirksamkeit verbunden und wird nicht empfohlen. Ciclosporin wird als Kurzzeitbehandlung bei refraktärer Neurodermitis empfohlen. Ein direkter Vergleich zur Steroidbehandlung bei dieser Indikation steht aus.

Entwicklungen nach 1999

In der aktuellen Literaturrecherche fanden sich drei RCT.

Dosierung von Ciclosporin in der Behandlung der Neurodermitis

In einer RCT wurde an 106 Erwachsenen mit schwerer Neurodermitis ein Design mit körpfergewichtsunabhängiger Dosierung geprüft⁶⁹. Die Patienten erhielten entweder 150 mg / d oder 300 mg / d Ciclosporin in einer Mikroemulsion über zwei Wochen, danach erfolgte eine Dosisreduktion um 50 % und eine Nachuntersuchung nach acht Wochen. Die höhere Dosis hatte eine höhere klinische Wirksamkeit. Aufgrund der häufigeren Kreatininanstiege 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 zwei bis 16 Jahren

Bei 40 Kindern (zwei bis 16 Jahre) wurde eine repetitive Kurzzeittherapie mit einer kontinuierlichen Behandlung verglichen¹⁴⁹. Hier fand sich eine signifikante Verbesserung von klinischem Score und Lebensqualität in beiden Gruppen ohne signifikante Unterschiede. Eine stabilere Besserung wurde allerdings bei der kontinuierlichen Behandlung mit Ciclosporin beobachtet. Da die Kurzzeitintervalltherapie, 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 parallelisierten Gruppen wurde eine Multicenterstudie durchgeführt¹²¹. Hier wurden jeweils achtwöchige Behandlungszyklen mit Ciclosporin mit UVA (bis 16 J / cm²) / 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. Eine intermittierende Ciclosporinbehandlung scheint somit effektiver zu sein als eine UVA / UVB-Behandlung.

Leitlinien

Für Deutschland existieren zwei Leitlinien, in denen auf das Thema „Therapie der Neurodermitis mit Ciclosporin“ eingegangen wird:

In der Leitlinie „Atopische Dermatitis“³⁵⁹⁻³⁶¹ wird eine Therapie innerhalb der zugelassenen Therapie (schwer ausgeprägte atopische Dermatitis) über maximal sechs Monate in der niedrigsten therapeutisch wirksamen Dosis mit einer anschließenden Reduktion über einen Zeitraum von ca. drei Monaten empfohlen.

In der Leitlinie „Therapie mit Ciclosporin in der Dermatologie“ von Mrowietz et al.²³⁵ wird eine Anfangsdosis von 2,5 bis 5 mg / kg / d in zwei Einzeldosen empfohlen. Nach zwei Wochen sollte je nach Ansprechen um 1 mg / kg / d bis zur maximalen Dosis von 5 mg / kg / d gesteigert werden. Nach Ansprechen sollte eine Dosisreduktion auf die individuelle Erhaltungsdosis in zweiwöchigen Abständen reduziert werden. In der Leitlinie wird die Dauer als Kurzzeitintervall- oder als Langzeittherapie (bis zwei Jahre) angegeben.

Fazit

RCT von Ciclosporin versus Placebo zeigen einen deutlichen Therapieeffekt von Ciclosporin.

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

Eine höhere Einstiegsdosis (300 mg / d versus 150 mg / d) hat eine höhere klinische Wirksamkeit, es sind dabei jedoch etwas häufigere Kreatininanstiege zu erwarten.

Ciclosporin ist auch bei Kindern mit Neurodermitis wirksam. Da die Kurzzeitintervalltherapie, die mit geringeren kumulativen Dosen von Ciclosporin verbunden ist, bei einer Reihe von Patienten ausreicht, wird bei dieser „off-label“-Indikation ein individuelles Vorgehen vorgeschlagen.

Eine intermittierende Ciclosporinbehandlung führte zu signifikant mehr Tagen mit Remissionen als eine intermittierende UVA / UVB-Behandlung (mit zwei- bis dreimaliger Anwendung / Woche) über die Periode von einem Jahr. Eine intermittierende Ciclosporinbehandlung scheint somit effektiver zu sein als eine kombinierte UVA / UVB-Behandlung.

6.4.2.13.3 Levamisol-Hydrochlorid

Levamisol-Hydrochlorid ist eine Substanz, die in der Tiermedizin zur Behandlung von Wurminfektionen verwendet wird. Die Behandlung wurde aufgrund des immunmodulatorischen Effekts in zwei placebokontrollierten Studien untersucht. Aus methodischen Gründen wurde jedoch im NICE-HTA¹⁶⁰ 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 Placeboarm randomisiert, topisches Steroid war als Begleitbehandlung 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, halten es die Autoren des NICE-HTA für

unwahrscheinlich, dass diese Substanz eine längerfristige moderate oder gar deutliche Wirkung auf die Neurodermitis zeigt.

6.4.2.13.4 Plättchenaktivierender Faktor (PAF)-Antagonist

Im Vorberichtszeitraum¹⁶⁰ wurde eine randomisierte kontrollierte Studie mit einem PAF-Antagonisten versus Placebo im Halbseitenvergleich beschrieben, die zu keinem günstigen therapeutischen Effekt bei Neurodermitis führte. Im Berichtszeitraum 1999 bis 2004 wurde keine entsprechende Studie publiziert.

6.4.2.13.5 Interferone (IFN)

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

Im Vorberichtszeitraum¹⁶⁰ wurden zwei randomisierte, kontrollierte Studien mit IFN-gamma gefunden: 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 Steroide waren in dieser Studie zur Mitbehandlung erlaubt. Die in die aktive Behandlung randomisierten Patienten waren signifikant älter als die Patienten, die mit Placebo behandelt wurden. Ein signifikant höherer Anteil von Patienten, die aktive Behandlung bekamen, zeigte eine Verbesserung des Hautscores um mehr als 50 %. In der globalen Bewertung gab es in der aktiv behandelten Gruppe eine 30 % 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.

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

Die Nebenwirkungsrate war beträchtlich. 60 % der IFN-gamma-behandelten Patienten in der ersten Studie litten unter Kopfschmerzen, 32 % unter Muskelschmerzen, 39 % unter Fieberschüben. Diese Anteile waren jeweils deutlich höher als in der Placebogruppe. Die Verfasser des HTA-Berichts¹⁶⁰ folgerten, dass es wenig Zweifel gibt, dass IFN-gamma effektiv in der Behandlung der schweren Neurodermitis ist, allerdings um den Preis einer hohen Nebenwirkungsrate. Dieses und die hohen Kosten stellen limitierende Faktoren zur Behandlung einer hochchronischen Erkrankung mit IFN-gamma dar.

In der Literaturrecherche fand sich die zweite der bereits im Vorbericht¹⁶⁰ besprochenen Arbeiten¹⁷¹ nochmals. Andere Studien zum Thema fanden sich nicht.

Ergänzend findet sich allerdings eine Studie, in die einer randomisierten prospektiven Fallkontrollstudie 44 Patienten mit der pruriginösen Form der Neurodermitis entweder mit IFN-alpha, mit IFN-gamma oder mit Thymopentin behandelt worden bzw. in der Kontrollgruppe nicht behandelt wurden²⁴⁴. 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. Die Autoren folgerten, dass IFN-alpha effektiv in der Behandlung der pruriginösen atopischen Dermatitis sein kann, auch wenn der Gesamt-IgE-Spiegel und eosinophile Granulozyten im Normbereich liegen.

Kommentar

Die Studie ist durch die fehlende Verblindung angreifbar, stellt jedoch angesichts der individuell sehr schwer zu behandelnden pruriginösen atopischen Dermatitis im Erwachsenenalter einen Hinweis dar, mit IFN-alpha möglichst Folgestudien durchzuführen.

6.4.2.13.6 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 durchgeführt²⁵².

Der Antikörper bzw. Placebo 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 Sinn ergab sich lediglich ein Trend ($p = 0,115$) zugunsten eines klinischen Effekts von Mepolizumab gegenüber Placebo 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.

6.4.2.13.7 Thymusextrakte und ihre synthetischen Derivate

Im NICE-HTA¹⁶⁰ 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-Berichts¹⁶⁰ 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 NICE-HTA nicht weiter verfolgt wurde. Die Autoren spekulierten, dass dieses mit den relativ hohen Kosten oder der unpraktischen Applikation (Injektionen 3x 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.²⁴⁴ wurde im Abschnitt Behandlungsansätze mit Interferonen dargestellt. Hier erwies sich Thymopentin bei der Behandlung der pruriginösen Form der atopischen Dermatitis als unwirksam²⁴⁴.

6.4.2.13.8 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.³⁰⁴ 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 Autoren 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.

6.4.2.13.9 Immunglobuline

Im NICE-HTA¹⁶⁰ 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-Berichts¹⁶⁰ 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 wurde²⁶¹. Es wurden zehn Patienten mit schwerer Neurodermitis in ein Wartekontrolldesign 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 Wirksamkeitskriterium war die Messung des Schweregrads nach 30 Tagen. Es kam hier nach 30 Tagen zu Reduktionen des SCORAD um 15 % und nach 60 Tagen um 22 % 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.

6.4.2.13.10 Transferfaktor

Transferfaktor wird aus einem Extrakt aus Leukozyten hergestellt. Im Vorberichtszeitraum¹⁶⁰ 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 Placebogruppe gesehen wurde. Die Studie wurde methodisch von den Autoren des HTA-Berichts kritisiert. Im Berichtszeitraum seit 1999 erschienen keine entsprechenden Artikel zur Neurodermitis.

6.4.2.13.11 Leukotrienantagonisten (Montelukast)

Der Leukotrienantagonist Montelukast (Singulair®) ist in Deutschland zur Zusatzbehandlung für Patienten mit leicht- bis mittelgradigem chronischen Asthma, das mit einem inhalativen Kortikosteroid nicht ausreichend behandelt und das durch die bedarfsweise Anwendung von kurzwirksamen β -Sympathomimetika nicht ausreichend kontrolliert werden kann, sowie zur Prophylaxe von Belastungsasthma ab dem zweiten Lebensjahr zugelassen. Eine Zulassung zur Behandlung der Neurodermitis liegt nicht vor. Allerdings ist davon auszugehen, dass aufgrund der häufigen Komorbidität von Neurodermitis und Asthma Montelukast auch bei bestehender Neurodermitis eingesetzt wird.

NICE-HTA

Der NICE-HTA¹⁶⁰ wurde zu einem Zeitpunkt verfasst, an dem keine Studien zur Wirksamkeit von Leukotrienantagonisten auf die Neurodermitis vorlagen.

Studien seit 1999

Montelukast versus Placebo

Montelukast wurde in drei kleineren Studien als Begleitmedikation zu anderen Therapien mit Placebo (als Begleitmedikation) bei Erwachsenen^{97, 382} oder Kindern bzw. Jugendlichen im Alter von sechs bis 16 Jahren²⁶³ mit mäßiger bis schwerer Neurodermitis verglichen. In allen Studien wurde ein mäßiger Effekt von Montelukast gegenüber Placebo gezeigt.

Allerdings wurde in einer im Juli 2005 erschienenen Studie³⁴⁷, die über einen relativ kurzen Zeitraum (vier Wochen) durchgeführt wurde, bei 59 Patienten mit moderater bis schwerer Neurodermitis beschrieben, dass 10 mg Montelukast / Tag im Vergleich zu Placebo keinen Effekt auf die Neurodermitis zeigt.

Montelukast versus Kombinationstherapie

Hier liegt eine Studie⁵⁵ vor, in der 32 erwachsene Patienten mit mäßig bis schwer ausgeprägter Neurodermitis entweder mit Montelukast (10 mg / Tag) oder mit einer Kombinationstherapie (Cetirizin und Clarythromyzin oral, Steroide topisch und Pflegepräparate) zum Vergleich behandelt wurden. Es zeigten sich gleiche Reduzierungen von Hautscore (SCORAD) und in vitro-Parametern (ECP, EPX) in beiden Gruppen.

Es wurden in den Studien zur Neurodermitis keine besonderen Nebenwirkungen beschrieben. Auf die bekannten Medikamenteninteraktionen, bedingt durch die Verstoffwechslung von Montelukast über das Zytochrom p450, wurde in den Studien durch entsprechende Ausschlusskriterien bei der Begleitmedikation Rücksicht genommen.

Fazit

Aufgrund placebokontrollierter Studien scheint Montelukast versus Placebo bei mäßiger bis schwerer Neurodermitis als Begleitmedikation einen mäßigen Therapieeffekt zu zeigen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die bislang vorliegenden Studien aufgrund der geringen Patientenzahlen und der unterschiedlichen zugelassenen Begleitmedikationen nicht direkt miteinander vergleichbar sind. Allerdings liegt mittlerweile eine Studie mit Negativergebnissen für diese Substanz vor, so dass noch mindestens eine größer angelegte, kontrollierte Studie, die den Therapieeffekt kontrolliert, notwendig ist.

Montelukast zeigte sich in einer Studie gleich wirksam wie eine Kombinationsbehandlung mit Cetirizin und Clarythromyzin oral, Steroide topisch und Pflegepräparate. Dieses könnte für einen ausgeprägten Therapieeffekt von Montelukast auf die Neurodermitis sprechen. Da diese Studie nur einfach verblindet war, müsste sie mit einem sichereren Design mit gleicher Fragestellung reproduziert werden, bevor abschließend Schlussfolgerungen gezogen werden können.

Es spricht nichts gegen eine Anwendung von Montelukast im Rahmen der zugelassenen Indikation (Asthma bronchiale) bei gleichzeitig bestehender Neurodermitis.

Aufgrund der bestehenden Datenlage ist der „off-label-use“ von Montelukast als Zusatztherapie bei therapierefraktärer schwerer Neurodermitis (auch bei fehlendem Asthma bronchiale) nur im Einzelfall zu rechtfertigen.

6.4.2.13.12 Azathioprin

Azathioprin wird im Vorbericht¹⁶⁰ nicht erwähnt, da bis 2000 kein RCT vorlag, obwohl diese Substanz gerade in Großbritannien bei erwachsenen Patienten mit schwerer Neurodermitis relativ häufig eingesetzt wurde und wird. Dieses zeigt wieder die Diskrepanz zwischen dem Vorhandensein kontrollierter Studien, wie in der EBM gefordert und der Anwendung von älteren Medikamenten aufgrund eines Erfahrungswissens.

Studien seit 1999

Die systematische Literaturrecherche ergab eine randomisierte kontrollierte klinische Studie in einem „Crossover“-Design, in dem 37 Patienten in der Altersgruppe 17 bis 73 Jahre untersucht wurden³⁰. Die Dropoutrate war mit 16 Patienten hoch, wobei zwölf während der Behandlungsphase mit Azathioprin und vier während der Behandlung mit Placebo 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 Placebo ($p < 0,01$). Juckreiz, Schlaflosigkeit und Müdigkeit verbesserten sich signifikant während der aktiven Behandlungszeit, nicht jedoch in der Behandlung mit Placebo.

Die Autoren 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.

Im März 2006 erschien eine weitere doppelblinde placebokontrollierte Studie²²⁹ in Parallelgruppen, die im ambulanten Bereich bei 63 Patienten mit einer aktiven atopischen Dermatitis durchgeführt worden war. Azathioprin wurde hier bei 42 Patienten und Placebo bei 21 Patienten über den Zeitraum von zwölf Wochen angewendet. Nach einer Einleitungsphase wurde die Erhaltungsdosis abhängig gemacht von der Expression eines Thiopurinmethyltransferase (TPMT) Polymorphismus, der als Schlüsselfaktor die Azathioprin induzierte Myelotoxizität anzeigen kann. Patienten mit einer normalen TPMT-Aktivität erhielten als Erhaltungsdosis wiederum 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. Keiner der Patienten entwickelte Symptome der Myelotoxizität.

Kommentar

Beide Studien zeigen, dass Azathioprin prinzipiell zur Behandlung der atopischen Dermatitis geeignet ist. Die Bestimmung des Enzyms TPMP ist sinnvoll, um eine Dosisanpassung ggf. vornehmen zu können, um das Risiko der Knochenmarkstoxizität zu verringern.

6.4.2.13.13 Mycophenolatmofetil (MMF)

Es lagen weder im Vorberichtszeitraum¹⁶⁰ noch in der aktuellen Literaturrecherche randomisierte kontrollierte klinische Studien zum MMF vor. Dennoch empfiehlt die aktuelle Leitlinie der DDG die Gabe von MMF (off label) bei Patienten mit schwerster Neurodermitis, die mit zugelassenen Medikamenten inklusive Ciclosporin nicht mehr zu behandeln sind³⁵⁹⁻³⁶¹. Die Rationale, dieses Medikament zu verwenden, beruht auf einer Reihe von Fallberichten, bzw. klinischen Studien mit offenem Design²⁴.

132-134, 145, 240. Allerdings ist für die Indikation Neurodermitis die Durchführung von kontrollierten klinischen Studien mit dieser Substanz dringend zu fordern.

6.4.2.13.14 Mycobakterien vaccae Suspension

Die Reduktion von infektiösen Erkrankungen im täglichen Leben von Säuglingen und Kleinkindern soll an der deutlichen Zunahme der atopischen Dermatitis direkt oder indirekt beteiligt sein. Auch gibt es epidemiologische Hinweise, dass eine erfolgreiche Impfung gegen Tuberkulose mit einem geringeren Risiko der Entstehung einer Neurodermitis assoziiert sein kann. Dieses war die Rationale, in zwei klinischen Studien Patienten mit Mycobakterienantigenen (Mycobakterium vaccae) zu impfen. In der ersten Studie¹² wurden 41 Kinder im Alter von fünf bis 18 Jahren mit moderater bis schwerer Neurodermitis nach Randomisierung intradermal mit Mycobakterium vaccae-Lösung oder Placebo einmalig behandelt. Die Veränderung des Hautscores wurde vor Behandlung und nach einem bzw. drei Monaten Nachbeobachtung evaluiert. Geimpfte Kinder zeigten eine Reduktion um 48 % in der befallenen Hautoberfläche im Vergleich einer Reduktion von 4 % in der Placebogruppe. Weiterhin kam es zu einer medianen Reduktion der Schwere des Ekzems um 48 % nach Impfung im Vergleich um 18 % in der Placebogruppe ($p < 0,01$) drei Monate nach der Behandlung. Die Schlussfolgerung der Autoren bestand darin, dass eine Vakzinierung mit Mycobakterium vaccae (SRL 172) mit der Verbesserung der Schwere der Neurodermitis bei Kindern assoziiert ist.

In einer Folgestudie untersuchten dieselben Autoren¹³ 56 Kinder im Alter von zwei bis sechs Jahren mit moderater bis schwerer Neurodermitis wiederum in einer randomisierten doppelblind-placebo-kontrollierten Studie nach dem gleichen Protokoll. Hier ergab sich nach ein, drei und sechs Monaten eine Reduktion der Ekzeme in der Fläche sowohl bei geimpften Kindern als auch in der Placebogruppe. Eine Metaanalyse aller Patienten dieser und der zuvor dargestellten Studie ergab einen Alterseffekt in dem Sinn, dass Mycobakterium vaccae einen größeren Nutzen in der Behandlung von Kindern über fünf Jahren haben kann, bei denen die Hautkrankheit eine geringere Wahrscheinlichkeit der Spontanheilung aufweist.

Kommentar

Es handelt sich um einen innovativen interessanten Ansatz, der jedoch von anderen Arbeitsgruppen in kontrollierten Studien reproduziert werden sollte. Insbesondere der (paradoxe) Alterseffekt sollte erneut geprüft werden. Auch wäre eine Subgruppenanalyse hinsichtlich allergischer versus nicht-allergischer Kinder mit atopischer Dermatitis wünschenswert.

6.4.2.13.15 Cipamphyllincreme

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

Studien seit 1999

Im Berichtszeitraum wurde eine kontrollierte klinische Studie¹²⁸ publiziert, in der Cipamphyllin in einer Creme (0,15 %) über 14 Tage mit Vehikel und in einem dritten Therapiearm mit Hydrokortison-17-Butyrat verglichen wurde. Es handelte sich um eine internationale multizentrische prospektive randomisierte doppelblinde Halbseitenvergleichstudie, in der entweder Cipamphyllin versus Vehikel oder versus Hydrokortison-17-Butyrat bei erwachsenen Patienten mit einer stabilen symmetrischen atopischen Dermatitis im Bereich der Arme angewendet wurde. Sowohl Cipamphyllin als auch Hydrokortison-17-Butyrat reduzierten alle Hautschwerescores signifikant. Cipamphyllin erwies sich dem Vehikel gegenüber als signifikant überlegen, war jedoch Hydrokortison-17-Butyrat signifikant unterlegen.

Kommentar

Es handelt sich 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.

6.4.2.14 Komplementäre Therapieansätze

6.4.2.14.1 Eigenbluttherapie

Die Eigenbluttherapie ist zur Behandlung von chronischen Krankheiten wie der Neurodermitis zurzeit relativ populär. In einer kontrollierten Studie²⁶⁴ wurden 31 Patienten randomisiert und entweder mit Eigenblut oder Placebo einmal wöchentlich über fünf Wochen behandelt. In dieser Studie zeigte sich

eine signifikante Überlegenheit der Eigenbluttherapie gegenüber der Placebobehandlung mit einer mittleren Reduktion im SASSAD-Score über 13,5 Punkte gegenüber Placebo ($p < 0,001$). Allerdings gab es keine klaren signifikanten Unterschiede in sekundären Outcomeparametern wie Lebensqualitätsindizes oder Einschätzung des Hautzustandes durch die Patienten selbst. Die Autoren folgern, dass die Verbesserung im Hautscore, der durch die Untersucher erhoben wurde, eine Rationale dafür sein sollte, diese Ergebnisse in größeren klinischen Untersuchungen zu bestätigen.

6.4.2.14.2 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. Im NICE-HTA¹⁶⁰ 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 Fung¹⁰⁹ wurde bereits im Vorbericht¹⁶⁰ aufgenommen. Eine weitere Studie von Henderson¹⁵¹ wurde aus methodischen Gründen (offenes Design) nicht berücksichtigt.

Ein Cochrane Review zum Thema chinesische Kräuter bei Neurodermitis erschien 2005³⁹¹. 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 ITT-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.

6.4.2.14.3 Massagetherapie

Eine kleine kontrollierte Studie mit 20 Kindern wird im Vorbericht¹⁶⁰ 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.

6.4.2.14.4 Hypnotherapie / Biofeedback

Hier wird im Vorbericht von 2000¹⁶⁰ eine Studie dargestellt, die aus methodischen Gründen nicht-verblindet werden konnte. 44 Kinder wurden hier in drei Therapiearme randomisiert (Hypnotherapie, Biofeedback oder als Kontrollansatz „Diskussionen über das Ekzem“). Kinder aus den Gruppen Hypnotherapie und Biofeedback zeigten eine signifikant bessere Reduktion in der Schwere des Hautzustands im Vergleich zur Kontrollgruppe. Allerdings gab es 13 Dropouts und keine ITT-Analyse wurde durchgeführt. Neue Studien in dieser Richtung sind in der aktuellen Literaturrecherche nicht enthalten.

6.4.2.14.5 Homöopathie

Im Vorbericht von 2000¹⁶⁰ wurde eine randomisierte Studie gefunden, in der Homöopathie (mit individueller Medikation) mit einer Placebothherapie über eine Periode von acht Monaten verglichen wurde. Die Ergebnisse wurden nicht diskutiert. Die Literaturrecherche enthält eine Arbeit von Vickers³⁴⁹ mit dem Titel „Evaluation von spezifischen und nicht-spezifischen Effekten bei Homöopathie-Eignungsprüfung für eine randomisierte Studie“, die nicht im Volltext verfügbar ist.

6.4.2.14.6 Andere Interventionen

Im NICE-HTA¹⁶⁰ wurden folgende andere Interventionen dargestellt, die sich weder in der Behandlung von Neurodermitis etabliert haben noch in der aktuellen Literaturrecherche auftreten. Sie werden daher hier nur übersichtsartig 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.

6.4.3 Zusammenfassende Diskussion der medizinischen Ergebnisse

Aus medizinischer Sicht stellen topische Steroide und neuerdings topische Calcineurininhibitoren die wichtigsten antiinflammatorischen Therapieprinzipien dar, die für die Therapie der Neurodermitis derzeit existieren. Für beide Substanzgruppen gibt es hinreichend gute Evidenzen aus prospektiven kontrollierten Studien, dass die Substanzen wirksam sind. Es werden jedoch noch weitere Studien zur Arzneysicherheit insbesondere im Hinblick auf die topischen Calcineurininhibitoren benötigt, da diese Substanzgruppen noch nicht sehr lange verfügbar sind. Systemische Behandlungsansätze zur Reduktion des Juckreizes (Antihistaminika) oder der schweren Entzündung (Immunsuppressiva wie Ciclosporin A oder Azathioprin) kommen ebenfalls zur Behandlung der Neurodermitis zum Einsatz, wobei die letztgenannte Gruppe bei wenigen, schwer betroffenen Patienten im Erwachsenenbereich angewandt wird. Ein interessanter neuer therapeutischer Ansatz ist die Hyposensibilisierung bei Neurodermitis, die sich im Bezug auf Hausstaubmilbenallergene als wirksam erwiesen hat, wobei hier noch kontrollierte Folgestudien ausstehen. Die Phototherapie stellt einen weiteren etablierten Ansatz zur Therapie der Neurodermitis bei Jugendlichen und Erwachsenen dar. Diätetische Interventionen, die insbesondere im Säuglings- und Kleinkindalter einen hohen Stellenwert haben, sollten nur nach gezielter Diagnostik eingesetzt werden. In naher Zukunft werden weitere Entwicklungen zur Therapie der Neurodermitis im Bezug auf antibakterielle Substanzen (auch in Kleidungen) und neue antiinflammatorische Substanzen zu erwarten sein.

Die Komplexität des Managements der Neurodermitis bringt es mit sich, dass entsprechend komplexe Interventionen sinnvoll scheinen. Hier hat sich insbesondere die strukturierte Patientenschulung im interdisziplinären Setting als neuer erfolgreicher Ansatz herausgestellt.

Abschließend ist nochmals hervorzuheben, dass Therapieverfahren, für die die Evidenzen aus kontrollierten Studien nicht sehr hoch sind, nicht automatisch untauglich für die Therapie der Neurodermitis sind. Die Suchstrategie des HTA-Berichts – Einschluss von randomisierten, kontrollierten Studien – führte zum Ausschluss vieler etablierten ergänzender Verfahren, die in Kombination mit anderen Verfahren in der Praxis ebenfalls eingesetzt werden können. Auch führt die angewandte Strategie, die Behandlung der Neurodermitis für alle Altersgruppen gleichermaßen zu besprechen, zu Abgrenzungsschwierigkeiten, da bestimmte Therapieverfahren (systemische Immunsuppression, Phototherapie und andere) vornehmlich im Erwachsenenalter angewendet werden können, während z. B. diätetische Verfahren einen höheren Stellenwert im frühen Kindesalter haben dürften.

6.4.4 Schlussfolgerung

Aus medizinischer Sicht ist es zu begrüßen, dass sich das Spektrum der therapeutischen Verfahren für die chronische bzw. chronisch rezidivierende Hautkrankheit Neurodermitis in den letzten Jahren vergrößert hat. Hervorzuheben sind hier Entwicklungen bei der antiinflammatorischen Behandlung der Neurodermitis mit topischen Calcineurininhibitoren oder Steroiden mit einem günstigeren Wirksamkeits- / Nebenwirkungsquotienten. Aufgrund der in den letzten Jahren deutlich angewachsenen Erkenntnisse über die Pathophysiologie der Hautkrankheit ist zu antizipieren, dass sich die Zahl der therapeutischen Interventionsmöglichkeiten in naher Zukunft vergrößern wird. Besondere Bedeutung können hier gezielte allergologische Interventionen wie die spezifische Immuntherapie oder der Einsatz neuer topischer Medikamente erlangen.

Dabei ist hervorzuheben, dass die Therapie der chronischen Neurodermitis nach wie vor sehr unbefriedigend sein kann und dass insbesondere für die schwereren Verlaufsformen noch großer Bedarf für die Entwicklung neuer Therapieoptionen besteht. Studienbedarf besteht weiterhin zu den Therapieansätzen, die sich schlecht oder gar nicht mit randomisierten oder kontrollierten Studiendesigns untersuchen lassen, wie physikalische, balneologische Ansätze oder Klimatherapien und auch die komplexe rehabilitative Therapie, für die wahrscheinlich günstige therapeutische Effekte im Bezug auf die Neurodermitis bestehen.

6.5 Ökonomische Bewertung

6.5.1 Methodik

Um die ökonomischen Forschungsfragen zu beantworten, soll überprüft werden, ob und in welchem Maß internationale Studien zur Therapie der Neurodermitis bei Kindern und Erwachsenen auf deutsche Verhältnisse übertragbar sind. Hierzu sollen einerseits Publikationen internationaler HTA-Einrichtungen zugrunde gelegt werden und andererseits gesundheitsökonomische Evaluationen, die in einer elektronischen Datenbankrecherche identifiziert wurden.

Zielpopulation

Die Zielpopulation umfasst Patienten mit Neurodermitis in allen Altersgruppen. Ausgeschlossen wurden die Indikationen Kontaktekzem, berufsbedingtes Ekzem und seborrhoisches Ekzem.

Literaturrecherche

Die Literaturrecherche zur Therapie der Neurodermitis fand gemeinsam mit der Recherche zur Therapie der Psoriasis statt. Die Ergebnisse wurden hingegen entsprechend der beiden Indikationen getrennt. Zur Identifikation aller weltweiten HTA-Institutionen, die Projekte auf dem Gesundheitssektor bearbeiten, wurde auf ein Verzeichnis vom International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) zurückgegriffen. In diesem Verzeichnis sind europäische, kanadische, US-amerikanische, australische und weitere HTA-Institutionen aufgelistet. Die Homepages dieser Institutionen wurden, soweit möglich, hinsichtlich relevanter Publikationen und laufender Projekte durchsucht.

Daraufhin wurde eine breit angelegte und systematische Recherche in den Datenbanken NHS-CRD-DARE (CDAR94) Cochrane Library Central (CCTR93), MEDLINE (ME90), MEDLINE ALERT (ME0A), SOMED (SM78), CATLINE (CA66), AMED (CB85), Biosis-Previews (BA93), EMBASE (EM90), EMBASE ALERT (EA08), SciSearch (IS90), Elsevier Biobase (EB94), IPA (IA70), CAB Health (AZ72), CAB Abstracts (CV72), GeroLit (GE79), Heclinnet (HN69) sowie Ethmed (ED93) durchgeführt.

Die Suchstrategie im Detail ist dem Anhang zu entnehmen. Eine Handrecherche in medizinischen und gesundheitsökonomischen Fachzeitschriften nach zusätzlichen Artikeln ergänzte die elektronische Literaturrecherche. Ferner wurden 21 Pharmaunternehmen angeschrieben mit der Bitte um Informationen über neuere Entwicklungen zur Therapie der Neurodermitis sowie bislang unveröffentlichter Literatur zur Ergänzung der elektronischen Literaturrecherche.

Bewertung der Information

Aus den Literaturtreffern der elektronischen Literatursuche wurde manuell entsprechend den ökonomischen Schlagworten, wie beispielsweise Kosteneffektivität, sowie den Schlagwörtern Neurodermitis, atopisches Ekzem bzw. atopische Dermatitis selektiert. Die Literaturtreffer wurden von zwei unabhängigen Personen ausgewertet. Ausgeschlossen wurden zudem Konferenzbeiträge und Kurzzusammenfassungen, die sich aufgrund der knappen Ausführungsform nicht hinreichend nachvollziehen lassen.

Die Dokumentation der methodischen Qualität im vorliegenden HTA-Bericht erfolgte anhand der Kriterien des Netzwerks EURONHEED (EUROpean Network on Health Economic Evaluation Databases)⁹⁶:

- Ausschluss von Publikationen, die die Kriterien einer Wirtschaftlichkeitsanalyse nicht erfüllten und keine Kosteneffektivitäts-, Kostenminimierungs-, Kostennutzwert- und Kostennutzenanalysen darstellten. Neben der Ermittlung eines Kosteneffektivitätsquotienten verlangen die zu berücksichtigenden Kriterien bei der Beurteilung der gesundheitsökonomischen Publikationen umfassende Angaben.
- Darstellung methodischer Kernelemente der gesundheitsökonomischen Evaluation (Fragestellung, Studientyp, Alternativenwahl, Studienpopulation, Versorgungssituation, Basisjahr der Daten, Studienperspektive, Herkunft der Wirksamkeit, entweder klinische Studie, Literaturrecherche oder Expertenschätzungen oder Annahmen, Modellierung sowie Zusammenhang zwischen Wirksamkeit und Kosten).
- Wirksamkeit aus klinischer Einzelstudie (Stichprobenbildung, Selektion, Studiendesign, Power-, Wirksamkeitsanalyse, Ergebnisdarstellung und klinische Schlussfolgerung).

- Wirksamkeit aus einer Literaturrecherche (eingeschlossene Outcomes, Ein- und Ausschlusskriterien, durchsuchte Datenbanken, Kriterien zur Bewertung der Studienqualität, Datenpooling, Analyse von Wirksamkeitsunterschieden, Ergebnisdarstellung).
- Wirksamkeit auf Basis von Expertenschätzungen / Annahmen (Schätzmethodik, Ergebnisdarstellung inkl. der Annahmen).
- Ökonomische Analyse (Darstellung der Methodik sowie Ergebnisse der Nutzenmessung, der Berechnung der direkten und indirekten Kosten, statistische Analyse, Sensitivitätsanalyse).
- Schlussfolgerung sowie Erörterung der Limitationen bei der Interpretation der Studienergebnisse und Vergleich mit Ergebnissen anderer Studien.
- Angaben über einen möglichen Interessenkonflikt.

6.5.2 Ergebnisse

Zahlenmäßig bedeutsam beginnt die wissenschaftliche Auseinandersetzung mit ökonomischen Fragestellungen der Behandlung der Neurodermitis in Form von Publikationen erst ab 1990, die sich mit unterschiedlichen ökonomischen Fragestellungen befassen. Zu nennen sind neben den Wirtschaftlichkeitsanalysen vor allem Krankheitskostenschätzungen und Analysen der Behandlungskosten.

Insgesamt fanden sich 78 Publikationen mit einem ökonomischen Bezug. Davon wurden in der Auswertung sechs Publikationen als vollständige gesundheitsökonomische Evaluationen identifiziert.

Die Ergebnisdarstellung erfolgt gesondert für jede einzelne eingeschlossene Wirtschaftlichkeitsanalyse als strukturierte Zusammenfassung. Zu beachten ist, dass die strukturierten Zusammenfassungen jeweils den Inhalt der Publikation wiedergeben. Es können sich durchaus Abweichungen zu denen hier im HTA-Bericht oder sonst in Deutschland üblichen Klassifikationen ergeben, die soweit wie möglich mit Anmerkungen der Verfasser kenntlich gemacht werden.

Im Diskussionsteil werden die einzelnen Ergebnisse synthetisiert und im Kontext zu den Forschungsfragen bewertet. Erläuterungen bzw. strukturierte Zusammenfassungen zu ausgewählten ausgeschlossenen ökonomischen Publikationen finden sich im Anhang. Die gefundenen HTA- bzw. HTA-ähnlichen Berichte stellten vor allem klinische Übersichtsarbeiten dar, die aus der ökonomischen Bewertung ausgeschlossen wurden.

6.5.2.1 Kortikosteroide

Kortikosteroide sind in der Standardbehandlung der Neurodermitis etabliert. Die einzelnen Präparate unterscheiden sich hinsichtlich der Zubereitungsform, wie beispielsweise Salben, Cremes und Lotionen, die je nach zu behandelnder Körperregion und Patientenpräferenzen eingesetzt werden. Unterschiede in der Wirksamkeit unterschiedlicher Darreichungsformen sind nicht evident. Entsprechend ihrer Wirkstärken lassen sich Kortikosteroide in die Gruppen I schwach, II mittelstark, III stark und IV sehr stark wirkend einordnen. Im Rahmen der Abwägung des Verhältnisses von erwünschten und unerwünschten Wirkungen entwickelte die DDG einen therapeutischen Index mit zwei Kategorien für die in Deutschland am häufigsten angewandten Glukokortikoide. Kategorie 1 erfasst solche Präparate, deren Verhältnis von erwünschten und unerwünschten Wirkungen „nur“ etwa ausgeglichen ist und Kategorie 2 solche, deren erwünschten Wirkungen die unerwünschten deutlich überwiegen²²¹.

6.5.2.1.1 Green et al.¹²⁵

Green et al.¹²⁵

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.

Die Anwendungshäufigkeit von Kortikosteroiden wandelte sich im Zeitablauf, wobei die Applikation zweimal täglich die derzeit vorherrschende Verordnungspraxis zu sein scheint. Die Autoren Green et al.¹²⁵ untersuchten in ihrer Literaturrecherche die klinische Effektivität und die Effizienz einer einmal täglichen Anwendung versus einer häufigeren Anwendung von Kortikosteroiden der gleichen Wirkstärke. Die Zielpopulation umfasste eine hypothetische Kohorte von Kindern und Erwachsenen in einer ambulanten Versorgungssituation im National Health System (NHS), die an atopischem Ekzem leiden. Ausgeschlossen waren die Indikationen Kontaktekzem, seborrhoisches Ekzem, Stauungsekzem und nummuläres Ekzem. Die Studienperspektive war die des NHS, so dass nur direkte medizinische Kosten untersucht wurden. Ursprünglich zielten die Autoren auf eine

Kostenwirksamkeitsanalyse ab, die sich jedoch aufgrund der klinischen Ergebnisse zu einer Kostenminimierungsanalyse wandelte.

Die Literaturrecherche erfolgte im Oktober 2003 und umfasste nur Kortikosteroide in Form von Monopräparaten. Kombinationen mit Antibiotika bzw. Antiseptika wurden ausgeschlossen. OTC (over the counter)-Präparate hingegen waren eingeschlossen, obwohl diese die Ausgaben des NHS nicht tangieren. Die systematische Literaturrecherche konzentrierte sich auf englischsprachige Publikationen zu RCT oder kontrollierten klinischen Studien (CCT) in den gängigen elektronischen Datenbanken; ausgenommen waren Kurzzusammenfassungen. Daneben wurden die Referenzen der eingeschlossenen Studien manuell und die Eingaben der Hersteller beim NICE durchsucht sowie Experten zu unveröffentlichten bzw. laufenden Studien befragt. Die Prüfung der Relevanz der Publikationen und die Datenextraktion prüfte ein zweiter Wissenschaftler. Die Qualitätsprüfung der gefundenen Literaturrecherchen und gesundheitsökonomischer Evaluationen erfolgte anhand der CRD-Kriterien (Centre of Review and Dissemination). Aufgrund der Heterogenität der Studien erfolgte die Synthese der klinischen Effektivität narrativ.

Mit Hilfe der Literaturrecherche fanden die Autoren ein systematisches Review sowie zehn RCT, davon ein RCT der Gruppe mittelstark wirkenden Kortikosteroid, acht RCT zur Gruppe stark und ein RCT zur Gruppe sehr stark. Es konnten keine gesundheitsökonomischen Evaluationen identifiziert werden. Mit Ausnahme von GSK (GlaxoSmithKline)¹¹⁸, Berth-Jones²⁹ und der Literaturrecherche der Autoren Hoare et al.¹⁶⁰ bewertete die Autoren Green et al.¹²⁵ die Studienmethodik als auch die Berichte qualitativ schwach ausgeführt. Die Messung der Wirksamkeit war in den Studien nicht einheitlich definiert. Alle Studien fanden keine eindeutigen Wirksamkeitsunterschiede der Kortikosteroidanwendung einmal täglich versus zweimal täglich (siehe Tabelle 5: Wirksamkeit Kortikosteroide einmal täglich versus zweimal täglich). Die Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen erfolgte auf nicht näher beschriebene Weise. Auch hier ließen sich kaum Unterschiede zwischen einer einmal täglichen versus eine häufigere Anwendung von Kortikosteroiden erkennen.

Tabelle 5: Wirksamkeit Kortikosteroide einmal täglich versus zweimal täglich.

	Einmal täglich	Zweimal täglich	n	Wirksamkeit (Interventions- / Kontrollgruppe)	
Mittelstark wirkende Kortikosteroide					
Richelli ²⁹¹	Clobetason 0,05 % Lotion			n. a.	
Stark wirkende Kortikosteroide					
Bleehen ³⁷	Fluticason 0,05 % Creme			80 % / 85 %	ITT > 50 % Verbesserung
Tharp ³³⁷	Fluticason 0,05 % Creme		65 / 60	69 % / 78	% Ekzem geklärt oder sehr gut (Prüfarzt)
Berth-Jones ²⁹	Fluticason 0,05 % Creme		95 / 91	80 % / 84 %	Unter Kontrolle
GSK ¹¹⁸	Fluticason 0,005 % Salbe		100 / 90	77 % / 71 %	Mindestens mittlere Verbesserung (Prüfarzt)
	Fluticason 0,005 % Salbe		119 / 118	72 % / 84 %	
Koopmans ²⁰²	Hydrokortison-17 0,1 % Fettcreme		74 / 74	49 % / 70 %	Ekzem geklärt (Prüfarzt)
Hoybye ¹⁶⁴	Mometason Creme	Hydokortison 17 0,1 % Fettcreme	49 / 45	88 % / 78 %	Mindestens deutliche Verbesserung
Rajka ²⁷⁴	Mometason 0,1 % Creme	Betamethasone 0,1 % Creme		n. a.	
Marchesi ²²⁴	Mometason 0,1 % Salbe	Betamethasone 0,05 % Salbe	30 / 30	53 % / 50 %	Ekzem geklärt
Sehr stark wirkende Kortikosteroide					
Sudilovsky ³³²	Halcinonid 0,1 %		116 /	85,3 % /	Mindestens 50 % Verbesserung
	0,1 % Creme		116	86,2 %	

GSK = ITT = Intent-to-Treat. n = Anzahl. n. a = not applicable (nicht anwendbar).

Anmerkung der Verfasser: Die von den Autoren Green et al.¹²⁵ verwendete Einteilung in mittelstark, stark und sehr stark wirkende Kortikosteroide weicht von der hier im HTA-Bericht angewandten Klassifikation ab.

Alle Publikationen zeigten Studienergebnisse hinsichtlich der Wirksamkeit (Ansprechrate, Schweregrade der Symptome und Nebenwirkungen), jedoch berücksichtigte keine Studie zusätzlich eine präferenzbasierte Lebensqualität. Neben Preis sind die Therapiekosten der Kortikosteroide abhängig vom Produkt und dessen Qualität, der Anwendungsfrequenz und der eingesetzten Menge je Applikation entsprechend Krankheitsschweregrad und Patientenalter. Die verbrauchten Quantitäten sind von Patient zu Patient sehr verschieden, so dass deren Schätzung ein schwieriges Unterfangen ist. Gemäß Angaben von Bleehen et al.³⁷ verbrauchten deren Studienteilnehmer bei einmal täglicher Applikation auch nur ungefähr die Hälfte der Zweifach-Applikationsgruppe (Daten wurden nicht gezeigt). In der GSK-Studie¹¹⁸ lag der Verbrauch in der ersten Woche noch zwischen 32 g und 36 g, im Vier-Wochenzeitraum jedoch nur zwischen 21 g und 30 g pro Woche. Die Studienteilnehmer der Autoren Reidhav et al.²⁸⁰ im Alter von 15 bis 66 Jahren verbrauchten in einem Vier-Wochenzeitraum durchschnittlich 65,5 g bei einer einmal täglichen Applikation. Gemäß Furue¹¹⁰ lag der Verbrauch japanischer Patienten unabhängig von der Applikationsfrequenz bei 25 g (Kleinkinder), 45 g (Kinder) bzw. 95 g (Erwachsene) innerhalb von sechs Monaten bei 20 bis 30 % Kostenselbstbeteiligung. Auch wenn angenommen werden kann, dass Patienten bei einer einmal täglich Applikation weniger Kortikosteroide verbrauchen als bei häufigeren Applikationen, ist es unmöglich, eine verlässliche Schätzung des Mengenverbrauchs zu machen. Zudem konzentrierte sich die Anwendung von topischen Kortikosteroiden vor allem auf die Akutphasen und waren somit nicht kontinuierlich im Gebrauch.

Tabelle 6: Kosten verfügbarer Kortikosteroide gemäß BNF-Preisliste (2003) gibt einen Überblick über die Kosten der Kortikosteroide je 30 mg / 30 ml ohne Apothekenabgabegebühr (0,946 GBP je Packung) gemäß Preisliste des BNF von 2003, wobei jeweils die größten Packungsgrößen als Berechnungsgrundlage dienten. Die Bandbreite der Kosten ist hoch, so dass die neueren Wirkstoffe für die Einmalapplikation (Fluticasonpropionat und Mometasonfuroat) mit 4,59 GBP je 30 mg / ml und 4,88 GBP je 30 mg / ml relativ teurer sind als die vergleichbaren Wirkstoffe Bethametasonvalerat mit 1,31 GBP je 30 mg / ml und Hydrokortisonbutyrat mit 1,88 GBP je 30 mg / ml.

Tabelle 6: Kosten verfügbarer Kortikosteroide gemäß BNF-Preisliste (2003).

Potenz	Wirkstoff	Präparat	Kosten je 30 mg / 30 ml in GBP	
Schwach	Hydrokortison (generisch)	Hydrokortison Creme / Salbe 0,5 %	0,60	
		Hydrokortison Creme / Salbe 1 %	0,72	
		Hydrokortison Creme / Salbe 2,5 %	Nicht gelistet	
	Hydrokortison (proprietär)	Efcortelan Creme / Salbe 0,5 %	0,66	
		Efcortelan Creme / Salbe 1 %	0,81	
		Efcortelan Creme / Salbe 2,5 %	1,83	
		Mildison Lipocreme 1 %	2,41	
		Dioderm Creme 0,1 %	2,69	
		Synalar Creme 1 / 10 0,0025 %	0,89	
		Fluocinolonacetonid	0,89	
Mittel	Alclometasondispropionat	Modrason Creme / Salbe 0,05 %	1,69	
	Betamethasonvalerat	Betnovat RD Creme / Salbe 0,025 %	1,08	
	Clobetasonbutyrat	Eumovat Creme / Salbe 0,05 %	1,70	
	Desoxymetason	Stiedex LP ölige Creme 0,05 %	2,46	
	Fluocinolonacetonid	Synalar Creme / Salbe 1 / 4 0,00625 %	0,94	
	Fluocortolon	Ultralanum Creme / Salbe glatt	1,77	
	Flurandrenolon	Haelan Creme / Salbe 0,0125 %	1,63	
	Stark	Beclometasondipropionat	Propoderm Creme / Salbe 0,025 %	1,74
Betametasondipropionat			Diprosone Creme / Salbe / Lotion 0,05 %	2,05
Betamethasonvalerat		Betnovat Creme / Salbe / Lotion / Kopfanwendung 0,1 %	1,31	
		Bettamousse Schaum 0,12 %	2,25	
		Betacap Kopfanwendung 0,1 %	1,27	
		Betamethasonvalerat Creme / Salbe 0,1 %	1,40	
Betamethasonvalerat (generisch)		Betamethasonvalerat Creme / Salbe 0,1 %	1,40	
		Diflucortolonvalerat	Nerison Creme / Salbe / ölige Creme 0,1 %	2,09
Fluocinolonacetonid		Synalar Creme / Salbe 0,025 %	1,34	
		Fluocinonid	Metosyn FAPG Creme / Salbe 0,05 %	1,19
Fluticasonpropionat		Cutivat Creme / Salbe 0,05 %	4,59	
		Hydrokortisonbutyrat	Locoid Lipocreme 0,1 %	2,17
Locoid Creme / Salbe 0,1 %			2,07	
Locoid Crelo 0,1 %			2,48	
Mometasonfuroat		Elocon Creme / Salbe / Kopflotion 0,1 %	4,88	
		Sehr stark	Clobetasolpropionat	Dermovate Creme / Salbe 0,05 %
Diflucortolonvalerat			Merison Forte Salbe / ölige Creme 0,3 %	2,09
	Halcinonid	Halciderm Creme 0,1 %	3,40	

BNF = British National Formulary. GBP = Britisches Pfund.

Unter sonst gleichen Bedingungen würde eine Empfehlung der Applikation von Kortikosteroiden bei Neurodermitis bei einmal täglicher Anwendung die Gesundheitsausgaben nicht erhöhen, d. h. wenn sich die Preisstruktur der eingesetzten Kortikosteroide nicht ändert. Ob Gesundheitsausgaben eingespart werden könnten, ist dennoch fraglich. Die Standardpackungsgrößen (30, 60, 100 ml) führen dazu, dass nahezu von jeder Verordnung eine mehr oder weniger große Menge nicht aufgebraucht wird oder dass zwischenzeitlich die Haltbarkeit abläuft. Es besteht sogar das Risiko höherer Gesundheitsausgaben, denn es könnten die behandelnden Ärzte die Empfehlung so auslegen, dass verstärkt Kortikosteroide verordnet werden, die speziell für die einmalige Applikation zugelassen sind. Das Ausmaß einer solchen Substitution ist vorab nicht zu quantifizieren. Aus diesem Grund ist die Wahl der kosteneffektivsten Behandlungsoption weniger von der Applikationsfrequenz, sondern vielmehr vom Preis der Kortikosteroide je Mengeneinheit abhängig. Das gesundheitsökonomische Studiendesign ist somit nicht das einer Kosteneffektivitätsanalyse, sondern das einer Kostenminimierungsanalyse. In Tabelle 7: Einfache Kosten – Wirksamkeitsanalyse auf Basis der Wirksamkeit GSK wird eine einfache Kostenberechnung entsprechend den Wirksamkeiten aus der Studie GSK¹¹⁸ gezeigt. Gemäß dieser Kostenberechnung sind die inkrementellen Kosten je zusätzlich vermeidbarem Rückfall sehr gering, wenngleich es auch aus ökonomischer Sicht schwierig ist, zwischen Therapieerfolg und Misserfolg abzugrenzen. In einem Fall bedeutet ein Misserfolg eventuell

nur, dass die Haut eines Patienten länger zur Abheilung braucht. In einem anderen Fall liegt ein Misserfolg vor, weil ein zusätzlicher Arztkontakt zur Therapieumstellung, eine antibiotische Behandlung einer Infektion, eine Klinikeinweisung o. ä. notwendig ist. Letztere führen dazu, dass aufgrund der verhältnismäßig geringen Kosten selbst kleinste Erfolgsverbesserungen eine häufigere Applikation von topischen Kortikosteroiden aus ökonomischer Sicht rechtfertigen, wenngleich aus medizinischer Sicht keine Evidenz für einen Wirksamkeitsunterschied zwischen ein- und zweifacher Applikationsfrequenz vorliegt (siehe hierzu auch Kapitel 6.4.2.1 Topische Kortikosteroide).

Tabelle 7: Einfache Kosten – Wirksamkeitsanalyse auf Basis der Wirksamkeit GSK.

<p>Gruppe A: zweimal täglich Fluticasonepropionate Behandlung mit 30 g Wirkstoff je Woche über vier Wochen Vier Rückfälle im Jahr je Patient x 1000 Patienten (Annahme) Nettokosten: 4,59 GBP je 30 ml => 7344 GBP für 1000 Patienten und Jahr => vermeidbare Rückfälle bei 84 % Wirksamkeit: 3360 bei 1000 Patienten pro Jahr</p> <p>Gruppe B: einmal täglich Fluticasonepropionate Behandlung mit 15 g Wirkstoff je Woche über vier Wochen Vier Rückfälle im Jahr je Patient x 1000 Patienten (Annahme) Nettokosten: 4,59 GBP je 30 ml => 3692 GBP für 1000 Patienten und Jahr => vermeidbare Rückfälle bei 72 %: 2880 GBP bei 1000 Patienten pro Jahr</p> <p>Differenz 3672 GBP Extrakosten für 1000 Patienten pro Jahr 480 zusätzlich vermeidbare Rückfälle bei 1000 Patienten im Jahr => Kosten: 7,65 GBP je vermeidbaren Rückfall</p>

GBP = Britische Pfund. GSK = GlaxoSmithKline.

Kommentar

Die Autoren wählten die Vergleichsgruppe zur Einmalapplikation von topischen Kortikosteroiden entsprechend der gegenwärtigen Behandlungspraxis. Auf Basis einer systematischen Literaturrecherche wurden die klinischen Effektivitäten der zu vergleichenden Behandlungsoptionen zusammengestellt, die jedoch aufgrund der Datenheterogenität nicht in einer Metaanalyse synthetisiert werden konnten. Die Schätzungen wurden keiner Sensitivitätsanalyse unterzogen. Entsprechend der Studienperspektive bezogen die Autoren alle relevanten Kosten mit in die Analyse ein. Die Kosten infolge von Therapieversagen fehlten in der Kostenanalyse, so dass die Schätzung der Kosteneffektivität einer zweimal täglichen Kortikosteroidapplikation konservativ ausfällt. Das Fehlen einer Sensitivitätsanalyse der in Anspruch genommenen Ressourcen und Preisstruktur limitiert die Interpretation der Evaluationsergebnisse. Die Autoren präsentierten ihre Schlussfolgerungen umfassend, wenngleich keine Übertragung auf andere Settings bzw. aus Mangel an bereits veröffentlichten gesundheitsökonomischen Evaluationen kein Vergleich stattfand.

Interessenkonflikt

Der Bericht wurde vom NHS R&D HTA-Programm in Auftrag gegeben.

6.5.2.2 Topische Calcineurininhibitoren

Zu den nicht-steroidalen Calcineurininhibitoren zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern ab zwei Jahren zählen Tacrolimus (Protopic, Fujisawa, Zulassung am 28.02.2002) bei mittelschwerem bis schwerem atopischen Ekzem, wenn die herkömmliche Therapie nicht ausreichend anspricht oder diese nicht vertragen wird, und Pimecrolimus (Elidel, Novartis, Zulassung am 19.08.2002) für die kurzzeitige Behandlung bei leichter bis mittelschwerer Neurodermitis oder für eine intermittierende Langzeitbehandlung. Die FDA schreibt seit Frühjahr 2006 eine verbindliche Warnung in den amerikanischen Fachinformationen und Beipackzetteln vor, in der aufgrund der fehlenden Langzeiterfahrung mit den Substanzen auf ein möglicherweise erhöhtes Risiko für Hautkrebs oder Lymphome hingewiesen wird (so genanntes „Blackbox Warning“). Trotz kontroverser Diskussion kommt die EMEA⁹⁵ in einer aktuellen Stellungnahme in Übereinstimmung mit den dermatologischen Fachgesellschaften zum Schluss, dass es keine direkten Hinweise gibt, dass topische Calcineurininhibitoren mit einem erhöhten Krebsrisiko assoziiert sind, so dass bei sachgemäßer Anwendung der Nutzen überwiegt. Allerdings empfiehlt die EMEA aktuell die Anwendung der noch recht neu verfügbaren Substanzen als „Second-line“-Therapie (siehe auch Kapitel 6.4.2.6 Tacrolimus und 6.4.2.7 Pimecrolimus).

6.5.2.2.1 Abramovits et al.²

Abramovits et al.²

Comparisons of efficacy and cost-effectiveness of topical immunomodulators in the management of atopic dermatitis.

Fragestellung und Methodik

Die Autoren Abramovits et al.² verglichen die klinische Wirksamkeit und die Kosteneffektivität der Monotherapie Tacrolimus mit der von Pimecrolimus zur Behandlung mittelschwerer Neurodermitis. Zu der Zeit der Publikation waren beide Wirkstoffe in den USA zugelassen. Die Autoren nahmen die Perspektive eines Kostenträgers ein.

Die hypothetische Modellkohorte umfasste pädiatrische Patienten älter als zwei Jahre, deren mittelschwere Neurodermitis nicht oder nur unzureichend mit topischen Kortikosteroiden kontrollierbar war. Als nicht-kontrollierbare Neurodermitis wurde eine klinische Verbesserung geringer als 75 % im Vergleich zum Ausgangszustand eingestuft. Die gesundheitsökonomische Evaluation bildete ein ambulantes, US-amerikanisches Setting ab. Die Wirksamkeitsdaten zu Pimecrolimus und Tacrolimus basierten auf klinischen Studien, die 2001 bis 2002 publiziert wurden. Der Verbrauch an topischen Wirkstoffen basierte auf die Inanspruchnahme innerhalb der Primärstudie Tacrolimus. Alle Annahmen und Schätzungen bezüglich weiterer klinischer Effektivitäten basierten weitestgehend auf Schätzungen eines Expertenpanels. Die Leistungsanspruchnahme sowie die Preise basierten auf denen von 2002.

Das verwendete Markov-Modell umfasste den Gesundheitszustand unter Monotherapie Tacrolimus bzw. der von Pimecrolimus, den Gesundheitszustand unter Sekundärtherapie (orales Cephalexin und mittelstarkes topischen Kortikosteroid) und den Hautzustand unter Kontrolle, d. h. wenn sich eine Verbesserung um mehr als 75 % im Vergleich zum Ausgangssituation zeigte, so dass die Monotherapie abgesetzt werden konnte. Die Modellaufzeit betrug 52 Wochen mit einer Zykluslänge von vier Wochen. Die Autoren verwendeten die Software DATA, Version 3.5 (TreeAge Software, Williamstown, MA).

Das klinische Outcome wurde von den Autoren mit Hilfe einer Literaturrecherche eruiert. Die Verfasser machten keine Angaben über Design der Literaturrecherche, der durchsuchten Datenbanken, Ein- und Ausschlusskriterien der Publikationen und Kriterien zur Bewertung der Datenqualität. Die Ergebnisse wurden aus vier doppelblinden, Vehikel-kontrollierten Studien narrativ analysiert. Als klinisches Outcome wurde die Erfolgsrate Tacrolimus (Verbesserung mehr als 75 % gegenüber der Ausgangssituation) aus den Zulassungsstudien (Phase III) identifiziert. Da keine Daten zu Pimecrolimus aus vergleichenden Studien Tacrolimus versus Pimecrolimus publiziert wurden, kalkulierten die Autoren korrespondierende Erfolgsraten Pimecrolimus auf Basis des EASI-Scores.

In der gesundheitsökonomischen Evaluation wurde als zusammengefasster Nutzen im Modell die Anzahl Tage mit kontrolliertem Hautzustand berechnet. Die direkten Kosten umfassten entsprechend der Studienperspektive Kosten der Primär- und Sekundärtherapie sowie ärztliche Leistungen. Die Kosten für die Behandlung möglicher Nebenwirkungen, OTC-Medikation, nicht-medizinische Kosten, wie beispielsweise Fahrtkosten, und indirekte Kosten wurden im Modell nicht berücksichtigt. Die Leistungsanspruchnahme basierte auf Expertenmeinungen. Die Quantitäten wurden nicht einer separaten Analyse unterzogen. Die Autoren machten keine Angaben zur übrigen Leistungsanspruchnahme und deren Preise, wie beispielsweise ärztliche Leistungen und Sekundärtherapie. Eine Diskontierung wurde nicht vorgenommen.

Eine offensichtlich univariate Sensitivitätsanalyse wurde selektiv durchgeführt und zwar mit der relativen Wirksamkeit zwischen Tacrolimus und Pimecrolimus, die Übergangswahrscheinlichkeiten und die Arzneimittelpreise der Interventionsmedikationen. Zudem führten die Autoren eine Schwellenwertanalyse der relativen Wirksamkeit von Tacrolimus und Pimecrolimus durch. Die Auswahl der Variablen in der Sensitivitätsanalyse wurde nicht begründet.

Ergebnisse

Die Autoren gaben die Ergebnisse hinsichtlich des EASI aus den Primärstudien wie in Tabelle 8: Durchschnittliche Differenzen zwischen den Behandlungsgruppen Tacrolimus bzw. Pimecrolimus versus Vehikel an. Die klinische Wirksamkeit bei Tacrolimus (Pimecrolimus) betrug 36 % (23 %) nach der zweiten und 52 % (32 %) nach der vierten Woche. Der durchschnittliche Ausgangswert EASI zu

Studienbeginn unterschied sich in den Primärstudien zu Tacrolimus und Pimecrolimus erheblich (Tacrolimus: \bar{O} EASI = 22,0, Pimecrolimus: \bar{O} EASI = 12,9). Weitere Datenanalysen der Primärstudien wurden nicht angegeben. Im Modell wurde angenommen, dass keine Wirkungsunterschiede hinsichtlich des Krankheitschweregrades bestanden und die Sekundärtherapie keine Wirksamkeit zeigt.

Die Arzneimittelkosten basierten auf publizierten durchschnittlichen Verkaufspreisen. Der durchschnittliche Verbrauch an Tacrolimus betrug in der Primärstudie 17,5 g je Woche. Für Pimecrolimus wurde der gleiche Verbrauch angenommen.

Tabelle 8: Durchschnittliche Differenzen zwischen den Behandlungsgruppen Tacrolimus bzw. Pimecrolimus versus Vehikel.

	Tacrolimus 0,03 % versus Vehikel		Pimecrolimus 1 % versus Vehikel		
	Durchschnittliche Differenz EASI zwischen den Behandlungsgruppen	Erfolgsrate	Durchschnittliche Differenz EASI zwischen den Behandlungsgruppen	Erfolgsrate	
Woche 1	-5,38		Tag 8	-3,8	
Woche 2	-6,81	36 %	Tag 15	-4,4	23 %
Woche 3	-8,12		Tag 22	-5,0	
Woche 4	-9,01 (extrapoliert)	52 %	Tag 29	-5,5	32 %

EASI = Eczema area and severity index.

Während einer 52-Wochen-Periode erreichten Patienten im Modell mit Tacrolimus (Pimecrolimus) 190 (137) krankheitskontrollierte Tage. Während dieser 52 Wochen fielen für Tacrolimus 1393 USD Behandlungskosten an und für Pimecrolimus 1550 USD. Das durchschnittliche Kosteneffektivitätsverhältnis betrug für Tacrolimus 7,34 USD je Tag mit kontrolliertem Hautzustand und für Pimecrolimus 11,34 USD.

Die Ergebnisse reagierten in der Sensitivitätsanalyse auf Veränderungen der relativen Wirksamkeiten der beiden Studienmedikationen und auf Änderungen der Arzneimittelpreise. Mit einer Erhöhung der Wirksamkeit von Pimecrolimus auf 90 % der Wirksamkeit von Tacrolimus erreichten beide Präparate eine vergleichbare Kosteneffektivität.

Die Autoren folgerten aus ihren Ergebnissen, dass die Monotherapie Tacrolimus kosteneffektiver ist als die mit Pimecrolimus.

Kommentar

Die Wahl der Vergleichsalternativen wurde von den Autoren nicht explizit begründet. Beide Studienmedikationen erlangten die Marktzulassung ein Jahr vor Veröffentlichung der vorliegenden gesundheitsökonomischen Evaluation. Die Zielpopulationen der beiden Wirkstoffe unterscheiden sich und überschneiden sich nur bei mittelschwerer Neurodermitis.

Es gab keine Angaben darüber, ob eine systematische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Fehlende Wirksamkeitsdaten wurden von den Autoren durch narrative Kombination der vorhandenen Daten ermittelt. Die Autoren analysierten zwar Übereinstimmungen und Unterschiede zwischen den Primärstudien, aber dennoch konnten Verzerrungen der Modellinputvariablen nicht ausgeschlossen werden. Da bis zur Veröffentlichung eine klinische Studie zum direkten Vergleich der beiden Studienmedikationen fehlte, war diese Vorgehensweise vertretbar. Ein Ärztepanel überprüfte die im Modell verwendeten Eingangsvariablen und Übergangswahrscheinlichkeiten. Die Autoren machten jedoch keine Angaben über die Rekrutierung, Größe und Zusammensetzung dieses Panels.

Die Schätzung des Nutzens wurde modelliert. Der Einsatz eines Markov-Modells war der Studienfrage angemessen. Dennoch war der Nutzenmaßstab krankheitsspezifisch und erlaubte keine Vergleiche mit anderen Indikationen.

Die gesundheitsökonomische Evaluation wurde aus Perspektive eines Kostenträgers vorgenommen, so dass ein Ausschluss der Behandlungskosten möglicher Nebenwirkungen die Interpretation der Ergebnisse einschränkt. Auch fehlten separate Angaben über die Leistungsanspruchnahme und der verwendeten Preise. Die Modellergebnisse waren daher für Außenstehende nicht nachzuvollziehen. Die Kosten wurden deterministisch analysiert und die Sensitivitätsanalyse lediglich univariat durchgeführt. Die Variationsbreite und die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse wurden nicht aufgeführt. Das Basisjahr der Preise war angegeben und auf eine Diskontierung konnte angesichts des Ein-Jahres-Zeitraums verzichtet werden.

Vergleiche der Modellergebnisse mit den Ergebnissen anderer Studien konnten die Autoren lediglich eingeschränkt vornehmen. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Settings wurde von den Autoren nicht erörtert. Die Darstellung der Modellergebnisse war angemessen. Da eine Studienmedikation aus gesundheitsökonomischer Sicht dominierte, war eine inkrementelle Kosteneffektivitätsanalyse entbehrlich, wenngleich die Autoren diese Dominanz in ihren Schlussfolgerungen nicht explizit anführten.

Die Folgerungen aus den Modellergebnissen bezogen sich auf pädiatrische Patienten mit mittelschwerer Neurodermitis, so dass Rückschlüsse auf erwachsene Zielgruppen nicht möglich waren. Weitere Einschränkungen ergeben sich aus dem Transfer der Wirksamkeiten aus den Primärstudien, deren Studienpopulationen die gesamte Sepktrum der Krankheitsschweregrade abbildeten. Die hypothetische Zielpopulation im Modell hingegen umfasste nur Kinder ab zwei Jahre mit mittelschwerer Neurodermitis. Gleichzeitig unterschieden sich die Studienteilnehmer Tacrolimus und Pimecrolimus die hinsichtlich ihrer Ausgangswerte (Tacrolimus: \emptyset EASI = 22,0, Pimecrolimus: \emptyset EASI = 12,9).

Interessenkonflikt

Die gesundheitsökonomische Evaluation wurde mit finanziellen Mittel der Fujisawa Healthcare Inc., dem Hersteller von Tacrolimus, unterstützt.

6.5.2.2.2 Doyle⁷⁶

Doyle⁷⁶

Cost Effectiveness of Elidel in the Management of Patients with Atopic Dermatitis in Canada

Fragestellung und Methoden

Die Autoren analysierten die inkrementelle Kosteneffektivität von Pimecrolimus bei der Therapie der Neurodermitis im Vergleich zu einer intermittierenden Therapie mit topischen Kortikosteroiden. Kortikosteroide sind gegenwärtig die am häufigsten eingesetzten Wirkstoffe in der Behandlung der Neurodermitis und gelten daher als Referenzmaßstab. Die Kontrollmedikation wird von den Autoren nicht beschrieben. In einem nicht weiter spezifizierten entscheidungsanalytischen Modell werden zwei hypothetische Patientenkohorten (Kinder, zwei bis 17 Jahre alt mit Krankheitsschweregrad IGA 2 oder 3 und Erwachsene mit Schweregrad IGA 3) in einem ambulanten Setting untersucht aus Perspektive des kanadischen Gesetzgebers sowie der gesamten Gesellschaft. Inwieweit die Studienpopulation der Zielpopulation entspricht, wurde von den Autoren nicht erörtert. Die Analyse wurde mit der Microsoft-Excel erstellt. Die Modellierung erstreckt sich bei Kindern über einen Zeitraum von 360 Tagen und bei Erwachsenen über 169 Tage; die Zykluslänge variiert zwischen acht und 90 Tagen. Weder das Durchführungsjahr der klinischen Studien noch das Basisjahr der Preise wurde angegeben. Die Wirksamkeit basiert auf zwei klinischen Studien, deren Referenzen sich mangels Angaben nicht eindeutig nachvollziehen lassen.

Angaben bezüglich Poweranalyse, Stichprobenbildung, Selektion, Studiendesign, Wirksamkeitsanalyse, Ergebnisdarstellung und klinische Schlussfolgerung fehlten. Die Stichprobengröße der erwachsenen (pädiatrischen) Interventionsgruppe umfasste 62 (386) Studienteilnehmer, die der Kontrollgruppen 68 bzw. 186 Studienteilnehmer. Da zu Pimecrolimus auch klinische Studien mit Kindern unter zwei Jahren durchgeführt wurden, lässt sich nicht eindeutig nachvollziehen, ob die hier verwendeten Daten auch Altersgruppen entnommen sind, die der Altersgruppe der hypothetischen pädiatrischen Kohorte entspricht. Das Studiendesign entspricht offensichtlich einem RCT. Ebenfalls ist unklar, ob die klinischen Ergebnisse auf Basis von ITT oder PPT analysiert wurden. Das primäre klinische Outcome war IGA.

Als ökonomisches Outcome wandelten die Autoren die Bewertung des primären klinischen Outcomes IGA auf einer visuellen Analogskala mit Hilfe der Funktion $(1-u) = (1-v)^\alpha$ mit $\alpha = 1,95$ ($\alpha > 1 =$ risikoaverses Verhalten) in Nutzwerte um. Die Kosten sind einer einzelnen Krankheitskostenstudie entnommen, die in Ontario durchgeführt wurde. Die Kosten umfassten Arztkontakte, Krankenhausaufenthalte, private Arzneimittelausgaben, Abwesenheit von der Arbeit in Abhängigkeit von Krankheitsschweregrad und Dauer. Die Preise für Verschreibungen waren einer regionalen Datenbank entnommen. Die Arzneimittelverbräuche waren den klinischen Studien mit Pimecrolimus entnommen.

In einer Sensitivitätsanalyse wurden die Nutzwerte mit Hilfe der Risikoaversion α zwischen 1,6 und 2,3, die Kosten je Patient um 50 % nach oben und nach unten variiert, die Behandlungstage mit Pimecrolimus auf 60 und 90 Tage beschränkt sowie der Pimecrolimusverbrauch auf 150 g / Jahr für Kinder und 250 g / Jahr für Erwachsene begrenzt. Ferner berechneten die Autoren in einer Grenzwertanalyse den Preis für Pimecrolimus bei einer gesellschaftlichen Zahlungsbereitschaft von 50000 CAD je QALY (Quality adjusted life year).

Ergebnisse

Die erwachsenen Studienteilnehmer verbrachten im Interventionsarm Pimecrolimus (Kontrollarm) über einen Zeitraum von 169 Tagen durchschnittlich 68,1 (31,9) Tage in IGA 1 bzw. 59,8, 33,4 und 6,7 (35,8, 58,5 und 41,9) Tage in IGA 2, IGA 3 und IGA 4. Die pädiatrischen Studienteilnehmer verbrachten im Interventionsarm Pimecrolimus (Kontrollarm) über einen Zeitraum von 360 Tagen durchschnittlich 143,2 (104,7) Tage in IGA 1 bzw. 108,2, 66,9 und 41,7 (86,7, 88,8 und 79,8) Tage in IGA 2, IGA 3 und IGA 4.

Das primäre ökonomische Outcome stellt sich wie folgt dar: Nutzwert IGA 1 = 0,99, IGA 2 = 0,92, IGA 3 = 0,84 und IGA 4 = 0,74. Die Kosten von Pimecrolimus wurde mit 2,37 CAD je g auf Basis einer 30g-Tube angesetzt. Die durchschnittlichen Kosten je Kategorie sind der nachfolgenden Tabelle 9: Kostendaten Doyle⁷⁶ zu entnehmen.

Tabelle 9: Kostendaten Doyle⁷⁶.

Kostenkategorie (in CAD)	IGA 2	IGA 3	IGA 4
Ärztliche Leistungen pro Monat	21,78	20,3	34,67
Pimecrolimus pro Tag (Kinder)	5,74	10,54	-
Pimecrolimus pro Tag (Erwachsene)	9,75	17,52	-
Arzneimittel pro Jahr	71,46	77,37	125,58
Private Kosten pro Monat	13,88	20,74	43,02
Arbeitsausfall (Kinder) pro Monat			18,46
Arbeitsausfall (Erwachsene) pro Monat			9,49

CAD = Kanadische Dollar. IGA = Investigator's Global Assessment.

Mit der Therapie Pimecrolimus gewannen Kinder 0,03 QALY, woraus sich ein inkrementeller Kostennutzwertquotient von 40000 CAD je QALY aus Kostenträgerperspektive ergibt sowie 38000 CAD je QALY aus gesellschaftlicher Perspektive. Erwachsene Betroffene erzielen einen inkrementellen Kostennutzwertquotienten von 37000 CAD je QALY aus Kostenträgersicht und 35000 CAD je QALY aus gesellschaftlicher Perspektive. In der Sensitivitätsanalyse reagiert die der Kostennutzwertquotient am stärksten auf die Absenkung der verbrauchten Menge Pimecrolimus. Bei einer Zahlungsbereitschaft von 50000 CAD je QALY würde der g-Preis Pimecrolimus aus Kostenträgersicht bei 2,65 CAD bei Erwachsenen und bei 2,47 CAD bei Kindern liegen. Die Autoren folgern aus ihren Ergebnissen, dass die Therapie mit Pimecrolimus in Kanada im Rahmen der Zahlungsbereitschaft liegt und eine kosteneffektive Alternative für Betroffene, die auf die herkömmliche Therapie nicht ansprechen.

Kommentar

Die Autoren wählten als Vergleichsalternative die Standardtherapie. Die randomisierte, kontrollierte klinische Studie zur Analyse ist der klinischen Studienfrage angemessen. Die fehlenden Referenzangaben hingegen und die unvollständige Darstellung der klinischen Studie beeinträchtigen allerdings die Nachvollziehbarkeit und Glaubwürdigkeit. Es wurde nicht gezeigt, dass die hypothetische Studienkohorte die Zielpopulation repräsentiert. Zudem ist unklar, ob die klinischen Ergebnisse auf Basis ITT oder PPT angegeben wurden.

Alle entsprechend der Studienperspektive relevanten Kostenkategorien wurden in die Analyse eingeschlossen. Die quantitativen Ressourcenverbräuche und deren Preise wurden nicht separat dargestellt. Eine statistische Analyse der quantitativen Ressourcenverbräuche wurde nicht vorgenommen. Außer mit Ausnahme des Verbrauchs und Preis des Wirkstoffes Pimecrolimus wurden in der Sensitivitätsanalyse lediglich die durchschnittlichen Behandlungskosten variiert.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Settings und Patientenkollektive wurde von den Autoren nicht erörtert. Im Rahmen der Diskussion wurde eine Einschränkung angeführt. Der Mangel

an zuverlässigen Daten über den Verbrauch an topischen Therapeutika führt zu einer Unterschätzung der Kosteneffektivität.

Interessenkonflikt

Die Studie wurde durch zweckungebundene finanzielle Mittel des Unternehmens Novartis Canada Pharma finanziert.

6.5.2.2.3 Ellis⁸⁵

Ellis⁸⁵

Cost-effectiveness analysis of tacrolimus ointment versus high-potency topical corticosteroids in adults with moderate to severe atopic dermatitis.

Fragestellung und Methoden

Die Autoren erstellten eine Kosten-Wirksamkeitsanalyse, um die Kosteneffektivitäten von Tacrolimus und stark wirkenden topischen Kortikosteroide (HPTC, high-potency topical corticosteroids) jeweils in Monotherapie in einem nicht weiter spezifizierten Behandlungsrahmen zu vergleichen. Die hypothetische Studienpopulation umfasst Erwachsene mit mittlerer bis schwerer Neurodermitis, die nicht auf mittelstarke Kortikosteroide oder nicht ausreichend ansprechen. Die Autoren identifizierten zu Tacrolimus je eine Phase III-Studie mit Erwachsenen bzw. Kindern (älter als zwei Jahre) und ermittelten die Wirksamkeit innerhalb von vier Wochen per Interpolation des Therapieerfolgs nach zwei und sechs Wochen. Die Daten zur Wirksamkeit der Kortikosteroide wurden in der elektronischen Datenbank MEDLINE recherchiert. Im Zeitraum 1978 bis 1998 fanden sich acht publizierte Studien zu Kortikosteroiden der Klasse 1 und 2 mit zusammen 597 Studienteilnehmern (Anmerkung der Verfasser: In den USA umfasst die Klasse 2 mittelstark und die Klasse 1 stark wirkende Kortikosteroide). Der Zeitbezug sowie die Quellen der Kostendaten sind nicht vollständig nachvollziehbar.

In einem Markov-Modell über zwölf Monate und einer Zykluslänge von vier Wochen wurden mit Hilfe von Übergangswahrscheinlichkeiten die Perioden Erstbehandlung, Remission und Sekundärbehandlung mit DATA, Version 3.5 (TreeAge Software, Williamstown, MA) simuliert. Es wurde angenommen, dass Patienten das Stadium „Neurodermitis unter Kontrolle“ mit einer Zustandsverbesserung von 75 % oder mehr erreichten. In der Recherche wurde zusätzlich die Dosierung von Tacrolimus ermittelt und die Wahrscheinlichkeit, dass diese Therapie nach vier Wochen weitergeführt wird (siehe Tabelle 10: Basiswerte). Für Kortikosteroide als auch für Tacrolimus wurden die Quoten des Therapieerfolgs nach zwei- und vierwöchiger Therapie verwendet, wobei Studien ausgeschlossen wurden, die nicht der hypothetischen Patientenkohorte entsprachen, nicht den PGA (Physician Global Assessment) verwendeten oder keine Ergebnisdaten zum Therapieerfolg nach zwei Wochen enthielten. Die Ergebnisse der Primärstudien wurden in einer nicht weiter spezifizierten Metaanalyse synthetisiert (siehe Tabelle 10: Basiswerte). Beim Einsatz von Kortikosteroiden wurde angenommen, dass sich die Wahrscheinlichkeit für einen Therapieerfolg bei wiederholter Verwendung verringert. Im Modell wird daher der Therapieerfolg bei HPTC um 15 % reduziert. Die Rückfallquote wurde mit 50 % für Kortikosteroide und Tacrolimus angenommen. Bei Therapieversagern wurde angenommen, dass eine Sekundärtherapie mit mittel stark wirkenden Kortikosteroiden und Antibiotika eingesetzt wird ohne Therapieerfolg innerhalb von vier Wochen. Anschließend kehren die Therapieversager zur ursprünglichen Therapie zurück.

Die Kosten wurden aus der Perspektive einer Krankenkasse über einen Zeitraum von einem Jahr modelliert, so dass eine Diskontierung nicht angezeigt ist. Die Autoren schätzten die Kosten der Medikation und Arztleistungen (siehe Tabelle 10: Basiswerte) ohne eine statistische Datenanalyse. Aufgrund der eingenommenen Studienperspektive wurden direkte nicht-medizinische Kosten (z. B. Fahrtkosten) und indirekte Kosten nicht eingeschlossen. Ebenso wurden die Kosten aufgrund unerwünschter Nebenwirkungen und Langzeitschäden nicht berücksichtigt. Laut Angabe der Autoren wurden die Preise für Arzneien und Arzthonorare aktuellen Preislisten entnommen ohne weitere Ausführungen über Suchkriterien, Gültigkeitsjahr und Relevanz der Daten. Die klinischen Studien mit Tacrolimus zeigten, dass 80 % der Patienten, wenn die Wahl besteht, die Therapie auf unbestimmte Zeit prophylaktisch fortführen würden. Im Modell erhalten die Patienten Tacrolimus in zwei Wochenintervallen, bis der Status Neurodermitis unter Kontrolle erreicht ist oder eine Sekundärtherapie angezeigt ist. Der Wirkstoffverbrauch Tacrolimus mit 17,5 g wurde der entsprechenden klinischen Studie entnommen. Für Kortikosteroide wurde der gleiche Mengenverbrauch angenommen ohne Angaben weiterer Evidenz.

Tabelle 10: Basiswerte.

Variable	Wert	Quelle
Therapieerfolg	P	
Stark wirkende Kortikosteroide nach zwei Wochen	52 %	Literatur und Expertenpanel
Stark wirkende Kortikosteroide nach vier Wochen	64 %	Literatur und Expertenpanel
Tacrolimus nach zwei Wochen	36 %	Interpolation klinischer Studienwerte
Tacrolimus nach vier Wochen	52 %	Interpolation klinischer Studienwerte
Sekundärtherapie nach vier Wochen	0 %	Annahme
Rückfall nach Therapieerfolg durch stark wirkende Kortikosteroide oder Tacrolimus	50 %	Annahme
Inanspruchnahme von Leistungen		
Fortführung Tacrolimus nach vier Wochen	80 %	Klinische Studie
Dosierung je Woche	17,5 g	Klinische Studie
Arztkontakte je Monat	1	Annahme
Preise / Honorare		
Stark wirksame Kortikosteroide (zwei Wochen Behandlung)	44,80 USD	Mittlerer Verkaufspreis
Tacrolimus (zwei Wochen Behandlung)	65,80 USD	Verkaufspreis
Zweittherapie (zwei Wochen)	128,10 USD	Annahme
Arztkontakt	59,00 USD	Gebührentabelle

p = probability. USD = US-Dollar.

Gemäß Angaben der Autoren verbrachten die Patienten aller drei Behandlungsgruppen über 50 % der Zeit innerhalb der zwölf Monate in der Remissionsphase, d. h. symptomfreie Tage (siehe Tabelle 11: Modellergebnisse des Basisfalls). Die Patienten der HPTC-Gruppen verbrachten mehr Zeit in der Sekundärtherapie, während die Tacrolimusgruppe mehr Zeit in der Ersttherapie (42 %) verbrachte. Die jährlichen Behandlungskosten betragen in der zwei Wochen HPTC-Gruppe 1682 USD je Patient, während diese in der vier Wochen HPTC-Gruppe mit 1317 USD ähnlich hoch ausfielen wie in der Tacrolimusgruppe mit 1323 USD pro Jahr. In Kombination mit den symptomfreien Tagen ergab sich daraus eine Kosteneffektivität in Höhe von 9,08 USD je symptomfreien Tag für die zwei Wochen HPTC-Therapie, 6,80 USD für die vier Wochen HPTC-Therapie und 6,97 USD für Tacrolimus.

Tabelle 11: Modellergebnisse des Basisfalls.

	Nur zwei Wochen HPTC	Bis zu vier Wochen HPTC	Bis zu vier Wochen Tacrolimus
Anteil Zeit in			
Primärtherapie	31 %	26 %	42 %
Remission	51 %	54 %	53 %
Sekundärtherapie	23 %	15 %	5 %
Jährliche Behandlungskosten	1682 USD	1317 USD	1323 USD
Anzahl der symptomfreien Tage (DCD)	185	194	190
Kosteneffektivität USD / DCD	9,08 USD	6,80 USD	6,97 USD

DCD = Symptomfreie Tage. HPTC = High-potency topical corticosteroids. USD = US-Dollar.

In der Sensitivitätsanalyse wurden die Rückfallquote sowie die Kosten und Effektivität der Sekundärtherapie variiert. Eine gleichgerichtete Variation der Rückfallquote für alle drei Therapiearme bringt mangels eines „Trade-offs“ (der Preis von Tacrolimus fällt höher aus als der Durchschnittspreis von HPTC, die Wirksamkeit jedoch nicht) keine Ergebnisunterschiede. Die Kosteneffektivität von Tacrolimus verbessert sich erwartungsgemäß bei Verringerung der Rückfallquote Tacrolimus und Erhöhung der Kosten der Sekundärtherapie. Eine Wirksamkeit der Sekundärtherapie hingegen wirkt sich zu Gunsten der Kosteneffektivität der HPTC-Behandlungsoptionen aus. Aus den Modellergebnissen folgern die Autoren, dass Tacrolimus kosteneffektiver ist als die Therapieoption zwei Wochen HPTC und eine vergleichbare Kosteneffektivität im Vergleich mit der Therapie bis zu maximal vier Wochen.

Kommentar

Die Auswahl der Vergleichsalternativen der Behandlung mittlerer und schwerer Neurodermitis bei Erwachsenen ist nachvollziehbar, da sich die Autoren auf den weit verbreiteten Einsatz von topischen Kortikosteroiden bei dieser Indikation beziehen. Dennoch sind ihre Aussagen bezüglich mittelstark wirkender topischer Kortikosteroide widersprüchlich. Zum einen beschreiben die Autoren die

Zielgruppe der Erwachsenen, die nicht oder nicht ausreichend auf mittelstark wirkende Kortikosteroide ansprechen. Zum anderen schließen sie die Therapieoption mittelstark wirkender Kortikosteroide als klinisch nicht angezeigt aus. Ausgenommen Tacrolimus erfolgte die Literaturrecherche zur Wirksamkeit der Therapieoptionen systematisch. Es wurden jedoch die Auswirkungen der recherchierten Wirkungsunterschiede HPTC, die teilweise geringe Anzahl Studienteilnehmer und die Aktualität der Studien von den Autoren nicht diskutiert. Als zusammenfassenden Outcomewert werden im Modell symptomfreie Tage verwendet, die den Krankheitsverlauf mit Remissions- und Rückfallphasen adäquat reflektieren. Obwohl sich die Analyse schon auf die Perspektive der Krankenkassen beschränkte, sind unzulässigerweise relevante Effekte und Kosten nicht berücksichtigt, wie beispielsweise unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Langzeitschäden der HPTC, systemische Therapie sowie Reha / Kurmaßnahmen. Ferner werden im Modell Annahmen getroffen, die von den Autoren nicht explizit angeführt werden. Hierzu gehört beispielsweise, dass Therapieversager nach einer Sekundärtherapie zur Primärtherapie zurückkehren und die gleichen Initialerfolge wie therapienaive Probanden realisieren. Mangels einer Abbildung des Markov-Modells kann die Analyse nicht rekonstruiert werden, zumal unklar ist, wie die Daueranwendung von Tacrolimus bei 80 % der Probanden im Modell berücksichtigt ist. Zudem ist das hier verwendete Markov-Modell unausgewogen, da der Preis von Tacrolimus höher ausfällt als der Durchschnittspreis von HPTC und die Wirksamkeit nicht höher ausfällt. Komparative Vorteile von Tacrolimus könnten im Bereich der Rückfallquote, niedriger Wirkstoffverbrauch (Kortikosteroide: ca. 30 g je Woche)¹¹⁸ oder der unerwünschten Arzneimittelwirkungen liegen. Zur Rückfallquote bei Tacrolimus gibt es offensichtlich außer Expertenmeinungen keine weitere klinische Evidenz, und der Wirkstoffverbrauch als auch die unerwünschten Arzneimittelwirkungen werden im Markov-Modell nicht berücksichtigt. Das Modellergebnis einer vergleichbaren Kosteneffektivität von Tacrolimus ist daher logisch nicht nachvollziehbar. Eine ähnliche kritische Haltung zur vorliegenden gesundheitsökonomischen Evaluation findet sich auch in der Literatur beim Autor Epstein⁸⁹.

Interessenkonflikt

Die Studie wurde finanziell durch Fujisawa Healthcare unterstützt.

6.5.2.2.4 Garside¹¹²

Garside¹¹²

The effectiveness and cost-effectiveness of Pimecrolimus and Tacrolimus for Atopic Eczema.

Fragestellung und Methodik

Ziel der Peninsula Technology Assessment Group ist die Analyse der Wirksamkeit und der Kosteneffektivität der Behandlung leichter bis mittelschwerer Neurodermitis mit Pimecrolimus bzw. der Behandlung mittelschwerer bis schwerer Neurodermitis mit Tacrolimus jeweils bei Kindern und Erwachsenen. Die Autoren erstellten Kostennutzwertanalysen für Pimecrolimus und Tacrolimus im Vergleich zu topischen Kortikosteroiden sowie für Pimecrolimus zusätzlich im Vergleich zu Hautpflegemitteln. Die Wahl der Vergleichsalternativen wurde mit der gegenwärtigen Standardbehandlung der Neurodermitis begründet, wenngleich die Monotherapie mit Hautpflegemitteln nur für eine kleine Patientengruppe Relevanz hat, die nicht auf topische Kortikosteroide anspricht. Weitere verfügbare Therapieoptionen werden von den Autoren aufgrund mangelnder Evidenz nicht berücksichtigt. Die Kostennutzwertanalysen wurden aus der Perspektive des Kostenträgers in UK, dem NHS, erstellt.

Die acht Studienpopulationen umfassen jeweils hypothetische Kohorten mit Kindern im Alter von zwei bis 16 Jahren und Erwachsenen (Personen über 16 Jahre alt) mit leichter bis mittelschwerer oder mittelschwerer bis schwerer Neurodermitis differenziert nach betroffener Hautoberfläche. Entweder sind Gesicht bzw. die typischen Hautpartien, wie beispielsweise Armbeugen und Kniekehlen, betroffen oder die Neurodermitis erstreckt sich über Stamm und Extremitäten. Inwieweit die Studienpopulation der Zielpopulation entspricht wird von den Autoren nicht erörtert. Die Kostennutzwertanalyse wird für ein primärärztliches, allgemeinmedizinisches Setting erstellt. Gemäß den Autoren werden in Großbritannien nur einige wenige schwere Krankheitsfälle sowie therapieresistente Fälle an Fachärzte überwiesen.

Die Wirksamkeitsdaten zu Pimecrolimus und Tacrolimus basieren auf klinischen Studien, die 2001 bis 2003 publiziert wurden. Alle Annahmen und Schätzungen bezüglich weiterer klinischer Effektivitäten basieren weitestgehend auf Einschätzungen einer Expert Advisory Group. Der Verbrauch an topischen Wirkstoffen basiert auf einer Leitlinie, die Inanspruchnahme ärztlicher Leistungen auf einer

australischen Publikation, veröffentlicht 1997, bzw. auf Schätzungen des Expertenpanels. Den Preisen bzw. Honoraren liegt das Jahr 2003 zu Grunde.

Die Literaturrecherche zur klinischen Effektivität von Pimecrolimus und Tacrolimus auf Basis RCT und zur Kosteneffektivität erfolgte in gängigen elektronischen Datenbanken, in den Registern für klinische Studien der Länder UK, USA und CAN sowie in Bibliographien. Zudem wurden Forschergruppen und die pharmazeutische Unternehmen befragt und die Webseiten der Selbsthilfegruppen durchsucht. Bei der Literaturrecherche wurden die Indikationen Ekzem allergischer oder sekundärer Art, aufgrund eines Immundefizits erworbenes Ekzem, Kontaktekzem, seborrhoisches Ekzem, Pilzinfektion sowie Parasitenbefall der Haut ausgeschlossen. Eingeschlossen wurden alle in englischer Sprache publizierten RCT zum topischen Ekzem mit einer Nachbeobachtungsphase von mindestens drei Wochen. Die Auswahl relevanter Studien wurde durch einen zweiten Wissenschaftler überprüft. Bei Differenzen wurde per Konsens entschieden. Nicht-öffentliche Eingaben beim NHS durch die Pharmaindustrie wurden ebenfalls eingeschlossen, wenn sie den erläuterten Kriterien genügten. Insgesamt wurden 232 Manuskripte identifiziert; davon wurden letztendlich neun zu Pimecrolimus und zehn Tacrolimus eingeschlossen.

Bei den Kontrollgruppen wurden Hautpflegemittel mit oder ohne Standardtherapien eingesetzt werden. Für Pimecrolimus konnten acht RCT mit 2601 Studienteilnehmern identifiziert werden (drei mit Kindern, davon eins vertraulich, sowie fünf mit Erwachsenen, davon zwei vertraulich). Vier der klinischen Studien bezogen sich jedoch auf den Einsatz von Pimecrolimus im „off-label“-Bereich bei mittlerer bis schwerer Neurodermitis. Für den Wirkstoff Tacrolimus wurden zehn RCT mit 4303 Studienteilnehmern identifiziert (vier mit Kindern, fünf mit Erwachsenen sowie eins über alle Altersgruppen). Es wurde jedoch nur eine gesundheitsökonomische Evaluation identifiziert.

Vier (fünf) klinische Studien untersuchten die Behandlung mit Pimecrolimus bei Kindern (Erwachsenen). In acht der neun Studien wurde das atopische Ekzem definiert und der Krankheitsschweregrad erfasst. In fünf der neun Studien wurde die Kontrollgruppe mit Emollientien behandelt. Die Übertragbarkeit auf die primärärztliche Praxis ist daher schwierig. Die Randomisierung wurde in fünf der neun Studien nicht beschrieben. Vier Studien dokumentierten die Studienergebnisse nicht gemäß der ITT-Methode bzw. verwendeten eine modifizierte ITT-Methode. Die Absetzraten waren mit 12,7 % bis 32,6 % in den Interventions- und 22,1 % bis 55,1 % in den Kontrollgruppen hoch. Insgesamt sieben der neun Studien erhielten das Rating hoch in der Übertragbarkeit der Resultate auf die Praxis.

Acht von zehn Studien zu Tacrolimus definierten atopisches Ekzem und neun der zehn Studien erfassten den Krankheitsschweregrad. In fünf Studien wurde die Kontrollgruppe mit Hautpflegemitteln therapiert, in zwei Kinderstudien mit einem leichten Kortikosteroid und in drei Erwachsenenstudien mit einem starken Kortikosteroid. Die Methode der Randomisierung und die Verblindung waren in jeweils fünf Studien nicht eindeutig. Nur eine Studie stellte die Ergebnisse gemäß der ITT-Methode dar. Da aber je Studie lediglich ein bis elf Patienten nach der Randomisierung keine Behandlung erhielten, ist die Verzerrung vernachlässigbar. Die Absetzraten waren in den Interventionsarmen mit Werten zwischen 8,0 % und 26,7 % und in den Kontrollgruppen mit Werten zwischen 8,0 % und 68,4 % sehr hoch. In einer Studie ist die Absetzrate nicht dokumentiert. Einige Studien erhielten ein niedriges Rating in Bezug auf die Verallgemeinerung der Ergebnisse.

Im Markov-Modell wurden insgesamt acht hypothetische Kohorten in einer britischen ambulanten medizinischen Versorgungssituation mit Microsoft-Excel berechnet (siehe auch Tabelle 12: Modellvarianten innerhalb der gesundheitsökonomischen Evaluation). Für jede der acht Kohorten wurden unterschiedliche Therapiestrategien verglichen:

- b. topische Kortikosteroide als Standardtherapie
- c. Kortikosteroide als erste Wahl und Calcineurininhibitoren als zweite Wahl
- d. Calcineurininhibitoren als erste Wahl und Kortikosteroide als zweite Wahl sowie
- e. Pimecrolimus ohne Einsatz von Kortikosteroiden.

Bei einer Zykluslänge von vier Wochen und einer Laufzeit von 14 Jahren bei Kindern (von zwei bis 16 Jahren) ergeben sich 182 Zyklen. Bei einer Laufzeit von einem Jahr bei Erwachsenen (Personen über 16 Jahre alt) ergeben sich zwölf Zyklen. Die Kosten wurden mit 6 % und das klinische Outcome mit 1,5 % diskontiert.

Tabelle 12: Modellvarianten innerhalb der gesundheitsökonomischen Evaluation.

- Modell 1b (Kortikosteroide versus Pimecrolimus): Kinder mit leichter bis mittelschwerer Neurodermitis im Gesicht oder typischen Hautpartien, wie beispielsweise Armbeugen, Kniekehlen usw.
- Modell 1a (Kortikosteroide versus Pimecrolimus): Kinder mit leichter bis mittelschwerer Neurodermitis am Stamm und den Extremitäten
- Modell 2b (Kortikosteroide versus Tacrolimus): Kinder mit mittelschwerer bis schwerer Neurodermitis im Gesicht oder typischen Hautpartien
- Modell 2a (Kortikosteroide versus Tacrolimus): Kinder mit mittelschwerer bis schwerer Neurodermitis am Stamm und den Extremitäten
- Modell 3b (Kortikosteroide versus Pimecrolimus): Erwachsene mit leichter bis mittelschwerer Neurodermitis im Gesicht oder typischen Hautpartien, wie beispielsweise Armbeugen
- Modell 3a (Kortikosteroide versus Pimecrolimus): Erwachsene mit leichter bis mittelschwerer Neurodermitis am Stamm und den Extremitäten
- Modell 4b (Kortikosteroide versus Tacrolimus): Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Neurodermitis im Gesicht oder typischen Hautpartien
- Modell 4a (Kortikosteroide versus Tacrolimus): Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Neurodermitis am Stamm und den Extremitäten
- Modell 5 (Hautpflegemittel versus Pimecrolimus): Kinder mit leichter bis mittlerer Neurodermitis
- Modell 6 (Hautpflegemittel versus Pimecrolimus): Kinder mit mittelschwerer bis schwerer Neurodermitis

In das Markov-Modell geht der klinische Therapieerfolg mit Übergangswahrscheinlichkeiten zwischen den drei Kategorien Hautzustand unter Kontrolle, Verbesserung und Therapieversagen ein. Der Übergang findet jeweils am Zyklusende (nach vier Wochen) statt. Die Kategorie Hautzustand unter Kontrolle liegt vor, wenn therapeutisch im Zyklus mit dem Messinstrument PGE (Physicians Global Evaluation) Werte von 90 % oder besser, beim Messinstrument IGA die Werte 0 oder 1 erreicht werden und bei den Betroffenen nur noch Hautpflege mit notwendig ist. In die Kategorie Verbesserung werden alle jene Probanden eingeordnet, die unter Therapie zwar eine Verbesserung des Hautzustandes erreichen, aber keine vollständige Kontrolle. Für alle übrigen Probanden, die nicht auf die jeweilige Therapie ansprechen (Therapieversager), ist ein Wechsel auf eine andere Therapieoption angezeigt.

Die im Markov-Modell verwendeten Übergangswahrscheinlichkeiten sind Tabelle 13: Übergangswahrscheinlichkeiten Therapieerfolg im Markov-Modell zu entnehmen. Die Übergangswahrscheinlichkeiten bei Pimecrolimus und Tacrolimus basierten nur teilweise auf der in der Literaturrecherche identifizierten Studien. Der Therapieerfolg von Pimecrolimus im Modell ist zwei Studien entnommen. Der Therapieerfolg von Tacrolimus im Modell ist drei Studien entnommen (zwei mit Kindern, eine mit Erwachsenen). Eine separate Literaturrecherche bezüglich Kortikosteroiden wurde von den Autoren nicht erstellt. Die Therapieerfolge der Kortikosteroide wurde den Studien zu Pimecrolimus und Tacrolimus entnommen, soweit diese in der Kontrollgruppe eingesetzt wurden. Bezüglich der Therapieerfolge von mittelstark (schwach) wirkendem topischen Kortikosteroid in der Therapie von (leichter) Neurodermitis mussten Annahmen gemacht werden. Dem Outcometeilwirken (partially effective) liegt bei den unterschiedlichen Wirkstoffkonzentrationen jeweils nur eine klinische Studie zugrunde. Die Erfolgsquote bei Anwendung von Tacrolimus im Gesicht basiert ebenfalls nur auf eine einzelne Studie. Ferner wird im Modell angenommen, dass es keine Wirksamkeitsunterschiede der Kortikosteroiden bei Kindern und Erwachsenen bestehen.

Weitere Annahmen von den Autoren sind, dass die Rückfallquote (Verschlechterung der Neurodermitis) aus dem kontrollierten Hautzustand 50 % pro Zyklus (Länge: vier Wochen) beträgt. Im Kindermodell wird unabhängig vom Schweregrad und Therapieoption angenommen, dass in 65 % aller Fälle nach erfolgreicher Behandlung die Neurodermitis vollständig kuriert ist (absorbierender Gesundheitszustand). Es ist unklar, ob die Abheilungsrate in Höhe von 65 % nur zu Krankheitsbeginn nach dem ersten Therapiezyklus auftritt oder auch bei chronischen Krankheitsverlauf. Die

systemische Therapie ist nur im Erwachsenenmodell verfügbar. Basierend auf Expertenmeinungen wird bei einer Vierwochen-Therapie von 70 % der Patienten ein kontrollierter Hautzustand erreicht. Die übrigen 30 % der Patienten benötigen weitere vier Wochen systemische Behandlung zum Therapieerfolg.

Die Wahrscheinlichkeiten der Anwendung alternativer Therapieoptionen nach einem Therapieversagen wurde von der Expert Advisory Group quantifiziert und zwar getrennt nach Verfügbarkeit von Calcineurininhibitoren (Tabelle 14: Wahrscheinlichkeiten für Therapiewechsel nach Therapieversagen). Die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität fand mit Nutzwerten Eingang in das Markov-Modell (Tabelle 15: Nutzwerte bei Neurodermitis). In Ermangelung von bevölkerungs- und präferenzbasierten Daten zum Krankheitsbild Neurodermitis wurde soweit wie möglich auf patientenbasierte Studien, jedoch auch auf Herstellerangaben, Angaben aus klinischen Studien sowie auf ein Pilotpanel zurückgegriffen. Es ist nicht eindeutig, welche Werte in die einzelnen Modelle eingehen, da die Nutzwerte bezüglich leichter bis mittelschwerer Neurodermitis sowie mittelschwerer bis schwerer Neurodermitis nicht aggregiert wurden.

Tabelle 13: Übergangswahrscheinlichkeiten Therapieerfolg im Markov-Modell.

	Therapieerfolg Hautzustand unter Kontrolle	Teilwirken (partially effective)
Leichte bis mittelschwere Neurodermitis		
Pimecrolimus	0,249*)	0,590*)
Schwach wirkendes Kortikosteroid	0,520+)	0,180+)
Mittelstark wirkendes Kortikosteroid	0,600+)	0,180+)
Stark wirkendes Kortikosteroid	0,700#)	
Hautpflegemittel	0,057#)	0,478#)
Mittelschwere bis schwere Neurodermitis		
0,1 % Tacrolimus (bei Erwachsenen)	0,374#)	0,157*)
0,03 % Tacrolimus (bei Kindern älter als 2 Jahre)	0,385#)	0,171*)
Schwach wirkendes Kortikosteroid	0,147#)	
Mittelstark wirkendes Kortikosteroid	0,350+)	0,180+)
Stark wirkendes Kortikosteroid	0,520#)	0,183*)
Hautpflegemittel (nur Erwachsene)	0,057#)	0,478*)
Systemische Therapie	0,700#)	
Nur das Gesicht ist betroffen		
0,1 % Tacrolimus	0,632#)	0,080#)
Mittelstark wirkendes Kortikosteroid	0,350#)	0,172#)

RCT = Randomisierte kontrollierte Studie.

*) = aus RCT. #) = Schätzung. +) = Angenommen durch die Expert Advisory Group.

Tabelle 14: Wahrscheinlichkeiten für Therapiewechsel nach Therapieversagen.

	Therapiewechsel zu				
	Pimecro- limus	Kortikosteroide			
Leichte bis mittelschwere Neurodermitis		Schwach	Mittel	Stark	Systemisch
Pimecrolimus		0,10 (0,50)	0,40 (0,40)	0,50 (0,10)	
Schwach wirkendes Kortikosteroid	0,10 (0,85)		0,30 (0,10)	0,60 (0,05)	
Mittelstark wirkendes Kortikosteroid	0,20 (0,80)			0,80 (0,20)	
Stark wirkendes Kortikosteroid				0,90a	0,10 (0,30)
Hautpflegemittel	Die Autoren machten keine Angaben.				
Mittelschwer bis schwere Neurodermitis		Tacro- limus			
Tacrolimus, 0,1 % bei Erwachsenen, 0,03 % bei Kindern			0,20 (0,40)	0,70 (0,30)	0,10
Schwach wirkendes Kortikosteroid	0,10 (0,85)		0,30 (0,10)	0,60 (0,05)	
Mittelstark wirkendes Kortikosteroid	0,10 (0,80)			0,90 (0,20)	
Stark wirkendes Kortikosteroid	0,40 (0,90)			0,50a	0,10 (0,10)
Hautpflegemittel	Keine Angaben	Keine Angaben	Keine Angaben	?	?
Systemische Therapie	Die Autoren machten keine Angaben.				
Calcineurininhibitoren nicht verfügbar					
Leichte bis mittelschwere Neurodermitis					
Schwach wirkendes Kortikosteroid			0,40 (0,40)	0,60 (0,60)	
Mittelstark wirkendes Kortikosteroid			0,80a (0,80a)	0,20 (0,20)	
Stark wirkendes Kortikosteroid				0,90a	0,10 (0,30)
Hautpflegemittel	Die Autoren machten keine Angaben.				
Systemische Therapie	Die Autoren machten keine Angaben.				

Anmerkungen: Werte in Klammern gelten für Neurodermitis im Gesicht, Werte mit dem Zusatz a) gelten für den Einsatz eines alternativen, aber gleich stark wirkenden Wirkstoff.

Tabelle 15: Nutzwerte bei Neurodermitis.

	Kinder	Erwachsene
Leichte Neurodermitis	0,8625	0,985
Mittelschwere Neurodermitis	0,69	0,875
Schwere Neurodermitis	0,59	0,675
Kontrollierter Hautstatus	0,98	0,99
Kein Rückfall	1,00	

Die Therapiekosten ergeben sich aus Menge multipliziert mit dem Preis bzw. dem Einzelhonorar (siehe Tabelle 16: Preise bzw. Honorare (2002 / 2003)). Die Mengenkosten werden durch die Inanspruchnahme von Leistungen in der Gesundheitsversorgung abgebildet (siehe Tabelle 17 Leistungsanspruchnahme.).

Für die Kohorten mit leichter bis mittelschwerer Neurodermitis wird angenommen, dass diese ausschließlich im ambulanten Bereich versorgt werden. Tacrolimus wird zu je 50 % in der primär- bzw. sekundärärztlichen Versorgung verschrieben. Die Anwendung stark wirkender Kortikosteroide findet zu 80 % und systemische Therapie zu 100 % in der sekundärärztlichen Versorgung statt. Den Kortikosteroiden werden die am häufigsten verbreiteten Präparate zugrunde gelegt sowie die verbrauchten Mengen je Patient und Monat bei einer zweimal täglichen Anwendung wurden lokalen Behandlungsrichtlinien entnommen. Im Markov-Modell wird davon ausgegangen, dass Kortikosteroide über einen Zeitraum von zwei Wochen angewendet werden. Da es keine Hinweise darauf gibt, dass das Auftreten von Infektionen sich bei den unterschiedlichen Therapieoptionen unterscheiden, konnte

deren Behandlung im Markov-Modell außen vorgelassen werden. Auch der Verbrauch an Hautpflegemitteln und Ölbädern geht nicht in das Markov-Modell ein, da dieser unabhängig von zusätzlichen Therapien ist. Die Kontaktfrequenz mit dem ambulanten und stationären Gesundheitssystem basiert auf einer australischen Studie (publiziert 1997) mit 48 Kindern mit Neurodermitis. Die verbrauchten bzw. in Anspruch genommenen Mengen wurden so weit vorhanden mit aktuellen britischen Preisdaten (2002 / 2003) aus Perspektive des NHS bewertet.

Tabelle 16: Preise bzw. Honorare (2002 / 2003).

Leistung	Preis in GBP
Tacrolimus 0,03 %, 60 g	36,94
Tacrolimus 0,2 %, 60 g	41,04
Pimecrolimus 1 %, 60 g	37,41
Topisches, leichtes (Hydro) Kortikosteroid 1 %, 15 g	0,37
Topisches, mittelstarkes Kortikosteroid, 100 g	5,68
Topisches, starkes Kortikosteroid, 100 g	4,35
Hautpflegemittel, 1 g	0,01
Ciclosporin (systemisch)	109,20
UV-Therapie	76,86
Arztbesuch, Allgemeinarzt	14,00
Arztbesuch, Hautarzt	60,00
Hautklinik, 1 Tag	232,00

Quelle: UK Standardpreise

GBP = Britische Pfund. UK = Vereinigtes Königreich. UV = Ultraviolett.

Tabelle 17: Leistungsanspruchnahme.

Leistung	Wert	Quelle
Jährliche Arztbesuche, Allgemeinarzt	Leichte Neurodermitis	Australische Studie n = 48
	Mittlere Neurodermitis	
	Schwere Neurodermitis	
Jährliche Arztbesuche, Hautarzt	Leichte Neurodermitis	Leitlinie
	Mittlere Neurodermitis	
	Schwere Neurodermitis	
Monatlicher Verbrauch Kortikosteroide, Pimecrolimus oder Tacrolimus (Kinder nur die Hälfte)	Gesicht	Leitlinie
	Hände	
	Kopfhaut	
	Arme und Beine	
	Körper	
	Leisten	
Anteil betroffener Körperoberfläche: Erwachsene	Leichte bis mittlere Neurodermitis	Durchschnittgemäß eingeschlossene RCT
	Mittlere bis schwere Neurodermitis	
	Kinder	
Leichte bis mittlere Neurodermitis	25 %	Durchschnittgemäß eingeschlossene RCT
	Mittlere bis schwere Neurodermitis	

n = Anzahl. RCT = Randomized clinical trial; randomisierte klinische Studie.

Ein Überblick über die Kosteneffektivitäten wird in Tabelle 18: Kosteneffektivität der einzelnen Modelle gegeben. Der Wirkstoff Pimecrolimus kann den Zugewinn an QALY der Kortikosteroide nicht erreichen und wird im ökonomischen Sinn aufgrund des höheren Preises von diesen dominiert. Im Vergleich zu Hautpflegemitteln ist mit Pimecrolimus jedoch ein Zugewinn an QALY zu erreichen, so dass die Kosteneffektivität zwischen 10000 und 17000 GBP je zusätzlichem QALY liegt. Als „First-line“-Therapeutikum hat Tacrolimus eine Kosteneffektivität zwischen 9000 und 68000 GBP je zusätzlichem QALY. Als „Second-line“-Therapeutikum können mit Tacrolimus nicht genügend QALY gewonnen werden, außer bei Kindern mit mittlerer bis schwerer Neurodermitis im Gesicht. Im letzteren Fall wird eine inkrementellen Kosteneffektivität von 16700 GBP erreicht. Bei Kindern mit leichter Neurodermitis ist Pimecrolimus im Vergleich zu Hautpflegemitteln (Modell 5) mit 9684 GBP je QALY kosteneffektiv, wenngleich der Zugewinn an QALY über die gesamte Kohorte sehr gering ist.

Bei Erwachsenen mit schwerer Neurodermitis (Modell 4a) scheint Tacrolimus weder in der Primär- noch in der Sekundärtherapie kosteneffektiv zu sein, da die QALY-Gewinne vernachlässigbar gering sind. Erwachsene mit schwerer Neurodermitis im Gesicht (Modell 4b) scheinen bei der Primärtherapie Tacrolimus mit 11882 GBP je QALY leicht zu profitieren; nicht jedoch in der Sekundärtherapie.

Tabelle 18: Kosteneffektivität der einzelnen Modelle.

			Betroffene Körperregion	Zeit in Jahren	Grenzkosten in GBP	Zugewinn QALY	(Δ Kosten / Δ QALY) in GBP
Leichte bis mittlere Neurodermitis							
1a	Kin-der	Pimecrolimus 1st	Ganzkörper	14	1442449	-140	Kortikosteroide dominieren
1a	Kin-der	Pimecrolimus 2nd	Ganzkörper	14	80136	-22	Kortikosteroide dominieren
1b	Kin-der	Pimecrolimus 1st	Gesicht	14	475344	-130	Kortikosteroide dominieren
1b	Kin-der	Pimecrolimus 2nd	Gesicht	14	174716	-151	Kortikosteroide dominieren
3a	Erw.	Pimecrolimus 1st	Ganzkörper	1	310289	-2	Kortikosteroide dominieren
3a	Erw.	Pimecrolimus 2nd	Ganzkörper	1	33860	-3	Kortikosteroide dominieren
3b	Erw.	Pimecrolimus 1st	Gesicht	1	96049	0	Kortikosteroide dominieren
3b	Erw.	Pimecrolimus 2nd	Gesicht	1	31193	-6	Kortikosteroide dominieren
5	Kin-der	Pimecrolimus		14	1464896	151	9684
6	Erw.	Pimecrolimus		1	309253	19	16646
Mittlere bis schwere Neurodermitis							
2a	Kin-der	Tacrolimus 1st	Ganzkörper	14	1489871	164	9083
2a	Kin-der	Tacrolimus 2nd	Ganzkörper	14	252927	18	14175
2b	Kin-der	Tacrolimus 1st	Gesicht	14	1113030	31	35669
2b	Kin-der	Tacrolimus 2nd	Gesicht	14	505244	-1	Kortikosteroide dominieren
4a	Erw.	Tacrolimus 1st	Ganzkörper	1	489915	7	68428
4a	Erw.	Tacrolimus 2nd	Ganzkörper	1	19069	-7	Kortikosteroide dominieren
4b	Erw.	Tacrolimus 1st	Gesicht	1	195204	16	11882
4b	Erw.	Tacrolimus 2nd	Gesicht	1	71087	-2	Kortikosteroide dominieren

GBP = Britische Pfund. QALY = Quality adjusted life years.

In einer deterministischen Sensitivitätsanalyse werden die Wirksamkeiten von Pimecrolimus, Tacrolimus, Kortikosteroide, die Anteile primärer und sekundärer Behandlung, die Kosten der Wirkstoffe sowie die Nutzwerte variiert. Das Verhältnis *Kosten je QALY* reagiert in den Kindermodellen mit über 10 % auf Änderung der Preise für Pimecrolimus und Tacrolimus, auf die eine Änderung der Versorgungsstruktur (primäre versus stationäre Behandlung) und auf höhere Wirksamkeit bei Kortikosteroiden. In den Erwachsenenmodellen reagieren die Kosten je QALY mit über 10 % auf Änderung der Preise für Pimecrolimus und Tacrolimus, der Lebensqualität bei mittelschwerer Neurodermitis, den Anteil sekundärer Versorgung, Inanspruchnahme schwacher oder starker Kortikosteroide sowie auf Teilwirken Pimecrolimus.

In einer stochastischen Sensitivitätsanalyse werden die Nutzwerte, die Kosten und die Übergangswahrscheinlichkeiten innerhalb der zugehörigen Standardabweichungen variiert. Die Standardabweichungen werden von den Autoren nicht angegeben. Im Kindermodell können bei leichter Neurodermitis (1a) mit Pimecrolimus als Primärtherapie im Vergleich zu Kortikosteroiden ähnliche Lebensqualitätsgewinne, jedoch zu höheren Kosten und als „Second-line“ auch zu ähnlichen Kosten erzielt werden. In der deterministischen Sensitivitätsanalyse zeigen die Kortikosteroide die höchste Wahrscheinlichkeit der Kosteneffektivität (nur 50 % der Fälle liegen oberhalb einer Zahlungsbereitschaft

von 5000 GBP je zusätzliches QALY). Es ist sehr unwahrscheinlich, dass Pimecrolimus eine Kosteneffektivität von unter 5000 GBP je zusätzliches QALY erreicht.

Tacrolimus als Primärtherapie zeigt im Vergleich zu Kortikosteroiden bei Kindern mit schwerer Neurodermitis (2b) ähnliche Lebensqualitätsgewinne, jedoch zu höheren Kosten. In der Sekundärtherapie ist die Überlappung mit Kortikosteroiden größer mit Tendenz zu höheren Kosten. Die Therapieoptionen mit Kortikosteroiden sind die einzigen, die Werte unter 10000 GBP je zusätzliches QALY realisieren können. Bei Kindern mit schwerer Neurodermitis im Gesicht (2b) ist die Überlappung der Therapieoptionen größer.

Die Autoren fassen zusammen, dass bei Kindern nur Therapieoptionen mit Kortikosteroiden ein inkrementelles Kosteneffektivitätsverhältnis (ICER = Incremental cost-effectiveness ratio) unterhalb von 8000 GBP erreichen. Werte oberhalb dieses Schwellenwerts können alle Therapieoptionen mit ähnlichen Wahrscheinlichkeiten erreichen, was das hohe Niveau der Unsicherheit im Modell widerspiegelt.

In den Erwachsenenmodellen zur leichten Neurodermitis kann Pimecrolimus als Primärtherapie (Modell 3a) ähnliche Lebensqualitätsgewinne jedoch nur mit höheren Kosten als Kortikosteroide generieren. Als Sekundärtherapie ist der Überlappungsbereich von Pimecrolimus und Kortikosteroiden größer. Kortikosteroide sind in den meisten Modellen kosteneffektiv. Tacrolimus liegt nur in 20 % der Fälle unterhalb von 30000 GBP je zusätzliches QALY. Die Ergebnisse für Erwachsene mit leichter Neurodermitis im Gesicht (Modell 3b) sind sehr ähnlich. Topische Kortikosteroide scheinen die einzige kosteneffektive Therapieoption zu sein.

Erwachsenenmodelle bei schwerer Neurodermitis (Modell 4a und 4b): Die Primärtherapie mit Tacrolimus zeigt immer höhere Kosten und die Sekundärtherapie ähnliche Lebensqualitätsgewinne und Kosten. Bis zu einer angenommenen gesellschaftlichen Zahlungsbereitschaft für ein zusätzliches QALY in Höhe von 20000 GBP sind nur Kortikosteroide kosteneffektiv. Bei Erwachsenen mit schwerer Neurodermitis im Gesicht (Modell 4b) sind die Überlappungen der drei Therapieoptionen größer. Bis zu einer Zahlungsbereitschaft von 8000 GBP sind jedoch nur Kortikosteroide kosteneffektiv. Darüber hinaus ist Tacrolimus in der Primärtherapie kosteneffektiv, aber nur in 45 % der Fälle, was das hohe Niveau der Unsicherheit im Modell widerspiegelt.

Kommentar

Die Auswahl der Vergleichsalternativen begründeten die Autoren mit dem Vorliegen von Evidenz. Weitere verfügbare Behandlungsmethoden wurden von den Autoren mangels vorliegender Evidenz ausgeschlossen. Die Autoren berichten, dass sie eine systematische Literaturrecherche durchführten, deren Vorgehensweise in der Publikation zufriedenstellend dokumentiert ist. Eine Literaturrecherche zu der Vergleichsalternative Kortikosteroide wurde nicht durchgeführt. Die Wirksamkeiten wurden als Anteil der erfolgreichen Primärstudienteilnehmer ohne Gewichtung entsprechend der Studiengrößen berechnet. In die Modellwirksamkeit wurden jedoch nicht alle in der Literaturrecherche identifizierten RCT eingeschlossen. Differenzen zwischen den Primärstudien wurden von den Autoren nicht erörtert. Fehlende Modellparameter wurden von einer achtköpfigen Expertengruppe (Expert Advisory Group) geschätzt. Weder die Expertenauswahl noch die Parameterschätzmethode wurden von den Autoren erläutert. In der deterministischen Sensitivitätsanalyse wurden die Expertenschätzungen offensichtlich variiert. Für die stochastische Sensitivitätsanalyse kann dieses nicht angenommen werden, da von den Autoren für Schätzungen keine Standardabweichungen angegeben werden. Der Outcomeparameter (mehr als 90 % Verbesserung des Hautzustandes) wurde den Primärstudien entnommen. Diese Wahl wurde von den Autoren Garside et al. nicht separat begründet.

Alle gemäß Studienperspektive relevanten Kostenkategorien wurden in die Analyse eingeschlossen. Einige Kostenarten (Hautpflegemittel, Ölbäder sowie Behandlung von Nebenwirkungen) konnten von den Autoren ausgeschlossen werden, da sich die Studiengruppen hinsichtlich der Inanspruchnahme dieser Leistungen wahrscheinlich nicht unterscheiden. Damit beeinflussen diese die Schlussfolgerungen nicht. Die Inanspruchnahme von Leistungen sowie deren Preise / Honorare werden separat dargestellt. Die Leistungsanspruchnahme wird nicht einer separaten Sensitivitätsanalyse unterzogen. Lediglich die Arzneimittelpreise wurden einer Sensitivitätsanalyse unterzogen, obwohl es sich nicht um Marktpreise, sondern um Durchschnitts- bzw. Verhandlungspreise aus 2002 und 2003 handelte. Diese Vorgehensweise limitiert die Interpretation der Ergebnisse.

Die Autoren Garside et al.¹¹² verglichen ihre Ergebnisse nicht mit jenen anderer Studien und die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf andere Settings wurde nicht erörtert. Auch Limitationen der Modellierung wurden von den Autoren nicht diskutiert. Nachfolgende Limitationen der Modellierung können identifiziert werden:

- Die dichotome Aufteilung der Patienten nach Anteil der betroffenen Hautpartien (Gesicht und typisch betroffene Hautareale versus Ganzkörper) sowie leichter bis mittelschwerer versus mittelschwerer bis schwerer Neurodermitis entspricht nicht der gängigen Vorgehensweise.
- Auch wird von den Autoren Garside et al. nicht erläutert, wie sich leichte bis mittelschwere von mittelschwerer bis schwerer Neurodermitis unterscheiden.
- Die Modellkonstruktion entspricht weder dem chronischen Krankheitsverlauf der Neurodermitis noch dem Wirkmechanismus der Lokalthapeutika.
- Gemäß Modell kann ein Therapieerfolg jeweils nur nach vier Wochen und ein Rückfall jeweils nach vier therapiefreien Wochen eintreten.
- Die Autoren differenzierten die Interventionsgruppen entsprechend der Primärstudien nach Kindern oder Erwachsenen, nicht jedoch die Kontrollgruppen. So wurde die gleiche Wirksamkeit der Kortikosteroide bei Kindern und Erwachsenen angenommen.
- Ferner wurde von den Autoren angenommen, dass die Wirksamkeit der topischen Lokalthapeutika unabhängig davon ist, ob sie als Primär- oder Sekundärtherapie eingesetzt werden.

Zur weiteren Überprüfung der Modelle wurde von den Verfassern des vorliegenden HTA-Berichts eine Rekonstruktion der Kindermodelle vorgenommen, wenngleich sich dieser schwierig gestaltete, da in der Publikation von Garside et al.¹¹² eine entsprechende Abbildung fehlte. Auch sind in den Darstellungen der Flussdiagramme nicht alle Informationen enthalten, um einen Entscheidungsbaum eindeutig zu rekonstruieren, so dass diverse Annahmen getroffen werden mussten. Von besonderem Interesse ist die Frage nach Krankheitskarriere der Kinder in den einzelnen Therapiestrategien. Nach Ablauf von 144 Zyklen in der Rekonstruktion befinden sich 98,5 % der Kinder aus der Primärtherapie mit Pimecrolimus im Zustand Kuration und 1,5 % der Kinder sind Therapieversager. Im Therapiearm Primärtherapie mit Kortikosteroiden befinden sich nach 144 Zyklen insgesamt 96,3 % der Kinder im Zustand der Kuration und 3,7 % der Kinder sind Therapieversager. Beide Situationen werden schon nach 24 Zyklen, d. h. zwei Jahren erreicht, so dass eine Zeitrumbetrachtung über zwölf Jahre, also 144 Zyklen nicht angezeigt ist. Ein Zeitraum von zwölf Monaten gegebenenfalls 24 Monaten ist zielführender. Diese Ergebnisse zeigen, dass die von den Autoren Garside et al.¹¹² verwendeten Modell offensichtlich die tatsächliche epidemiologische Situation bzw. die realen therapeutischen Strategien nur unzureichend abbilden. Vor diesem Hintergrund sind die Ergebnisse nur bedingt für praktische Überlegungen verwertbar.

Interessenkonflikt

Die Studie wurde im Auftrag des NHS R&D HTA-Programms durchgeführt.

6.5.2.3 Systemische Immunmodulatoren

6.5.2.3.1 Salo²⁹⁹

Salo²⁹⁹

An economic evaluation of intermittent cyclosporin A therapy versus UVAB phototherapy in the treatment of patients with severe atopic dermatitis.

Fragestellung und Methodik

Die Autoren verglichen die Kosteneffektivität der Behandlung sehr schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen Patienten, die auf eine topische Therapie nicht ansprechen, mit intermittierender Therapie Ciclosporin (Interventionsgruppe) versus UVA / UVB-Phototherapie (Kontrollgruppe). Die Interventionsgruppe erhielten sechs Zyklen zu acht Wochen mit einer Initialdosis von täglich 4 mg / kg Ciclosporin, die auf 2,6 mg / kg gesenkt wurde. Die Kontrollgruppe erhielt sechs Zyklen mit zwei bis drei UVA / UVB-Behandlungen wöchentlich. Die Anwendung von Basistherapeutika und topischen Kortikosteroiden war in beiden Studiengruppen zulässig. Die Wahl der Therapie die Kontrollgruppe wurde von den Autoren nicht begründet. Die gesundheitsökonomische Evaluation nahm die Perspektive der Gesellschaft ein.

Merkmale der Grundgesamtheit sowie Ein- und Ausschlusskriterien wurden von den Autoren nicht aufgeführt. Inwieweit sich die Studienteilnehmer von der Zielpopulation unterschieden wurden von den Autoren nicht erörtert. Die klinische Studie fand in einer Universitätsklinik statt. Die Rekrutierung der Studienteilnehmer fand 1997 statt. Der Leistungsanspruchnahme sowie den Preisen liegt das Basisjahr 1997 zugrunde.

Die Wirksamkeitsdaten basierten auf einer einzelnen klinischen Studie. Es fehlten Angaben darüber, ob vorab die erforderliche Stichprobengröße berechnet wurde, wie sich Stichprobenziehung gestaltete und ob ein Verblindung stattfand. Ein Follow-up wurde offensichtlich nicht durchgeführt. Die Publikation der Ergebnisse der prospektiven klinischen Studien erfolgte separat¹²². Dennoch scheint das Studiendesign der Fragestellung angemessen. Die Interventionsgruppe im durchschnittlichen Alter von 33 Jahren umfasste 36 Studienteilnehmer, die Kontrollgruppe 35. Es fehlten Angaben darüber, wie viele Patienten eine Teilnahme ablehnten und wie viele ausgeschlossen wurden.

Die klinischen Studienergebnisse scheinen auf PPT zu basieren, wenngleich die Autoren keine Angaben darüber machten, wie hoch der Anteil der Studienteilnehmer war, die beispielsweise aufgrund von Nebenwirkungen die Studientherapie abbrachen. Als primäres Outcome wurde die Dauer der Remission bewertet (Verbesserung des SCORAD-Werts um mindestens 50 % zu Baseline). Die beiden Studiengruppen unterschieden sich nicht in Bezug auf Geschlecht, Alter, Gewicht, Krankheitsdauer, Krankheitsschweregrad gemessen mit dem SCORAD sowie Inanspruchnahme von Kortikosteroiden und Phototherapie. Die Interventions- wohnte mit durchschnittlichen 34,5 km weiter vom Studienzentrum entfernt als die Kontrollgruppe (23,6 km).

Die klinische und ökonomische Bewertung der Interventions- und Kontrollbehandlung fand bei denselben Studienteilnehmern statt. Neun Studienteilnehmer mussten von der ökonomischen Analyse ausgeschlossen werden, weil sie die Patiententagebücher nicht zurückgaben. Das klinische Outcome (Remissionsdauer) wurde auch in der Kostenwirksamkeitsanalyse verwendet. Die direkten Kosten umfassten neben den Studienbehandlungen, Basistherapeutika, topische Kortikosteroide, Arztkontakte, Laborleistungen sowie stationäre Behandlung. Es ist unklar, ob die Behandlung von Nebenwirkungen ebenfalls in die ökonomische Analyse eingeschlossen wurde. Die notwendigen Daten wurden von den Studienteilnehmern in einem Tagebuch erfasst. Die indirekten Kosten umfassen den krankheits- und therapiebedingten Ausfall an Arbeits- und Freizeit sowie Fahrtzeiten. Einige Kosten wurden separat nach Inanspruchnahme und Preisen unterschieden; die übrigen Kosten wurden in Form von Durchschnittswerten angegeben (siehe Tabelle 19: Ciclosporin versus UVA / UVB, jährliche Kosten je Patient (Finnland 1997)). Die Preise basierten auf 1997. Eine Bereinigung der Kosten um die Inflationsrate sowie eine Diskontierung war nicht notwendig.

Indirekte Kosten wurden ebenfalls eingeschlossen und zwar in Form von Arbeitszeit- und Freizeitverlusten, insbesondere Arbeitsunfähigkeitstage, Zeitaufwand für Arzt- und Apothekenbesuche, UVA / UVB-Therapie sowie Fahrtzeiten. Eine Begründung für die Berücksichtigung der indirekten Kosten gaben die Autoren nicht. Der Zeitaufwand wurde mit dem gewichteten Durchschnitt der Bruttoarbeitsentgelte (1997) finnischer Männern und Frauen im Alter zwischen 30 und 34 Jahren bewertet. Die indirekten Kosten wurden nicht getrennt nach Quantitäten und Preisen dargestellt. Alle Kosten wurden mit dem Wechselkurs 1 USD = 5,1 Finnmark (FIM) umgerechnet.

Die Kostendifferenzen zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wurden mit Hilfe des T-Tests auf Signifikanz untersucht. Eine Sensitivitätsanalyse der quantitativen Ressourcenverbräuche und Preise wurde von den Autoren nicht dargestellt.

Ergebnisse

Die Interventionsgruppe erreichte in den zwölf Studienmonaten eine signifikant längere Remissionsdauer als die Kontrollgruppe (durchschnittlich 191 versus 123 Tage, $p = 0,006$) (siehe hierzu auch Kapitel 6.4.2.13.2 Ciclosporin). Die Behandlungskosten waren in der Interventions- um den Faktor 1,66-mal höher als in der Kontrollgruppe ($p < 0,001$). Die Interventionsgruppe verbrauchte weniger Basistherapeutika und topische Kortikosteroide. Die beiden Studiengruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich der Anzahl zusätzlicher Arztbesuche sowie der Inanspruchnahme stationärer Behandlung. Die Behandlungskosten (Gesamtkosten) betragen in der Interventionsgruppe 26 USD (28 USD) je Remissionstag und in der Kontrollgruppe 25 USD (45 USD) je Remissionstag.

Die Autoren folgerten aus ihren Ergebnissen, dass die Therapie schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen mit Ciclosporin im Vergleich der UVA / UVB-Therapie eine vergleichbare

Kosteneffektivität in Bezug auf die Behandlungskosten hatte, aus Sicht der Gesamtkosten jedoch signifikant kosteneffektiver war.

Tabelle 19: Ciclosporin versus UVA / UVB, jährliche Kosten je Patient (Finnland 1997).

	Ø Preis*)	Ciclosporin in USD	UVA / UVB in USD
Direkte Kosten		4935	3124
- Ciclosporin	0,08 USD / mg	3710	
- UVA / UVB, Ø 73 pro Jahr	23,50 USD / Besuch		1726
- Basistherapeutika	0,04 USD / g	125	306
- Topische Steroide	0,20 USD / g	145	288
- Arztbesuche		668	730
- Laboruntersuchungen		203	
- Stationäre Behandlung	216,70 USD / Tag	85	75
Indirekte Kosten		503	2511
- Zeitaufwand für Arztbesuche		342	336
- Zeitaufwand UVA / UVB-Therapie			1618
- Arbeitsunfähigkeit		46	113
- Zeitaufwand für Apothekenbesuche		73	137
- Fahrtzeiten Therapie		43	49
- Fahrtzeiten zu UVA / UVB			259
Gesamtkosten		5438	5635

FIM = Finnische Mark. USD = US-Dollar. UVA = Ultraviolettstrahlen A (320 bis 400 nm)

UVB = Ultraviolettstrahlen B

*) Umrechnungskurs: 1 USD = 5,1 FIM.

Kommentar

Die Autoren begründeten die Wahl der Vergleichsalternative mit der gängigen Praxis in Finnland, wo Patienten, die nicht mehr auf topische Behandlung ansprechen, mit UVA / UVB-Therapie behandelt werden. Die Analyse der Wirksamkeit basierte auf einer prospektiven klinischen Studie, die der Studienfrage angemessen erscheint. Ob die Patientenstichprobe der anvisierten Studienpopulation entsprach, wurde nicht erörtert. Die beiden Behandlungsgruppen waren zu Studienbeginn vergleichbar. Obwohl die Wirksamkeit auf einer klinische Studie basierte, scheinen nur Studienteilnehmer analysiert worden sein, die die Studienbehandlung protokollgemäß beendeten.

Die Autoren berücksichtigen die für die Studienperspektive relevanten Kosten und Kostenkategorien mit Ausnahme der Behandlung von Nebenwirkungen. Daher könnte die Kosteneffektivität der Interventionsgruppe überschätzt sein. Es wurden nicht alle quantitativen Leistungsanspruchnahmen und Preise separat dargestellt. Eine statistische Analyse der Leistungsanspruchnahme wurde von den Autoren durchgeführt, jedoch nicht für die Preise. Eine Sensitivitätsanalyse fehlte ebenfalls. Die Autoren führten eine angemessene Währungsumrechnung durch. Eine Diskontierung war nicht notwendig. Alle Preise basierten auf dem Jahr 1997.

Die Autoren verglichen ihre Studienergebnisse nicht mit denen anderer Publikationen. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Settings wurde nicht erörtert, zumal in der klinischen Studie nur Erwachsene mit schwerer atopischer Dermatitis, die nicht auf topische Therapie ansprechen, eingeschlossen wurden. Diese Bedingungen wurden in den Schlussfolgerungen der Autoren nicht angemessen reflektiert.

Interessenkonflikt

Die Studie wurde vom Unternehmen Novartis, Finnland, finanziell unterstützt.

6.5.3 Zusammenfassende Diskussion der ökonomischen Ergebnisse

Die identifizierten gesundheitsökonomischen Evaluationen decken das Therapiespektrum bei Neurodermitis nur unvollständig ab. Die Veröffentlichungen fokussierten vor allem die 2002 neu in den Markt eingeführten topischen Calcineurininhibitoren. Die übrigen Studien analysieren die Kosteneffektivität unterschiedlicher Applikationsfrequenzen topischer Kortikosteroide sowie die Kosteneffektivität systemischer Therapie mit Ciclosporin bei Erwachsenen im Vergleich zur UVA / UVB-Therapie. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse aus den identifizierten gesundheitsökonomischen Evaluationen zur Therapie der Neurodermitis auf das deutsche Gesundheitssystem wird durch die Tatsache eingeschränkt, dass keine Studie auf ein deutsches Setting ausgerichtet war. Es zeigten alle

gesundheitsökonomischen Evaluationen einen aktuellen Zeitbezug, d. h. die Veröffentlichung erfolgte in den letzten fünf Jahren. Interessenkonflikte konnten nur bei den zwei vom NHS R&D HTA-Programm beauftragten gesundheitsökonomischen Evaluationen ausgeschlossen werden. Der Stellenwert der Interessenkonflikte ist jedoch auch vor dem Hintergrund zu bewerten, dass außer bei öffentlichen, aus Steuermitteln finanzierten Studien Interessenkonflikte regelmäßig nicht auszuschließen sind.

Die Kostenminimierungsanalyse von Green et al.¹²⁵ basierte auf einer sorgfältig durchgeführten Literaturrecherche zur klinischen Wirksamkeit unterschiedlicher Applikationsfrequenzen topischer Kortikosteroide. Es konnten nur wenige relevante Veröffentlichungen gefunden werden. Diese Studien fanden keine eindeutigen Wirksamkeitsunterschiede der Kortikosteroidanwendung einmal täglich versus zweimal täglich.

Neben dem Preis sind die Therapiekosten der Kortikosteroide abhängig vom Präparat und dessen Qualität, der Anwendungsfrequenz und der eingesetzten Menge je Applikation entsprechend Krankheitsschweregrad und Patientenalter. Die verbrauchten Quantitäten sind von Patient zu Patient sehr verschieden, so dass deren Quantifizierung mit großen Unsicherheiten behaftet ist. Noch weniger ist gemäß den Autoren der Verbrauch einer Kortikosteroidanwendung zweimal täglich versus einmal täglich zu quantifizieren. Ob Gesundheitsausgaben eingespart werden könnten, ist zudem fraglich. Die Standardpackungsgrößen führen dazu, dass nahezu von jeder Verordnung eine mehr oder weniger große Menge nicht aufgebraucht wird oder verdirbt, wenn zwischenzeitlich die Haltbarkeit abläuft. Aus ökonomischer Sicht ist daher die Verfügbarkeit therapiegerechter Verpackungsgrößen angezeigt, was letztlich eine Fragestellung der Versorgungsforschung darstellt.

Es besteht gegebenenfalls sogar das Risiko höherer Gesundheitsausgaben. Die behandelnden Ärzte könnten eine Empfehlung der Einmalapplikation so auslegen, dass verstärkt jene Kortikosteroide verordnet werden, die speziell für die Einmalapplikation neu zugelassen sind und gegebenenfalls hochpreisiger sind. Aus den genannten Gründen ist die Wahl der kosteneffektivsten Behandlungsoption weniger von der Applikationsfrequenz, sondern vielmehr vom Preis der topischen Kortikosteroide je Mengeneinheit abhängig. Auch eine Therapieentscheidung auf Basis des TIX stellt kein Hindernis dar. Den behandelnden Ärzten stehen auf dem deutschen Markt genügend preisgünstige topische Kortikosteroide der Kategorie 2 mit niedrigen Tagestherapiekosten zur Auswahl.

Die Autoren Green et al.¹²⁵ zeigten in einer einfachen Kostenberechnung, dass die inkrementellen Kosten topischer Kortikosteroide je zusätzlich vermeidbarem Rückfall eher gering ausfallen. So rechtfertigen aus ökonomischer Sicht aufgrund der verhältnismäßig geringen Kosten selbst kleinste Erfolgsverbesserungen eine häufigere Applikation von topischen Kortikosteroiden.

Die beiden topischen Calcineurininhibitoren wurden 2002 zwar beide zur Behandlung des atopischen Ekzems bei Erwachsenen und Kindern ab zwei Jahren zugelassen, jedoch mit den Einschränkungen, dass Tacrolimus nur bei mittelschwerem bis schwerem atopischen Ekzem, wenn die herkömmliche Therapie nicht ausreichend anspricht oder diese nicht vertragen wird, und Pimecrolimus nur für die kurzzeitige Behandlung bei leichter bis mittelschwerer Neurodermitis oder für eine intermittierende Langzeitbehandlung eingesetzt werden darf. Die Indikationsbereiche überschneiden sich somit nur im Bereich der mittelschweren Neurodermitis. Dennoch analysierten die Autoren Abramovits et al.² beide Wirkstoffe im direkten Vergleich. Neben den erläuterten Schwächen der gesundheitsökonomischen Evaluation ist daher die Aussage, dass die Monotherapie Tacrolimus kosteneffektiver als die mit Pimecrolimus ist, nicht eindeutig nachvollziehbar.

Doyle et al.⁷⁶ analysierten die inkrementelle Kosteneffektivität von Pimecrolimus im Vergleich zur Therapie der mittelschweren Neurodermitis im Vergleich zu einer intermittierenden Therapie mit topischen Kortikosteroiden bei Kindern und Erwachsenen. Die Kontrollmedikation wird von den Autoren nicht beschrieben, so dass nicht nachvollziehbar war, mit welchen Kortikosteroiden behandelt wurde. Erschwerend kommt hinzu, dass die Ergebnisse der klinischen Studie nicht eindeutig nachvollziehbar sind. Die Autoren folgern aus ihren Ergebnissen, dass die Therapie mit Pimecrolimus in Kanada im Rahmen der Zahlungsbereitschaft liegt und eine kosteneffektive Alternative für Betroffene, die auf die herkömmliche Therapie nicht ansprechen. Eine Übertragung der Ergebnisse auf deutsche Verhältnisse ist nur bedingt möglich.

Die Autoren Ellis et al.⁸⁵ analysierten die Kosteneffektivitäten der Monotherapien Tacrolimus versus stark wirkende topische Kortikosteroide (HPTC, high-potency topical corticosteroids). Auch diese

gesundheitsökonomische Evaluation zeigt methodische Schwächen (z. B. ist Modell nicht nachvollziehbar und unerwünschte Arzneimittelwirkungen, systemische Therapie nach Therapieversagen als auch RehaMaßnahmen bleiben unberücksichtigt). Gemäß der Autoren Ellis et al.⁸⁵ betragen die jährlichen Behandlungskosten in der zwei Wochen HPTC-Gruppe 1682 USD je Patient, während diese in der vier Wochen HPTC-Gruppe mit 1317 USD ähnlich hoch ausfallen wie in der vier Wochen-Tacrolimusgruppe mit 1323 USD pro Jahr. In Kombination mit den symptomfreien Tagen ergibt sich daraus eine Kosteneffektivität in Höhe von 9,08 USD je symptomfreiem Tag für die zwei Wochen HPTC-Therapie, 6,80 USD für die vier Wochen HPTC-Therapie und 6,97 USD für vier Wochen Tacrolimus. Auch dieses Ergebnis ist nur bedingt verlässlich.

Garside et al.¹¹² erstellten Kostennutzwertanalysen für Pimecrolimus und Tacrolimus im Vergleich zu topischen Kortikosteroiden mit verschiedenen hypothetischen Erwachsenen- und Kinderkohorten sowie für Pimecrolimus zusätzlich bei Kindern mit leichter bis mittelschwerer Neurodermitis im Vergleich zu Hautpflegemitteln. Die Autoren fassen zusammen, dass überwiegend nur die Therapieoptionen mit Kortikosteroiden einen Zugewinn an QALY erreichen. So erreicht Pimecrolimus in den Modellen nur einen Zugewinn an QALY bei leichter bis mittelschwerer Neurodermitis im Vergleich zu Basistherapeutika mit einer inkrementellen Kosteneffektivität unter 30000 GBP pro zusätzliches QALY. Garside et al.¹¹² kommen gemäß ihren Modellen zu dem Ergebnis, dass Tacrolimus eine inkrementelle Kosteneffektivität unter 30000 GBP erreicht bei Kindern mit mittlerer bis schwerer Neurodermitis am Stamm und den Extremitäten und bei Erwachsenen, die an mittlerer bis schwerer Neurodermitis im Gesicht leiden. Die Zuverlässigkeit dieser Ergebnisse ist jedoch vor dem Hintergrund der erläuterten Schwächen der gesundheitsökonomischen Evaluation und der verwendeten Modelle eingeschränkt.

Die Autoren Salo et al.²⁹⁹ verglichen die Kosteneffektivität der Behandlung schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen Patienten, die nicht auf topische Therapien ansprechen, mit intermittierender Therapie Ciclosporin versus UVA / UVB-Phototherapie. Aus medizinischer Sicht ist Ciclosporin stärker wirksam als UVA / UVB. Die Autoren folgerten aus ihren Ergebnissen, dass die Therapie schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen mit Ciclosporin im Vergleich der UVA / UVB-Therapie eine vergleichbare Kosteneffektivität in Bezug auf die Behandlungskosten hatte, aus Sicht der Gesamtkosten jedoch signifikant kosteneffektiver war. Die Ergebnisse sind nur eingeschränkt auf das deutsche Gesundheitswesen übertragbar. Zu beachten ist allerdings, dass diese Ergebnisse für die Entscheidungssituation bei Patienten, die nicht auf topische Therapien ansprechen, nahezu irrelevant sind, da ihnen nur noch wenige Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen.

6.5.4 Schlussfolgerungen

Aus gesundheitsökonomischer Perspektive lassen sich nachfolgende Schlussfolgerungen ziehen:

- Die Auswahl topischer Kortikosteroide und deren Applikationsfrequenz kann ausschließlich auf Basis klinischer Entscheidungskriterien in Kombination mit Patienten-spezifischer Präferenzen in Bezug auf die Zubereitungsform (Salben, Cremes und Lotionen) erfolgen, wenn das preisgünstigste Präparat verordnet werden kann.
- Die Methodenqualität der gesundheitsökonomischen Evaluation zu den Calcineurininhibitoren ist unzureichend. Aussagen darüber, ob die Calcineurininhibitoren Tacrolimus und Pimecrolimus kosteneffektiv sind, können daher auf Basis der identifizierten gesundheitsökonomischen Evaluationen nicht gemacht werden. Im Rahmen einer Sekundärtherapie ist die Kosteneffektivität der beiden Wirkstoffe augenscheinlich ausreichend.
- Je nach Perspektive fällt die Kosteneffektivität der UVA / UVB-Phototherapie bei Erwachsenen mit sehr schwerer Neurodermitis, die nicht auf topische Therapien ansprechen, gleich oder höher aus als bei der intermittierenden Therapie mit Ciclosporin. Dieses Ergebnis ist jedoch für die Entscheidungssituation dieser Patienten nahezu irrelevant, da ihnen nur noch wenige Behandlungsalternativen offen stehen.
- Um gesundheitspolitische Entscheidungen auf Basis gesundheitsökonomischer Evidenz valide und transparent unterstützen zu können, ist die Evidenzlage unzureichend. Die methodischen Schwächen der identifizierten Studien erschweren mögliche Aussagen mit Gültigkeit für das deutsche Gesundheitssystem zusätzlich. Die Ausarbeitung gesundheitsökonomischer Evaluationen zur Beantwortung der Kosteneffektivität insbesondere für Tacrolimus und Pimecrolimus für den deutschen Kontext erscheint daher auch mit Hinblick auf die vergleichsweise hohen Akquisitionskosten dringend erforderlich.

6.6 Ethische Bewertung / Juristische Betrachtungen

Im Rahmen des vorliegenden HTA-Berichts wurde von den Autoren keine Bewertung ethisch und juristisch relevanter Aspekte vorgenommen, da die systematische Literaturrecherche keine relevanten Treffer ergab.

7 Anhang

7.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Therapieoptionen bei Neurodermitis.....	20
Tabelle 2:	Übersicht über Krankheitskostenanalysen zu Neurodermitis.....	21
Tabelle 3:	Verordnungsprofil in Deutschland.....	23
Tabelle 4:	Tagestherapiekosten topischer Kortikosteroide.....	25
Tabelle 5:	Wirksamkeit Kortikosteroide einmal täglich versus zweimal täglich.....	68
Tabelle 6:	Kosten verfügbarer Kortikosteroide gemäß BNF-Preisliste (2003).....	70
Tabelle 7:	Einfache Kosten – Wirksamkeitsanalyse auf Basis der Wirksamkeit GSK.....	71
Tabelle 8:	Durchschnittliche Differenzen zwischen den Behandlungsgruppen Tacrolimus bzw. Pimecrolimus versus Vehikel.....	73
Tabelle 9:	Kostendaten Doyle ⁷⁶	75
Tabelle 10:	Basiswerte.....	77
Tabelle 11:	Modellergebnisse des Basisfalls.....	77
Tabelle 12:	Modellvarianten innerhalb der gesundheitsökonomischen Evaluation.....	80
Tabelle 13:	Übergangswahrscheinlichkeiten Therapieerfolg im Markov-Modell.....	81
Tabelle 14:	Wahrscheinlichkeiten Therapiewechsel nach Therapieversagen.....	82
Tabelle 15:	Nutzwerte bei Neurodermitis.....	82
Tabelle 16:	Preise bzw. Honorare (2002 / 2003).....	83
Tabelle 17:	Leistungsinanspruchnahme.....	83
Tabelle 18:	Kosteneffektivität der einzelnen Modelle.....	84
Tabelle 19:	Ciclosporin versus UVA / UVB, jährliche Kosten je Patient (Finnland 1997).....	88
Tabelle 20:	Elektronische Suchstrategie.....	107
Tabelle 21:	Kontaktierte Pharmaunternehmen.....	109
Tabelle 22:	Eingeschlossene medizinische Literatur.....	112
Tabelle 23:	Eingeschlossene ökonomische Literatur.....	127
Tabelle 24:	Ausgeschlossene medizinische Literatur.....	127
Tabelle 25:	Ausgeschlossene ökonomische Literatur.....	131
Tabelle 26:	Alterstruktur der Versicherten mit Ekzemiendiagnose.....	134
Tabelle 27:	Behandlungskosten Ekzeme pro Kopf nach Leistungsarten (USA 1997 / 1998).....	134
Tabelle 28:	Krankheitskosten atopischer Dermatitis (Kinder bis zum fünften Lebensjahr, UK 1995 / 1996).....	136
Tabelle 29:	Durchschnittliche geschätzte krankheitsbezogene private Ausgaben (Australien 1999 / 2000).....	141
Tabelle 30:	Wahrscheinlichkeiten der drei Screeningprogramme.....	144
Tabelle 31:	Kostenschätzungen der unterschiedlichen Outcomegruppen.....	144
Tabelle 32:	Jährliche Krankheitskosten der atopischen Dermatitis pro Patient.....	146
Tabelle 33:	Schätzung Behandlungskosten der Therapieoptionen bei atopischer Dermatitis (Neuseeland 2001).....	148
Tabelle 34:	Übersicht der Krankheitskosten je Kind p. a.	150
Tabelle 35:	Private finanzielle Aufwendungen betroffener Eltern (in australischen Dollars).....	153
Tabelle 36:	Jährliche Krankheitskosten Neurodermitis in Deutschland bei 3 Millionen Betroffenen (konservative Schätzung).....	154

7.2 Abkürzungsverzeichnis

µg	Mikrogramm
Abap	Aktionsbündnis Allergieprävention
AD	Atopische Dermatitis
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
AU	Arbeitsunfähigkeit
AUD	Australische Dollar
AZ72	Cab-Health
BA93	Biosis-Previews
BMJ	British Medical Journal
BNF	British National Formulary
CA66	CATLINE
CAD	Kanadische Dollar
cAMP	Cyklisches Adenosinmonophosphat
CAN	Kanada
CAP	Radioallergosorbent Test
CB85	AMED
CCT	Controlled Clinical Trials (kontrollierte klinische Studien)
CCTR93	Cochrane Library Central
CDAR94	NHS-CRD-DARE
CDLQI	Children's Dermatology Quality Index
CI	Konfidenzintervall
CRD	Centre of Review and Dissemination
CV72	CAB-Abstracts
DCD	Anzahl der symptomfreien Tage
DDD	Defined Daily Dose (Tagesdosis)
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
DGA	Dermatologist Global Assessment
DGAI	Deutschen Gesellschaft für Allergie und Klinische Immunologie
DIMDI	Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information
DLQI	Dermatology Life Quality Index
DM	Deutsche Mark
EA08	EMBASE ALERT
EASI	Eczema Area and Severity Index
EAST	Enzymo-Allergo-Sorbent-Test
EB94	Elsevier Biobase
EBM	Evidence-based-medicine; evidenzbasierte Medizin
ECP	Eosinophile Cationische Protein
ED93	Ethmed
EM90	EMBASE
EMEA	European Medicines Agency
EPX	Eosinophile Protein X
ETAC	Early Treatment of the Atopic Child
EURONHEED	EUROpean Network on Health Economic Evaluation Databases
EuroQol	EuroQol (European Quality of Life)
FDA	Food and Drug Administration
FIM	Finnmark
G	Gramm

Fortsetzung: Abkürzungsverzeichnis

GE79	Gerolit
GBP	Britische Pfund
GSK	GlaxoSmithKline
HMO	Health Maintenance Organization
HN79	Heclinet
HPTC	High-potency Topical Corticosteroids (stark wirkende topische Kortikosteroide)
HSV	Herpes simplex Virus
HTA	Health Technology Assessment
i. v.	Intravenös
IA70	IPA
ICD	International Statistical Classification of Diseases
ICER	Incremental Cost-effectiveness Ratio (inkrementelles Kosteneffektivitäts-Verhältnis)
ICPC	International Classification of Primary Care
Id	Identification
IFN	Interferon
Ig	Immunglobulin
IgA	Immunglobuline der Klasse A
IGA	Investigator's Global Assessment
IgE	Immunglobuline der Klasse E
IL-2	Interleukin Untergruppe 2
IMS	Institut für Medizinische Statistik
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
Inc.	Incorporated Company
IPCI	Integrated Primary Care Information
IS90	Scisearch
ITT	Intention-to-Treat
IU / ml	international units je Milliliter
Kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
m ²	Quadratmeter
ME0A	MEDLINE Alert
ME90	MEDLINE
mEASI	modifizierter Eczema Area and Severity Index
Mg	Milligramm
mg / kg KG	Milligramm je Kilo Körpergewicht
Mio.	Million
MMF	Mycophenolatmofetil
N	Anzahl
n. a.	nicht angegeben
n. a.	not applicable (nicht anwendbar)
NaCl	Natriumchlorid
ND	Neurodermitis
NESS	Nottingham Eczema Severity Score
NF-kB	Nuclear Factor kappa B
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Clinical Excellence

Fortsetzung: Abkürzungsverzeichnis

NICE-HTA	HTA-Bericht vom National Institute for Clinical Excellence
NZD	Neuseeländische Dollar
o. g.	oben genannt
OTC	over the counter
P	Probability (Wahrscheinlichkeit)
p. a.	per annum (pro Jahr)
PAF	Plättchenaktivierender Faktor
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PGA	Physician Global Assessment
PGE	Physicians Global Evaluation
PIQoL-AD	Parent's Index of Quality of Life in Atopic Dermatitis
PKW	Personenkraftwagen
PPT	Per-Protocol-Treatment
PUVA	Psoralen Ultraviolett A
QALY	Quality adjusted life year (qualitätsbereinigtes Lebensjahr)
QoL	Quality of Life
R&D	Research and Development
RAST	Radio-Allergo-Sorbent-Test
RCT	Randomized clinical trial; randomisierte, klinische Studie
SASSAD	Six area, six sign atopic dermatitis
SCCE	Stratum corneum chymotryptischen Enzyms
SCORAD	Scoring Atopic Dermatitis
SD	Standardabweichung
SEK	Schwedische Kronen
SM78	Somed
T	Time
TEWL	Transepidermaler Wasserverlust
TH1	T-Helfer Lymphozyten Typ 1
TH2	T-Helfer Lymphozyten Typ 2
TIX	Therapeutischer Index
TPMT	Thiopurin-Methyltransferase
UK	United Kingdom
USA	United States of America
USD	US-Dollar
UV	Ultraviolett
UVA	Ultraviolettstrahlen A (320 bis 400 nm)
UVA-1	Ultraviolettstrahlen A (340 bis 400 nm)
UVB	Ultraviolettstrahlen B

7.3 Glossar

Absorption	Aufnahme, hier Aufnahme von Wirkstoffen durch die Haut.
Adhärenz	Aktives Befolgen einer ärztlichen Therapieanweisung.
Adjustieren	Bereinigen, anpassen.
Aeroallergen	Inhalationsallergen.
Akarizide	Gegen Milben wirksame Mittel.
Akuitätsparameter	Kenngroße zur Beurteilung des akuten Verlaufs einer Krankheit.
Albumin	Gruppe von tierischen und pflanzlichen Eiweißen (Proteinen).
Allotypen	Genetische Vielgestaltigkeit von Proteinstrukturen innerhalb einer Spezies.
Alopecia areata	Kreisrunder Haarausfall
Anamnese	Erhebung der medizinischen Vorgeschichte einer Krankheit und aktuellen Befindlichkeit eines Patienten.
Antibiotika	Stoffwechselprodukte von Bakterien oder niederen Pilzarten, die auf bestimmte Krankheitserreger wachstumshemmend oder abtötend wirken.
Antientzündlich	Einer Entzündung entgegenwirkend.
Antihistaminika	Medikamente, die die Wirkung von Histamin bei der allergischen Reaktion blockieren.
Anti-IL-5-Antikörper	Anti-Interleukin-5-Antikörper zielen auf die Hemmung der Eosinophilenmigration, -differenzierung und -überlebenszeit.
Antientzündlich	Entzündungshemmend.
Antikörper	Eiweißstoffe, wie z. B. Immunglobuline, die vom körpereigenen Immunsystem zur Abwehr körperfremder Fremdstoffe (Antigene) gebildet werden.
Antimikrobiell	Gegen Mikroorganismen gerichtet.
Antimykotika	Wirkstoffe gegen Pilzkrankungen.
Antiseptika	Keimtötende Wirkstoffe.
Antiseptisch	Keimtötend.
Antistaphylogen	Gegen Staphylokokken wirkend.
Applikation	Verabreichung eines Arzneimittels.
Assessment	Auswertung der Evidenz.
Asthma bronchiale	Zeitweilige Verengung der Atemwege, die durch Atemnot und rasselnde und glemende („pfeifende“) Atemgeräusche gekennzeichnet ist.
Atopie	Genetische Disposition, Allergien zu entwickeln, d. h. es besteht eine Überempfindlichkeit mit ererbter Veranlagung zu allergischer Rhinitis, allergischem Asthma und atopischem Ekzem (= Neurodermitis).
Atopische Dermatitis	Synonym für Neurodermitis.
Atopische Hautatrophie	Gewebeschwund der Haut mit Verschmälerung aller Schichten.
Atopisches Ekzem	Synonym für Neurodermitis.
Atrophie	Verkleinerung bis Schwund von Geweben oder Organen.
Autogenes Training	Psychotherapeutische Methode der konzentrativen Selbstentspannung, durch erlernbare Übungen die Beherrschung von sonst nicht willkürlich beeinflussbaren körperlichen und seelischen Funktionen zu erlangen, wodurch psychisch-vegetative Störungen (z. B. Verkrampfungszustände, Schlaflosigkeit) behoben werden können.
Balneophototherapie	Medizinische (Salz-)Bäder mit synchroner oder asynchroner Ultraviolettbestrahlung.
Balneo-PUVA	Auch Bade-PUVA genannt; Gleiches Verfahren wie bei PUVA-Therapie, allerdings mit Zugabe der Lichtsensibilisatoren ins Badewasser.

Fortsetzung: Glossar

Balneotherapie	Badetherapie.
Betamethason-17-Valerat	Kortikosteroid.
Bias	In der Statistik bezeichnet bias den systematischen Fehler im Gegensatz zum zufälligen Fehler.
Biopsie	Medizinische Untersuchung von Gewebe, das einem lebenden Organismus entnommen ist.
Bioresonanztherapie	Verfahren, bei dem der Patient durch so genanntes Umdrehen (inverses Auslösen) krank machender elektromagnetischer Schwingungen des Körpers mittels eines Gleichstromgeräts gesunden soll.
Biotin	Vitamin H.
B-Lymphozyten	Zellen des menschlichen Abwehrsystems.
bottom-up	Erfolgt eine Kostenschätzung „von unten nach oben“, bedeutet dies, dass analytisch die einzelnen Kosten – häufig Primärdaten - bewertet werden, um dann durch Integration und Aufsummierung das Gesamtergebnis zu erhalten. Beim „top-down“ werden die Gesamtbudgets aus Sekundärdaten auf einzelne Indikationen aufgeschlüsselt.
Calcineurinabhängiger Signalweg	Intrazellulärer Signaltransduktionswege, der unter anderem bei der Aktivierung von Entzündungszellen eine Rolle spielt und durch Calcineurininhibitoren (z. B. Ciclosporin) gehemmt werden kann.
Calcineurininhibitoren	Substanzgruppe, die einen Informationsstoff der Zelle (Calcineurin) blockiert.
Candida albicans	Weiß schimmernder Soorpilz.
Carryover	„Verschleppen“ von Effekten.
cave	Vorsicht bzw. Achtung.
Ceramid	Wichtiger Bestandteil der Fette in der Hornschicht, die - wie Mörtel zwischen den Ziegelsteinen einer Mauer-zwischen den Hornzellen eingelagert sind.
Cetirizin	Antihistaminikum
Cheilitis	Entzündung der Lippen.
Chymotryptischen Enzym	Enzym, das für den Abbau der Corneodesmosomen verantwortlich ist.
Cifuroxim	Antibiotikum der Gruppe der Cephalosporine.
Cipamphyllin	Selektiver Inhibitor der Phosphodiesterase-4.
Comarketing	Gemeinsame Vermarktung.
Compliance	Passives Befolgen einer ärztlichen Therapieanweisung.
„Crossover“-Design	Studiendesign, in dem die zu vergleichenden Interventionen in den Vergleichsgruppen in zeitlicher Folge angewandt werden. Dabei erhält z. B. die eine Gruppe zunächst Therapie A, dann Therapie B, die andere Gruppe zuerst Therapie B und dann Therapie A.
Cushingsyndrom	Krankheitsbild durch ein Überangebot von Glukokortikoiden. Symptome sind z. B. gerötetes Vollmondgesicht, Steroidakne, Stammfettsucht, Plethora, Hautstreifen und arterielle Hypertonie.
Defizienz	Mangelzustand
Dellwarzen	Virusinfektion der Haut, die sich durch kleine hellrote, perlähnliche Knötchen auf der Haut zeigt.
delta-6-Desaturase	Enzym
Dermatitis	Synonym für Ekzem.
Dermatohistopathologische Untersuchung	Mikroskopische Untersuchung krankhafter Hautgewebsstrukturen.
Dermatology Life Quality Index	Patientenbasierter dermatologischer Lebensqualitätsindex.

Fortsetzung: Glossar

Desensibilisierung	Therapie, um die allergische Überempfindlichkeit des Organismus gegenüber Allergenen herabzusetzen. Sie kann mittels subkutaner Injektion, oraler oder sublingualer Applikation (Verabreichung) des Allergenextrakts, wie z. B. Milbe, Pollen etc. erfolgen.
Detergentien	Waschaktive Substanzen.
Diagnosis-Related Groups	Klassifikationssystem zur Eingruppierung von Krankenhauspatienten entsprechend ärztlicher Diagnosen und Inanspruchnahme von Krankenhausressourcen.
Differenzialdiagnose	Gegen andere Krankheiten abgrenzende Diagnose.
Diskontierung	Mittels Abzinsung wird der Gegenwartswert von zu verschiedenen Zeitpunkten angefallene Kosten und Nutzen errechnet.
Disseminiert	Über den ganzen Körper oder bestimmte Körperregionen verteilt.
Dominieren	Hier im gesundheitsökonomischen Sinne überlegene Therapieoption.
Dropout	Studienabbrecher.
Dropoutquote	Anteil der Aussteiger.
Dubowitz-Syndrom	Minderwuchs u. a. mit Gesichtsfehlbildung, Ohrentiefstand, spärlichem Haarwuchs, rezidivierenden ekzematoiden und teleangiektatischen-erythematösen Hautveränderungen.
Dyshidrosiformes Ekzem	Viele kleine, oft nur stechnadelkopfgroße, stark juckende Bläschen mit klarem Inhalt an den Seitenflächen der Finger und / oder der Zehen, an Handflächen und / oder Fußsohlen.
Eczema craquelee	Sonderform eines Austrocknungsekzems mit Hornhauteinrissen.
Eczema herpeticatum	Ausbreitung der Herpes Infektion über große Hautbezirke, meist mit Fieber und Lymphknotenschwellung.
efficacy	Wirksamkeit einer Intervention unter den Bedingungen einer klinischen Studie.
Ekzem	Intoleranzreaktion der Haut, die sich in Form von Rötung, Schuppung, Juckreiz, Hautverdickung (Lichenifizierung) und nässenden Reaktionen äussert.
Ekzemmorphen	Hautveränderungen, die im Rahmen von Ekzemen (siehe dort) auftreten.
Eliminationsdiät	Auslassungsdiät.
Emollientien	Basistherapeutika bzw. Pflegemittel, die die Haut weich und geschmeidig machen.
Encasing	Milbendichte Umhüllung von Matratzen.
Endogen	Von innen heraus.
Eosinophil	Mit (sauren) Eosinfarbstoffen anfärbbar.
Eosinophilen	Bestimmte Art weißer Blutkörperchen (Eosinophile Granulozyten).
Epikutantestung	Hauttest zum Nachweis einer allergischen Reaktion auf einen Stoff. Der in Verdacht stehende Stoff wird verdünnt für 48 Stunden auf gesunde Haut, meist am Rücken oder Oberarm, aufgebracht. Im Fall einer allergischen Reaktion kommt es an entsprechender Stelle zu Rötung, Schwellung, einzelnen Papeln oder Blasen.
Eradikation	Eliminierung von Bakterien / Viren.
Erythem	Hautrötung.
Erythrodermie	Großflächige, abnorme Rötung der Haut (im engeren Sinn: Reizung der gesamten Haut).
Evidence-based-Medicine (EBM)	Medizinische Entscheidungen werden aufgrund von statistischen Fakten getroffen und nicht auf der Basis von Augenscheinnahe oder persönlichen Einzelerfahrungen des Arztes.

Fortsetzung: Glossar

Evidenz	Nachweis bzw. Beweis.
Evidenzklasse	In der Bewertung der externen Evidenz ergibt sich unter Berücksichtigung medizinischer, technischer und statistischer Methoden folgende Rangfolge der erkenntnistheoretischen Qualität von Information.
Exazerbation	Akutes Wiederaufflammen oder eine neuerliche Verschlimmerung des Krankheitszustands.
Extrakutan	Außerhalb der Haut.
Extrinsisch	Von außen her bewirkt; Im Zusammenhang mit Neurodermitis ist die Gruppe von Patienten gemeint, die – im Gegensatz zu intrinsischer Neurodermitis – typische IgE-vermittelte Allergien aufweisen.
Fexofenadinhydrochlorid	Antihistaminikum.
„First-line“-Therapie	Primärtherapie.
Fissuren	Kleine Einrisse der Schleimhaut und Haut.
Fluticasonpropionat	Wirkstoff aus der Stoffgruppe der Glukokortikoide.
Folikulitis	Entzündung der Haarbälge.
Folikultiden	Mehrzahl von Follikulitis.
Follow-up	Nachbeobachtung, -folge.
Galenik	Lehre der Verarbeitung von Arzneistoffen mit Hilfs- und Trägerstoffen zu Arzneimitteln.
Gammalinolensäure	Omega 6-Fettsäure.
Generisch	Im Zusammenhang mit Lebensqualitätsmessinstrumenten ist generisch als krankheitsübergreifend zu verstehen.
Gentamycin	Bakterizid wirkendes Aminoglykosid-Antibiotikum.
Glaukom	Augenerkrankung durch einen erhöhten Augeninnendruck (Grüner Star).
Grampositiv	Bei der Gramfärbung sich blau färbend.
Granulozyten	Der Infektionsabwehr dienende weiße Blutzellen (Leukozyten).
Guideline	Siehe „Leitlinie“.
Hamamelis	Gattung der Zaubernussgewächse.
Hautdiathese	Genetisch bedingte Veranlagung, die zu einem gehäuften Auftreten allergischer Reaktionen führt.
Hauttest	Im Rahmen der Diagnose von Allergien angewandte Testverfahren, bei welcher die Haut des Patienten verschiedenen Allergenen ausgesetzt werden. Die gängigsten Verfahren sind der Prick-, Intrakutan- sowie Reib- und Scratch-Test. Zur Diagnose von Kontaktallergien wird der Epikutan-Test verwendet.
Hauttyp	Unterscheidung der Hauttypen entsprechend der Verträglichkeit von Sonnenstrahlung.
Herpes simplex Virus	Virus, das Infektionserkrankungen in der Haut auslösen kann.
Heterozygot	Mit ungleichen Erbanlagen bezüglich eines Merkmals ausgerüstet.
Histologisch	Mikroskopische Untersuchung von Gewebsstrukturen.
Homozygot	Mit gleichen Erbanlagen bezüglich eines Merkmals ausgerüstet.
Hydratation	Eigenschaft Wasser zu binden.
Hydrolysate	Gemisch.
Hydrophil	Wasseranziehend.
Hyperforin	Inhaltsstoff in Johanniskraut.
Hypericum (performatum)	Inhaltsstoff in Johanniskraut.

Fortsetzung: Glossar

Hyper-IgE-Syndrom	Immundefekt, charakterisiert durch die klinische Trias: chronisches Ekzem mit einem Gesamt-IgE über 2000 IU / ml im Serum, rezidivierende Infektionen und skelettbezogene Symptome.
Hyperkeratosen	Hornhautverdickung mit pfropfartigen Zentrum.
Hypoallergen	Sehr wenige bzw. keine allergieauslösende Eiweiße enthaltend.
Hypophysen-Nebennieren-Achse	Hierarchische Anordnung der Drüsen Hypothalamus, Hypophyse und Nebennierenrinde.
Hyposensibilisierung	Desensibilisierung, Behandlungsmethode, um die allergische Überempfindlichkeit des Organismus gegenüber Allergenen herabzusetzen; eine Art "Umstimmung" des Immunsystems.
Ichthyosis vulgaris	Fischschuppenkrankheit
Id-Reaktionen	Id-Reaktionen äußern sich meist als dyshidrosiforme Ekzeme und stellen infektionsassoziierte (z. B. im Rahmen von Pilzinfektionen der Haut) Reaktionen dar.
IFN-alpha	Interferon vom Subtyp alpha.
IFN-gamma	Interferon vom Subtyp gamma.
IgE-Test	Methode zum Nachweis von Gesamt-IgE im Serum sowie von spezifischen Antikörpern der Klasse IgE.
IgE-Antikörper	Immunglobulin E, beteiligt insbesondere an der Parasitenabwehr und bei allergischen Reaktionen.
Immunglobulin E (IgE)	Antikörperklasse, die bei der allergischen Reaktion des Typ I (Soforttyp) die entscheidende Rolle spielen.
Immunglobulin G (IgG)	Antikörperklasse, die nach Kontakt mit Fremdantigenen (z. B. virale Antigene) gebildet werden.
Immunkomplextherapie	Verbindung von Antikörpern mit Antigenen.
Immunsuppression	Unterdrückung von Abwehrreaktionen.
Immunsuppressiva	Wirkstoffe zur Unterdrückung von Abwehrreaktionen.
Immunsystem	Abwehrsystem des Körpers.
Immuntherapie	Oft gebraucht als Synonym für Hyposensibilisierung (siehe dort).
Impedanz	Widerstand.
Impetiginisation	Siehe „Impetiginisierung“.
Impetiginisierung	Sekundäre Infektion von Hautläsionen.
in vitro	Im Reagenzglas; Begriff, der für Laboruntersuchungen an biologischem Material, außerhalb des Organismus, verwendet wird.
in vivo	Am lebenden Objekt ablaufend oder durchgeführt (biologische Vorgänge oder wissenschaftliche Experimente betreffend).
Induration	Umschriebene oder diffuse krankhafte Verhärtung und Verdichtung eines Gewebes oder Organs durch reaktive Bindegewebshyperplasie
Inflammatorisch	Entzündliche Wirkung.
Inkrementalanalyse	Bei der Inkrementalanalyse werden die zusätzlichen Kosten und Outcomes erhoben, die mit alternativen Behandlungen verbundenen sind.
Integument	Haut.
„Intention-to-Treat“-Analyse (ITT-Analyse)	Analyse der Studienergebnisse gemäß der zu Studienbeginn definierten Studienziele.
Interferon (IFN)	Ein vom Immunsystem produziertes Eiweiß, das insbesondere der Abwehr von Viren dient.
Intermittierend	Zeitweilig aussetzend.
International Classification of Diseases (ICD)	Internationales Klassifikationssystem für Morbidität und Mortalität.
Intertriginös	Areale, in denen Haut auf Haut liegt.

Fortsetzung: Glossar

Intradermal	In der oder in die Haut.
Intrinsisch	Siehe „extrinsisch“.
Inzidenz	Anzahl von Patienten, bei denen in einem bestimmten Zeitraum eine Krankheit neu diagnostiziert wurde.
Irreversibel	Nicht umkehrbar.
Irritativ	Reizend.
Kapillitium	Behaarte Kopfhaut.
Karenz	Wartezeit
Karzinogen	Ein Faktor (Stoff oder Einfluss), der Krebs erzeugen oder fördern kann.
Keratinocyten	Keratin-produzierende Zellen der Epidermis, die verhornendes Plattenepithel bilden.
Keratokonus	Erkrankung der Hornhaut des Auges.
Ketokonazol	Antimykotikum zur Anwendung bei Haut-, Schleimhaut- und Haarmykosen.
Klimatherapie	Aufenthalt in Reizklima, meist am Meer.
Kohorte	Bevölkerungsgruppen mit den gleichen Merkmalen.
Kohortenstudien	Studien, die im Zeitverlauf bestimmte Merkmale zwei oder mehrerer verschiedenen Patientengruppen vergleichen.
Komorbidität	Begleiterkrankung.
Konfidenzintervall	Vertrauensbereich bei der statistischen Schätzung, der den zu schätzenden wahren Parameter mit einer bestimmten Sicherheitswahrscheinlichkeit umschließt.
Kongenital	Angeboren.
Konkordanz	Übereinstimmung bestimmter Eigenschaften.
Konstitutionelles Ekzem	Synonym für Neurodermitis.
Kontagiös	Ansteckend, auf andere Personen übertragbar.
Kontraindiziert	Nicht erlaubt
Kortikosteroide	Steroidhormone
Kortison	Hormon der Nebennierenrinde.
Kosten	In Geldeinheiten bewerteter Verbrauch an Gütern und Dienstleistungen.
Kosten, direkte	Ressourcenverzehr, der unmittelbar mit bestimmten medizinischen Leistungen verbunden ist.
Kosten, indirekte	Volkswirtschaftlicher Produktivitätsverlust aufgrund krankheitsbedingter Abwesenheit von Arbeitsplatz, verminderter Leistungsfähigkeit oder vorzeitigem Tod.
Kosten, intangible	Krankheitsbedingte Einschränkungen wie Schmerz, Depression oder Verlust an Lebensqualität, die nicht direkt in Geldeinheiten bewertbar sind.
Kosteneffektivitätsanalyse	Methode zum Vergleich alternativ Behandlungsoptionen, wobei die Behandlungsergebnisse in natürlichen Einheit angegeben werden.
Kreatinin	Harnpflichtiges, stark basisches Stoffwechselprodukt.
Kutan	Die Haut betreffend.
Kutanes T-Zell-Lymphom	Krebserkrankung des Immunsystems aufgrund von T-Zellen, die sich vor allem in der Haut anreichern.
Lactobazillen	Milchsäurestäbchen.
Lactobacillus GG (LGG)	Lactobacillus GG (LGG) ist ein probiotisches Milchsäurebakterium, das vor einigen Jahren aus der Darmflora eines gesunden Menschen isoliert wurde. Sein Name leitet sich von seinen beiden Entdeckern Goldin und Gorbach ab.

Fortsetzung: Glossar

Langerhanszellen	Dendritische Zellen der Epidermis, die der Antigenpräsentation dienen.
Läsion	Verletzung.
Lebensqualität	Mehrdimensionales, durch die subjektive Sichtweise des Befragten geprägtes Konstrukt, das das Outcome bei vielen gesundheitsökonomischen Evaluationen darstellt.
Leitlinie	Systematisch entwickelte Entscheidungshilfen über die angemessene ärztliche Vorgehensweise bei speziellen gesundheitlichen Problemen.
Leukotrienantagonisten	Medikamente, die der Wirkung von Leukotrien entgegenwirkt.
Leukozyten	Weißer Blutkörperchen (Granulozyten, Lymphozyten und Monozyten).
Lichenifizierte Haut	Verdickte Haut.
Lipide	Sammelbezeichnung für Fette und Fettsäuren.
Lymphatisch	Auf die Lymphe bezogen.
Majorallergen	Allergen, auf das mindestens 50 % einer Gruppe von Patienten allergisch reagiert.
Mamillenekzem	Ekzem an den Brustwarzen.
Mastzellen	Mastzellen sind gewebeständige Zellen der körpereigenen Abwehr, die viele Botenstoffe, unter anderem Histamin gespeichert haben.
Mediator	Hormonähnlicher Wirkstoff, der im Gewebe bzw. in den Zellen produziert wird und über das Blut in der Nähe der Bildungsstätte oder auch entfernt wirksam werden kann.
Medicare / Medicaid	Gesundheitsfürsorgeprogramme der US-amerikanischen Social Security Administration, die die Kosten für die medizinische Versorgung von Patienten im Alter über 65 Jahren, mit endgültigem Nierenversagen und von Behinderten sowie Bedürftigen erstatten.
MEDLINE	Die elektronische Datenbank enthält Nachweise der internationalen Literatur aus allen Bereichen der Medizin.
Mepolizumab	Monoklonaler anti-IL-5-Antikörper.
Metaanalyse	Statistisches Verfahren, um die Resultate aus verschiedenen, aber vergleichbaren Studien zu vereinen.
Mikrobiell	Durch Mikroben hervorgerufen.
Mikroemulsion	Klare bis opaleszente homogene Flüssigkeit aus zwei normalerweise nicht miteinander mischbaren Flüssigkeiten und einem Tensid.
Milchhydrolysat	Hypoallergener Milchersatz.
Mismatch	Ausschluss aufgrund definierter Kriterien.
Modellierung	Nachbildung und Vereinfachung der Realität in einem Modell zur Generierung von Informationen zur Entscheidungsfindung über die wesentlichen Konsequenzen und Komplikationen verschiedener Handlungsoptionen.
Mollusca contagiosa	Dellwarzen.
Monozentrisch	Studie, die in einem Studienzentrum durchgeführt wird.
Mukoviszidose	Erbliche Stoffwechselerkrankung, die dadurch gekennzeichnet ist, dass die Ausscheidung von Drüsenabsonderungen gestört ist.
Multicenterstudie	Studie, die von mehreren Studienzentren durchgeführt wird.
Murin	Die Maus betreffend.
Mycobakterien vaccae Suspension	Tuberkuloseimpfstoff.
Mykosen	Pilzkrankheiten.

Fortsetzung: Glossar

Nausea	Übelkeit.
Nephrotoxisch	Nierenschädigend.
Nethertonsyndrom	Seltene autosomal-rezessive Verhornungsstörung, die durch eine Ichthyose, Haarschaftanomalien und Atopie gekennzeichnet ist.
Neurodermitis	Ekzematische Hauterkrankung mit trockener Haut und quälendem, intensivem Juckreiz.
Neuroimmunologie	Wissenschaft, die sich mit Entstehung und Behandlung von immunologisch vermittelten Erkrankungen des Nervensystems und Einflüssen des Nervensystems auf immunologische Vorgänge beschäftigt.
Neuropeptid	Eiweißstoff, der von Nervenzellen als interzellulärer Botenstoff freigesetzt wird.
Neurotransmitter	Botenstoff, der zur Weiterleitung elektrischer Impulse an Synapsen dient.
Non-Compliance	Nicht-Befolgen einer ärztlichen Therapieanweisung.
Non-Responder	Individuum, bei dem auf Zufuhr eines bestimmten Medikaments kein entsprechender pharmakologischer Effekt erfolgt.
Nutzwert	Präferenzmaß für einen bestimmten Gesundheitszustand oder Gesundheitseffekt.
off-label	Verordnung eines zugelassenen Fertigarzneimittels außerhalb des in der Zulassung genehmigten Gebrauchs.
Okklusion	Unter Verschluss (z. B. wenn Creme unter einem Verband aufgetragen wird).
Öl-in-Wasser	Emulsion in der Öl in eine wässrige Grundlage eingearbeitet ist.
Oral	Durch den Mund eingenommen.
over-the-counter	Nicht-verschreibungspflichtige Arzneimittel.
Outcome	Veränderung des gegenwärtigen oder zukünftigen Gesundheitsstatus als Folge einer Intervention.
out-of-pocket-Ausgaben	Private Ausgaben, wie beispielsweise in Form des Kaufes von freiverkäuflichen Arzneimitteln, die vom Kostenträger nicht erstattet werden.
Pädiatrisch	Die Kinderheilkunde betreffend.
Palmoplantarekzeme	Ekzeme an Handflächen und Fußsohlen.
Passager	Vorübergehend auftretend
Patch-Test	Epikutantest mit Inhalationsallergenen.
Pathogenese	Ursache.
Pathogenetisch	Ursächlich krank machend.
Perioral	In Umgebung der Mundöffnung.
Perleche	Schmerzhafte Einrisse in den Mundwinkeln.
Persistierend	Fortbestehend.
Pharmakokinetik	Beschreibung, wie rasch und in welchem Ausmaß nach der Verabreichung eines Stoffs dieser anschließend im Blutplasma und in den verschiedenen Körpergeweben auftritt sowie wo und in welcher Weise er wieder ausgeschieden wird.
Phenylketonurie	Aminosäure-Stoffwechselstörung.
Phosphodiesterase	Enzym, das den Abbau von cyclo-Guanosinmonophosphat bewirkt.
Photoallergen	Antigen, das sich erst unter dem Einfluss von UV-Licht zum Allergen entwickelt.
Phototherapie	Behandlung mit UV-Licht.
Phototoxisch	Schädliche Lichteinwirkung.

Fortsetzung: Glossar

pH-Wert	Wert zur Bestimmung der Säure bzw. Basizität von wässrigen Flüssigkeiten.
Pilotstudie	Leitstudie.
Pimecrolimus	Topisches Medikament zur Unterdrückung des körpereigenen Abwehrsystems.
Pityrosporon ovale	Hefepilzart (gleichbedeutend mit <i>Malassezia furfur</i>).
Plattenepithelkarzinom	Maligner, epithelialer Tumor der Haut und Schleimhäute.
Placebo	Ein in seinen äußerlich feststellbaren Eigenschaften einem echten Arzneimittel gleiches Präparat, das aber dessen eigentliche Wirkstoffe nicht enthält.
Polidocanol	Antipruriginaler (d. h. juckreizstillender) Wirkstoff, der im Lotionen und Cremes gemischt werden kann (Synonym: Thesit).
Polymorphismus	Vielgestaltigkeit.
Poolen	Zu einer Sammelprobe vereinigen.
Prävalenz	Häufigkeit des Auftretens einer bestimmten Erkrankung in einer Bevölkerungsgruppe.
Pricktest	Allergenextrakte werden auf in der Regel an den Innenseiten der Unterarme aufgetropft und anschließend wird mit einer Pricklanzette durch den Tropfen hindurch in die oberste Hautschicht gestochen. Wenn der Patient gegen das getestete Allergen sensibilisiert ist, bildet sich innerhalb von zirka 15 Minuten an der Teststelle eine Quaddel.
Probiotika	Lebende Mikroorganismen – meist Milchsäurebakterien.
Proinflammatorisch	Entzündungsprozesse fördernd.
Provokationstestung	Testmethode, bei der mit einem vermuteten Allergen unter kontrollierten Bedingungen ein Patient provoziert wird.
Provokationsfaktor	Auslösender Faktor.
Prurigoform	Neurodermitis in Form von heftig juckenden Knoten.
Pruritus	Juckreiz.
Psoriasis palmoplantaris	Psoriasis an Handtellern und Fußsohlen.
Psychoedukatorisch	Schulung von Menschen unter Einbeziehung psychologischer Elemente.
Psychosomatisch	Von seelischen Vorgängen beeinflusst.
Pulpitis sicca	Rissige Fingerkuppen.
PUVA	Gleiches Verfahren wie UVA-Therapie, bei gleichzeitiger Gabe von lichtsensibilisierenden Medikamenten, die die Empfindlichkeit der Haut gegenüber UVA-Strahlen steigern.
Quality-adjusted life year (QALY)	Gewonnenes Qualitätsbereinigtes Lebensjahr.
Randomised Clinical Trial (RCT)	Randomisierte klinische Studie.
Randomisiert	Aufteilung von Studienteilnehmern per Zufall auf zwei oder mehr Studienarme.
Randomisierung	Zuordnung der Patienten in Behandlungsgruppen nach dem Zufallsprinzip.
Refraktäre Krankheit	Unempfindlich bzw. nicht beeinflussbare, therapieresistente Krankheit.
Rekolonisierung	Wiederbesiedlung.
Relatives Risiko	Relative Differenz der Rate der untersuchten Ereignisse zwischen den Behandlungsgruppen.
Remission	Vorübergehendes oder dauerhaftes Nachlassen von Krankheitszeichen.
Repetitiv	Wiederholend.
Respiratorisch	Die Atemwege betreffend.

Fortsetzung: Glossar

Responder	Patienten, die auf eine Therapie ansprechen.
Response	Ansprechen auf eine Therapie.
Ressourcen	Zur Verfügung gestellte Geld-, Sach- oder Personalmittel für die Erfüllung einer Aufgabe, Erstellung eines Produkts oder einer Leistung.
Restringsiert	Eingeschränkt.
Rezidiv	Rückfall.
Rezidivieren	Wiederkehrend.
Rhagaden	Hautrisse.
Rhinokonjunktivitis allergica	Allergische Entzündung der Nasenschleimhaut und der Bindehaut.
Risikofaktor	Faktor, der mit dem erhöhten Risiko für die Entstehung einer Krankheit assoziiert ist.
Rosazea	Chronische Hauterkrankung, die durch unnatürliche Rötung im Gesicht auf Wangen, Nase und Stirn, schubweise auftretende Knötchen, Pusteln und oberflächlich erweiterte Äderchen gekennzeichnet ist.
Rote Liste	Verzeichnis aller in Deutschland zugelassenen Arzneimittel.
Saprophyt Malassezia sympodialis	Lipophiler Hefepilz, welcher die seborrhoeischen Areale der Haut besiedelt (siehe auch Pityrosporum ovale).
Scabies	Krätze
Seborrhoisches Ekzem	Durch fettig-gelbliche, kleieförmige Schuppen gekennzeichnete Hauterkrankung an Talgdrüsen-reichen Hautarealen.
„Second-line“-Therapie	Sekundärtherapie.
Sedierend	Beruhigend.
Sekretion	Absonderung von Stoffen.
Sekundärinfektion	Infektionen auf oder in einem vorerkranktem Organ.
Selektiver Inhibitor	Gezielt wirkender Hemmstoff.
Sensibilisierung	Einleitung einer spezifischer Immunantwort (auch bei allergischer Immunantwort).
Sensitivitätsanalysen	Analysen von Studienergebnissen in Bezug auf ihre Abhängigkeit von den getroffenen Annahmen und anderen Studienparametern, die als situationsabhängig, unsicher bzw. veränderlich eingeschätzt werden.
Septikämie	Blutvergiftung.
Serum	Zellfreie Blutflüssigkeit (nach Blutgerinnung und Abzentrifugation der Zellen).
Smarting	Ein Gefühl des Brennens.
Soforttyp-Symptomatik	Klinische Symptomatik innerhalb von ca. 20 Minuten nach Allergenkontakt, meist IgE-vermittelt.
„Standard Gamble“-Verfahren	Methode der Standardlotterie zur Ableitung von Nutzwerten für verschiedene Gesundheitszustände.
Staphylococcus aureus	Typischer Eitererreger.
Staphylokokken	Traubenförmig zusammenhängende Kugelbakterien.
Stärkehydrolysat	Gemisch aus Mono- und Oligosacchariden in wässriger Lösung.
Steroide	Sammelbegriff für verschiedene Stoffe, die im eigentlichen Sinn den Hormonen zuzuschreiben sind.
Steroidinduziert	Durch Steroide hervorgerufen.
Stratum corneum	Hornschicht der Epidermis als oberste Hautschicht.
Striae distensae	Hautdehnungstreifen.
Subkutan	Hier: unter die Haut.
Superinfektion	Starke Sekundärinfektion.

Fortsetzung: Glossar

Supplementierung	Ergänzung.
Suppression	Unterdrückung.
Systemisch	Den Gesamtorganismus betreffend.
Systemische Arzneimittel	Oral bzw. parenteral zu verabreichende Arzneimittel.
Systemische Therapie	Behandlungsmöglichkeit, bei der die Therapie durch Tabletten oder mittels Injektionen durchgeführt wird.
Tachyphylaxie	Verschwinden der Wirkung eines Medikaments nach einem bestimmten Zeitraum.
Tacrolimus	Topisches Medikament zur Unterdrückung des körpereigenen Abwehrsystems.
Teleangiektasien	Erweiterung der Endstrombahngefäße (Arteriolen, arterieller und venöser Kapillarschenkel); im engeren Sinn der Hautgefäße.
TH2-antagonisierend	Blockierend auf die TH2-Helfer Lymphozyten wirkend.
Thymomodulin	Thymusextrakt.
Thymopentin	Thymushormon.
Tierepithelien	Tierhautzellen.
Tinea	Fadenpilzerkrankung.
Tinea manuum et pedum	Hand- und Fußpilz.
top-down	Siehe „bottom-up“
Topisch	Äußerlich.
Toxisch	Giftig.
Transepidermaler Wasserverlust	Wasserverlust durch die oberen Hautschichten hindurch.
Transferfaktor	Thermolabile, dialysable Polypeptide aus T-Lymphozyten.
Transitorisch	Vorübergehend.
Transkriptionsfaktor	Protein, das die Synthese der mRNA (messenger-Ribonukleinsäure, übersetzt Boten-RNA) kontrolliert.
T-Zellen	T-Lymphozyten, eine Form weißer Blutkörperchen, die an der Immunabwehr beteiligt sind.
ultima ratio	Letzte Möglichkeit.
under-powered	Klinische Studie, die für das definierte Studienziel zu wenige Probanden eingeschlossen hat.
Urea	Harnstoff.
UV-Therapie	Bestrahlung der Haut mit Ultraviolettstrahlen.
Validierung	Dokumentiertes Verfahren zum Erbringen, Aufzeichnen und Interpretieren der Ergebnisse, die benötigt werden, um zu zeigen, dass ein Verfahren ständig mit den vorgegebenen Spezifikationen übereinstimmt.
Vasokonstriktion	Engstellung von Blutgefäßen.
Vehikel	Basiscreme / -therapeutikum.
Verrucae vulgares	Gewöhnliche Warzen durch Infektion mit humanen Papillomviren.
„Wash out“-Phase	Zeitlich definierte Phase in einer klinischen Studie, in der ein zuvor gegebenes Medikament nicht gegeben werden darf.
Wet-wrap dressing technique	Behandlung mit fett-feuchten Verbänden.
Wiskott-Aldrich-Syndrom	Immundefekt, typischerweise mit Thrombozytopenie, Ekzemen und wiederkehrenden Infektionen.
Wollintoleranz	Unverträglichkeitsreaktion bei Kontakt mit Wolle.
Zemaphyt	Fixe Kombination aus zehn traditionellen chinesischen Kräutern
Zytochrom p450	Enzymsystem der Leber über das viele Medikamente verstoffwechselt werden.

7.4 Suchstrategie

Die Suchstrategie wurde von den Auftragnehmern erstellt und an das DIMDI (Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information) übermittelt. Die Trefferzahlen beziehen sich auf den Tag der Recherchedurchführung (03. Februar 2004). Alle genutzten Suchvariablen sind dem DIMDI-Datenbanken-Benutzerhandbuch entnommen.

Anmerkung der Verfasser: Die Suche erfolgte gemeinsam für die HTA-Berichte zur Psoriasis und Neurodermitis. Die Treffer wurden manuell separiert. Bis auf eine Ausnahme fand sich kein Beitrag, der beide Indikationen behandelte.

Tabelle 20: Elektronische Suchstrategie.

Nr.	Treffer	
1	-	DAHTA; INAHTA; HT83
2	32	PSORIASIS
3	0	NEURODERMITIS OR NEURODERMATITIS
4	32	2 OR 3
5	-	CDAR94; CDSR93; CCTR93; ME90; ME0A; SM78; CA66; CB85; BA93; EM90; EA08; IS90; EB94; IA70; AZ72; CV72; GE79; HN69; ED93
6	23187	CT DOWN PSORIASIS
7	6175	CTG=PSORIASIS
8	40408	PSORIASIS
9	50	PSORIATISCH?
10	34	SCHUPPENFLECHTE
11	41514	6 TO 10
12	20892	11 AND ?THERAP?
13	16151	11 AND ?TREATMENT?
14	854	11 AND ?BEHANDLUNG?
15	8937	11 AND CT DOWN THERAP?
16	4387	11 AND CTG DOWN THERAP?
17	6289	11 AND CT DOWN TREATMENT?
18	2124	11 AND CTG DOWN BEHANDLUNG?
19	25508	12 TO 18
21	23216	19 AND LA=(GERM OR ENG)
23	707	CT=NEURODERMATITIS
24	173	CTG=NEURODERMITIS
25	1306	NEURODERMITIS OR NEURODERMATITIS
26	11815	CT=DERMATITIS, ATOPIC
27	13691	CT=ATOPIK DERMATITIS
28	28327	ATOPI? ? DERMATITIS
29	1335	CTG DOWN EKZEM
30	7585	CT DOWN ECZEMA
31	24412	E%ZEM?
32	1942	PRURIGO? OR CT=PRURIGO?
33	50158	23 TO 32
35	17241	33 AND ?THERAP?
36	12236	33 AND ?TREATMENT?
37	805	33 AND ?BEHANDLUNG?
38	7961	33 AND CT DOWN THERAP?
39	3200	33 AND CTG DOWN THERAP?
40	5434	33 AND CT DOWN TREATMENT?
41	1495	33 AND CTG DOWN BEHANDLUNG?
42	22735	35 TO 41
43	19741	42 AND LA=(GERM OR ENG)
45	40492	21 OR 43
46	40492	21 OR 43
53	389	46 AND RCT
54	444	46 AND CCT
55	871	46 AND CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL?
56	124	46 AND CONTROLLED CLINICAL TRIALS
57	119	46 AND CTG DOWN KONTROLLIERTE KLINISCHE STUDIEN
58	0	46 AND KONTROLLIERT? ? KLINISCHE? ? VERSUCH?.

Fortsetzung Tabelle 20: Elektronische Suchstrategie

Nr.	Treffer	
59	105	46 AND RANDOMISIERT? ? KONTROLLIERT? ? STUDIE?.
60	31	46 AND CTG=RANDOMISIERUNG
65	1721	53 TO 60
73	86	46 AND CT=META ANALYSIS
74	22	46 AND DT=META-ANALYSIS
75	196	46 AND (METAANALYS? OR META ANALYS? OR META#ANALYS?)
76	0	66 OR 67 OR 68 OR 69 OR 70
77	2	46 AND (HTA OR MTA)
78	11	46 AND (TECHNOLOG? ? ASSESS?.)
79	0	46 AND (TECHNOLOG? ? BEWERTUNG?.)
80	93	46 AND ((HEALTH OR MEDICAL) AND RISK ASSESS?.)
81	0	46 AND ((GESUNDHEIT? OR MEDIZIN?) AND RISIKO? ? BEWERT?.)
82	1	46 AND DT=TECHNICAL REPORT
83	105	77 TO 82
85	1721	65
86	0	76
87	105	83
88	1820	85 TO 87
89	40492	46
90	683	89 AND (ECONOM? OR OEKONOMI? OR ÖKONOMI?)
91	143	89 AND CT DOWN ECONOMICS
92	118	89 AND CTG DOWN ÖKONOMIE
93	301	89 AND ((COST? OR KOSTEN?) AND ANALYS?.)
94	573	89 AND CT DOWN COST?
95	94	89 AND CTG DOWN KOSTEN?
96	0	89 AND (COST#CONTROL OR KOSTEN#KONTROLLE?)
97	20	89 AND COST CONTROL
98	114	89 AND CT DOWN COST#ANALYS?
99	193	89 AND CT=EFFICACY
100	146	89 AND CT DOWN EFFICIENCY?
101	1352	89 AND CT DOWN EFFECTIVENESS?
102	1274	89 AND EFFECTIVENESS?
104	176	89 AND EFFICIENC?
105	20	89 AND ECONOMIC EVALUATION?
106	221	89 AND ((COST? OR KOSTEN?) AND EFFE#T? AND ANALYS?.)
107	3	89 AND ((COST? OR KOSTEN?) AND (EFFICIEN? OR WIRKSAM?) AND ANALYS?.)
108	98	89 AND (COST? ? BENEFIT?.)
109	36	89 AND (KOSTEN? ? NUTZEN? ? ANALYS?.)
110	10	89 AND (COST? UTILIT? AND (STUD? OR TRIAL?.)
111	3775	90 OR 91 OR 92 OR 93 OR 94 OR 95 OR 96 OR 97 OR 98 OR 99 OR 100 OR 101 OR 102 OR 104 OR 105 OR 106 OR 107 OR 108 OR 109 OR 110
118	41	111 AND RCT
119	28	111 AND CCT
120	183	111 AND CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL?
121	56	111 AND CONTROLLED CLINICAL TRIALS
122	119	111 AND CTG DOWN KONTROLLIERTE KLINISCHE STUDIEN
123	0	111 AND KONTROLLIERT? ? KLINISCHE? ? VERSUCH?.
124	105	111 AND RANDOMISIERT? ? KONTROLLIERT? ? STUDIE?.
125	5	111 AND CTG=RANDOMISIERUNG
130	292	118 TO 125
138	19	111 AND CT=META ANALYSIS
139	12	111 AND DT=META-ANALYSIS
140	51	111 AND (METAANALYS? OR META ANALYS? OR META#ANALYS?)
141	0	131 OR 132 OR 133 OR 134 OR 135 OR 136
142	2	111 AND (HTA OR MTA)
143	6	111 AND (TECHNOLOG? ? ASSESS?.)
144	0	111 AND (TECHNOLOG? ? BEWERTUNG?.)
145	22	111 AND ((HEALTH OR MEDICAL) AND RISK ASSESS?.)
146	0	111 AND ((GESUNDHEIT? OR MEDIZIN?) AND RISIKO? ? BEWERT?.)

Fortsetzung Tabelle 20: Elektronische Suchstrategie

Nr.	Treffer	
147	0	111 AND DT=TECHNICAL REPORT
148	28	142 TO 147
150	292	130
151	0	141
152	28	148
153	315	150 TO 152
154	40492	46
155	86	154 AND (ETHIC? OR ETHIK? OR ETHISCH?)
156	72	154 AND CT DOWN ETHIC?
157	6	154 AND CTG DOWN ETHIK?
158	912	154 AND (QUALITY OF LIFE OR LEBENSQUALIT##T)
159	143	155 TO 157
160	1036	159 OR 158
161	787	(4 OR 88) AND PY>=1999
162	673	check duplicates: unique in s=161
163	200	(4 OR 153) AND PY>=1999
164	180	check duplicates: unique in s=163
165	113	(4 OR 159) AND PY>=1999
166	111	check duplicates: unique in s=165

7.5 Kontaktierte Pharmaunternehmen

Tabelle 21: Kontaktierte Pharmaunternehmen.

Pharmaunternehmen	Ort	Rückmeldung
Abbott GmbH & Co. KG	Wiesbaden	
Biogen GmbH	Ismaing	Ja
Dermapharm AG	Grünwald	
Dr. August Wolff Arzneimittel GmbH & Co.	Bielefeld	
essex pharma GmbH	München	Ja
Fumedica GmbH	Herne	Ja
Galderma Laborat. GmbH	Freiburg	Ja
GALENpharma GmbH	Kiel	
Hermal Kurt Herrmann GmbH & Co OHG	Reinbeck	Ja
HEXAL AG	Holzkirchen	
Hoffmann-La Roche AG	Grenzach-Wyhlen	
INTENDIS Dermatologie GmbH	Berlin	
LEO Pharma GmbH	Neu-Isenburg	
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	Wedel	
Novartis Pharma GmbH	Nürnberg	Ja
Pierre Fabre Dermo Kosmetik GmbH	Freiburg	
RIEMSER Arzneimittel AG	Greifswald	
Schering Deutschland GmbH	Berlin	
Serono GmbH	Unterschleißheim	Ja
Stiefel Laboratorium GmbH	Offenbach	Ja
Wyeth Pharma GmbH	Münster	Ja

7.6 Schweregradbeurteilungen der Neurodermitis

7.6.1 IGA (Investigators Global Assessment)

Der IGA-Score ist ein statischer sechs Punktescore, der die spezifischen Krankheitssymptome beinhaltet. Er reflektiert die Beurteilung von Erythem, Schuppung und Induration:

Score	Definition	Beschreibung
0	Normale Haut	Oder: keine entzündlichen Zeichen der Neurodermitis sichtbar
1	Fast normale Haut	Kaum wahrnehmbares Erythem, Knötchenbildung, Infiltration
2	Milde Krankheit	Mild ausgeprägtes Erythem and leicht ausgeprägte Knötchenbildung / Infiltration
3	Moderat ausgeprägte Erkrankung	Moderates Erythem und moderat ausgeprägte Knötchenbildung / Infiltration
4	Schwer ausgeprägte Erkrankung	Deutliches Erythem und deutlich ausgeprägte Knötchenbildung / Infiltration
5	Sehr schwer ausgeprägte Krankheit	Intensives Erythem und schwer ausgeprägte Knötchenbildung mit nässenden Stellen und Krustenbildung

Referenz: Eichenfield et al.⁸²

7.6.2 EASI (Eczema Area and Severity Index)

Der EASI-Score dient zur objektiven Erfassung der Schwere und Ausbreitung des atopischen Ekzems. Er wurde in starker Anlehnung an den bekannten PASI (Psoriasis Area and Severity Index) entwickelt. EASI beurteilt die Krankheitsaktivität durch Erfassung der Schwere der Erkrankung, der Ausbreitung bzw. der befallenen Fläche. Der Körper wird zur Beurteilung in vier verschiedene Körperabschnitte unterteilt: obere Extremitäten (O), untere Extremitäten (U), Stamm (S) sowie Hals und Nacken (H). Der EASI fasst jeweils zehn Kriterien für den Schweregrad und die Ausbreitung zu einem Gesamtscore für die Quantifizierung der aktuellen Symptomatik zusammen. Für den Schweregrad werden zehn Symptome wie Erythem, Ödem, Blasen etc. nach ihrer Ausprägung mit maximal 7 Punkten bewertet, wobei 0 Punkte „nicht vorhanden“ bedeutet, 7 Punkte entsprechend „äußerst schwer“.

Ausdehnung der Ekzempläsionen pro Körperregion:

Ausdehnung	0 %	< 10 %	10 bis 29 %	30 bis 49 %	50 bis 69 %	70 bis 89 %	90 bis 100 %
EASI-Punkte	0	1	2	3	4	5	6

Schweregrad der „Schlüsselkriterien“:

0 Keine	1 Mild	2 Moderat	3 Schwer
---------	--------	-----------	----------

Punktzahl pro Körperregion:

O: Obere Extremitäten: $(E + I + Ex + L) \times \text{Ausdehnung der Ekzempläsionen} \times 0,2^*$

U: Untere Extremität: $(E + I + Ex + L) \times \text{Ausdehnung der Ekzempläsionen} \times 0,4^*$

S: Stamm: $(E + I + Ex + L) \times \text{Ausdehnung der Ekzempläsionen} \times 0,3^*$

H: Hals und Nacken: $(E + I + Ex + L) \times \text{Ausdehnung der Ekzempläsionen} \times 0,1^*$

Anmerkungen:

mit E = Erythem; I = Infiltration; Ex = Exkoration; L = Lichenifikation

* Koeffizient, der in Abhängigkeit vom Alter des evaluierten Patienten angepasst wird.

Errechnung des EASI:

Summe der Punktzahlen O + U + S + H (der verschiedenen Körperregionen)

Mögliche EASI-Punktzahl: 0 – 72

Referenz: Hanifin et al.¹⁴³

7.6.3 SCORAD (Severity Scoring of Atopic Dermatitis / Scoring of Atopic Dermatitis)

Der SCORAD ist ein Instrument zur standardisierten Beurteilung des Hautzustandes und Ausprägungsgrades beim atopischen Ekzem. Unter Einbeziehung von sechs typischen morphologischen Veränderungen (Erythem, Infiltration, Krusten, Kratzartefakte, Lichenifikation, Trockenheit nicht-befallener Haut) werden jeweils 0 bis 3 Punkte je Kriterium anhand einer Intensitätsskala (0 = nicht-vorhanden, 1 = mild, 2 = moderat, 3 = schwer) vergeben. Weiterhin werden der Anteil der betroffenen Hautfläche (Ausmaß in %) und die subjektive Einschätzung von Symptomen wie Juckreiz und Schlafverlust anhand einer visuellen Analogskala (0 bis max. 20 Punkte) einbezogen.

(A) Ausdehnung: betroffene Körperoberfläche (errechnet nach der „Neunerregel“ von 0 bis 100 %)

(B) Intensität: beurteilte Kriterien einer repräsentativen Ekzempläsion sind:

- Erythem (Rötung)
- Ödema / Knötchenbildung
- Nässende Areale / Krustenbildung
- Exkoration
- Lichenifikation
- Trockenheit nicht-betroffener Hautareale

Die Intensitätsmerkmale werden mit jeweils 0 bis 3 Punkten bewertet:

0 = fehlend

1 = mild

2 = moderat

3 = schwer

(C) Subjektive Symptome

- Pruritus
- Schlaflosigkeit

Die subjektiven Symptome werden vom Patienten auf einer Skala mit 0 bis 10 Punkten bewertet.

Der SCORAD errechnet sich nach folgender Formel: $A / 5 + 7B / 2 + C$.

Mögliche SCORAD-Punktzahl: 0 bis 103

Referenz: Stadler et al.³²³.

8 Bewertete Literatur

8.1 Eingeschlossene Literatur

8.1.1 Eingeschlossene medizinische Literatur

Tabelle 22: Eingeschlossene medizinische Literatur.

Erstautor	Studienpopulationen und -größen, Alter	Versuchsdesign, Behandlung und Follow-up	Interventionen Behandlung / Kontrolle	Gemessene Parameter	Hauptergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren
Topische Steroide						
Thomas ³³⁸	174 Kinder mit milder bis mäßiger Neurodermitis	RCT Parallelgruppen	Anwendung von 0,1 % Betamethasonvalerat auf Läsionen über jeweils 3 Tage, gefolgt von 1 % Hydrokortison versus Placebocreme über jeweils 7 Tage Dauer der Studie: 18 Wochen	Gesamtzahl von kratzfreien Tagen und Zahl der Rezidive	Kein Unterschied zwischen beiden Gruppen	Eine kurze Behandlung mit einem starken Steroid allein ist so effektiv wie die längere Anwendung eines starken Steroids mit anschließender Behandlung mit einem schwachen Steroid, um eine milde bis mäßige Neurodermitis bei Kindern zu kontrollieren.
Berth-Jones ²⁸	Jugendliche und Erwachsene (12 bis 65 Jahre) mit mäßig bis schwer ausgeprägter Neurodermitis im Schub	RCT Parallelgruppen Multicenterstudie (sechs Länder, 39 Zentren, 4-armig)	1. Studienphase: Anwendung von Fluticasonpropionat über 4 Wochen auf befallene Hautareale , 2. Studienphase : Anwendung von Fluticasonpropionat versus Placebo zweimal / Woche zweimal täglich in abgeheilten Bereichen, in denen zuvor Ekzeme aufgetreten waren. Zusätzliche regelmäßige Anwendung von Pflegecreme und Badeöl in beiden Gruppen	Zeit bis zum Rezidiv (relapse) während der Erhaltungsphase	Die mediane Zeit bis zum Rezidiv betrug 16 versus 6 Wochen in der Fluticason versus Placebogruppe. Die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs war bei zweimal täglich Anwendung von Fluticasonpropionat 5,8-mal niedriger (95 % Konfidenzintervall 3,1 - 10,8, P < 0,001) und bei einmal täglich Anwendung von Fluticasonpropionat 1,9-mal niedriger (95 % Konfidenzintervall 1,2 bis 3,2, P = 0,010) im Vergleich zur Anwendung von Placebocreme.	Nach der Stabilisierung der Neurodermitis kann durch die Anwendung von Fluticason zweimal / Woche ein Rezidiv verhindert werden.

Fortsetzung Tabelle 22: Eingeschlossene medizinische Literatur.

Erstautor	Studienpopulationen und –größen, Alter	Versuchsdesign, Behandlung und Follow-up	Interventionen Behandlung / Kontrolle	Gemessene Parameter	Hauptergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren
Friedländer ¹⁰⁷	32 Kinder zwischen 3 Monaten und 5 Jahren sowie 19 Kinder zwischen 3 und 6 Jahren mit mäßiger bis schwerer Neurodermitis > / = 35 % (Mittelwert: 64 %) der Körperoberfläche	Offen Keine Kontrollgruppe Vergleich vor und nach Behandlung	Anwendung von Fluticasonpropionat Creme 0,05 % zweimal täglich über 3 bis 4 Wochen	Überprüfung der Nebenwirkungen	Siehe Nebenwirkungen	Fluticasonpropionat 0,05 % scheint sicher in der Behandlung der schweren Neurodermitis bis zu 4 Wochen bei Kindern ab 3 Monaten
Hanifin ¹⁴⁰	372 Patienten (247 Kinder, 125 Erwachsene) wurden in die Stabilisierungsphase aufgenommen. Hiervon wurden 348 (231 Kinder, 117 Erwachsene) in die Erhaltungsphase randomisiert.	RCT Randomisierung in der Erhaltungsphase im Verhältnis 2:1 (Verum:Placebo): Erhaltungsphase.	In der Erhaltungsphase wurde Fluticasonpropionat- versus Placebocreme einmal täglich über 4 Tage / Woche aufgetragen. Nach 4 Wochen wurde Fluticasonpropionat Creme versus Placebocreme einmal täglich über 2 Tage / Woche über eine Dauer von 16 Wochen aufgetragen.	Zahl der Rezidive	Die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs war bei Anwendung von Fluticasonpropionat 7,7-mal niedriger im Vergleich zur Anwendung von Placebocreme.	Bei Kindern und Erwachsenen kann das Risiko eines Rezidivs nach wirksamer Behandlung signifikant durch eine längere intermittierende Behandlung mit Fluticasonpropionat gesenkt werden
Cato ⁵⁷	150 Patienten	RCT Parallelgruppen 3-armige Studie	Triamcinolonacetoneid (0,05 %) versus Triamcinolonacetoneid-Laurocapram-Kombination versus Placebo zweimal täglich	Änderung der Erkrankungsschwere (Rötung, Induration, Pruritus) nach 6 Stunden, 3, 8, und 15 Tagen nach dem Beginn der Behandlung. Ausserdem Erfassung der globalen Veränderung der Erkrankung	Höchster Grad der Verbesserung unter Triamcinolonacetoneid-Laurocapram-Kombination	Die Inkorporation von Laurocapram in die Rezeptur verstärkt die Effectivität von Triamcinolonacetoneid ohne das Sicherheitsprofil zu beeinflussen.

Fortsetzung Tabelle 22: Eingeschlossene medizinische Literatur.

Erstautor	Studienpopulationen und –größen, Alter	Versuchsdesign, Behandlung und Follow-up	Interventionen Behandlung / Kontrolle	Gemessene Parameter	Hauptergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren
Kirkup ¹⁹⁸	Kinder 2-14 Jahre, Akute Neurodermitis Erhaltungsphase: Mäßig ausgeprägte Neurodermitis	2 RCT Parallelgruppen Multicenter	Studie 1: Fluticasonpropionat versus Hydrokortison 1 % Studie 2: Fluticasonpropionat versus Hydrokortisonbutyrat Zweimal täglich Anwendung über 2 bis 4 Wochen bis zur Stabilisierung der Neurodermitis, danach intermittierend nach Bedarf bis zu 12 Wochen	„Total-AD-Score“	Der „Total AD Score“ war signifikant niedriger nach Fluticasonpropionat versus Hydrokortison bzw. Hydrokortisonbutyrat am Ende der Akutphase und am Ende der Erhaltungsphase	Sowohl in der Akutphase als auch in der Erhaltungstherapie war Fluticasonpropionat effektiver als Hydrokortison bzw. Hydrokortisonbutyrat bei gleicher Verträglichkeit.
Pei ²⁶²	40 Kinder mit mäßiger bis schwerer Neurodermitis	RCT Einfachblind	Verdünntes Momethasonfumarat (0,1 %) oder verdünntes Fluticasonpropionat wurden entweder einmal täglich über 4 Wochen offen aufgetragen ODER über 2 Wochen offen aufgetragen und danach unter feuchten Umschlägen aufgetragen	Ausmaß und Schwere der Ekzeme wurden wöchentlich durch einen verblindeten Untersucher dokumentiert	Verbesserung nach zwei Wochen offener Applikation (p = 0,043), Weitere Verbesserung danach nur bei Anwendung von feuchten Umschlägen (p < 0,05), Gute Akzeptanz der feuchten Umschläge	Sowohl 0,1 % Mometasonfuroate als auch 0,005 % Fluticasonpropionat sind effektiv bei der Behandlung der Neurodermitis. Feuchte Umschläge sind nützlich, um den Behandlungseffekt bei refraktärer Krankheit weiter zu steigern.
Paller ²⁵⁹	Kinder 2 bis 12 Jahre	3 Studien Multicenter RCT Parallelgruppen Doppelblind	Fluocinolon 0,01 % in Erdnussöl versus Vehikel 81 versus 45 Patienten	Hautscore Kortisolstimulationstests Prick-Tests Patch-Tests Überprüfte Medikation	Verbesserung => 50 % innerhalb von zwei Wochen bei 81 % bis 87 % unter aktiver Medikation versus 39 % unter Vehikel	Fluocinolon 0,01 % in Erdnussöl ist eine effektive Alternative zu topischen Steroiden in anderen Grundlagen
Prado ²⁶⁷	25 Patienten (2 bis 12 Jahre)	Doppelblinde Placebokontrollierte Multicenterstudie	0,1 % topisches Momethasonfuroat versus 0,05 % Desonid	Ekzemscore	Gleiche Wirksamkeit Gute Verträglichkeit	

Fortsetzung Tabelle 22: Eingeschlossene medizinische Literatur.

Erstautor	Studienpopulationen und –größen, Alter	Versuchsdesign, Behandlung und Follow-up	Interventionen Behandlung / Kontrolle	Gemessene Parameter	Hauptergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren
Schnopp ³⁰⁸	20 Kinder (2 bis 17 Jahre)	Kontrollierte (offene) Studie	Behandlung zweimal täglich mit feuchten Umschügen versus feuchte Umschläge mit Mometason zweimal täglich über 5 Tage	Ekzemscore	Verbesserung in beiden Gruppen. Signifikant besserer Effekt mit feuchten Umschlägen und Mometason ($p < 0,01$).	Die Applikation der „wet-wrap dressing technique“ ist wirksam bei exazerbierter Neurodermitis. Die Kombination mit einem topischen Steroid ist der steroidfreien Applikation überlegen.
Van der Meer ³⁴³	Bereits im HTA-Bericht von Hoare et al. ¹⁶⁰ dargestellt					
Basistherapie						
Hagströmer ¹³⁸	22 Patienten mit atopischer Dermatitis	Doppelblinde randomisierte Studie	Zweimal täglich Anwendung von Urea plus NaCl-haltiger Creme versus Urea-haltige Creme ohne NaCl am Unterarm auf initial trockener Haut	Transepidermaler Wasserverlust, Kapazität und elektrische Impedanz	Verbesserung der Impedanz (als Indikator der Hydratation im Stratum corneum).	Urea plus NaCl scheint wirksamer als Urea allein im Sinn der Normalisierung der Impedanz. Die klinische Signifikanz der Messungen muss noch besser herausgearbeitet werden
Lodén ²¹⁸	109 Patienten mit atopischer Dermatitis	Doppelblinde randomisierte Studie	3-armige Studie: - Creme mit 20 % Glycerin - Basiscreme ohne 20 % Glycerin - Creme mit 4 % Urea plus 4 % NaCl. Anwendung mindestens einmal täglich über 30 Tage	TEWL und Hautkapazität wurden instrumentell bestimmt, Veränderungen der Hauttrockenheit wurden durch Dermatologen beurteilt	Niedrigerer transepidermaler Wasserverlust nach Anwendung der Urea-NaCl haltigen Creme im Vergleich zu den beiden anderen Cremes. Hauttrockenheit wirksamer durch Urea-NaCl behandelt als durch die beiden anderen Cremes. Keine Unterschied in der Hautkapazität.	Unterschiedliche Effekte von Feuchtigkeitscremes“

Fortsetzung Tabelle 22: Eingeschlossene medizinische Literatur.

Erstautor	Studienpopulationen und –größen, Alter	Versuchsdesign, Behandlung und Follow-up	Interventionen Behandlung / Kontrolle	Gemessene Parameter	Hauptergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren
Loden ²¹⁷	197 Patienten mit atopischer Dermatitis	Doppelblinde randomisierte Studie	3-armige Studie: - Neue Creme mit 20 % Glycerin - Cremebase ohne 20 % Glycerin - Creme mit 4 % Urea plus 4 % NaCl. Anwendung mindestens einmal täglich über 30 Tage	Globaler Eindruck: Hauttrockenheit Unerwünschte lokale Nebenwirkungen	Weniger lokale Missempfindungen (Brennen = „smarting“) bei Anwendung der Glycerincreme im Vergleich zur Urea-NaCl-Creme (bei 10 % versus 24 %, $p < 0,001$). Keine Unterschiede Veränderungen bei anderen Hautreaktionen („stinging“, Juckreiz, Hauttrockenheit)	Glycerinhaltige Creme scheint eine wirksame Alternative zu Urea-NaCl haltiger Creme
Stern ³²⁶	20 Patienten mit atopischer Dermatitis	Doppelblind, monozentrisch	15 % Schwarzkümmel-salbe versus Placebo, Halbseitenvergleich an den Armen	Modifizierter SCORAD-Index für die Arme Transepidermaler Wasser-verlust, Hautfeuchtigkeit, pH-Wert	Keine signifikanten Unterschiede zwischen Verum und Placebo	
Thumm ³³⁹	53 Patienten mit atopischer Dermatitis	Prospektive, randomisierte doppelblinde Studie	Creme mit See-Kreuzdorn (Sea buckthorn / Hippophae rhamnoides) Extrakt in einer Konzentration von 20 % (Gruppe 1) oder 10 % (Gruppe 2) versus Placebo (Gruppe 3). 4 Wochen Applikation	SCORAD-Index TEWL, Hautfeuchtigkeit, Lebensqualität	Verbesserung der Parameter in allen Gruppen Verbesserung des Scorad-Index um 10,98 Punkte in Gruppe 1, 9,52 Punkte in Gruppe 2 und 13,76 Punkte in Gruppe 3	Eine verbesserte Wirksamkeit von Externa mit Hippophae rhamnoides konnte nicht gezeigt werden.
Tacrolimus						
Reitamo ²⁸⁶	Kinder (n = 560, 2 bis 15 Jahre) mit moderater bis schwerer Neurodermitis	RCT, 27 Zentren	0,03 % Tacrolimus (n = 189) versus 0,1 % Tacrolimus (n = 186) versus 1 % Hydrokortisonacetat (n = 185) zweimal täglich über 3 Wochen	Hautscore: mEASI	0,03 % und 0,1 % Tacrolimus war signifikant stärker wirksam als 1 % Hydrokortisonacetate ($p < 0,001$) 0,1 % Tacrolimus war wirksamer als 0,03 % Tacrolimus ($p < 0,01$).	Tacrolimus, 0,03 % und 0,1 % ist wirksamer als als das schwach wirksame Hydrokortisonacetat (1 %). Die höhere Konzentration Tacrolimus ist wirksamer als die niedrigere bei Kindern mit moderater bis schwerer Neurodermitis. Keine Sicherheitsbedenken wurden identifiziert.

Fortsetzung Tabelle 22: Eingeschlossene medizinische Literatur.

Erstautor	Studienpopulationen und –größen, Alter	Versuchsdesign, Behandlung und Follow-up	Interventionen Behandlung / Kontrolle	Gemessene Parameter	Hauptergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren
Reitamo ²⁸²	Kinder (n = 624, 2 bis 15 Jahre alt)	RCT, 42 Zentren	0,03 % Tacrolimus (n = 207) einmal täglich versus 0,03 % Tacrolimus (n = 210) zweimal täglich versus Hydrokortison-acetat (n = 207) zweimal täglich über 3 Wochen	Hautscore: mEASI	0,03 % Tacrolimussalbe resultierte in signifikant größerem medianen Reduktion des mEASI (66,7 % bei einmaliger Anwendung pro Tag, 76,7 % bei zweimaliger Anwendung pro Tag) im Vergleich zu 1 % Hydrokortison-acetat (47,6 %; p < 0,001).	0,03 % Tacrolimussalbe ist stärker wirksam als 1 % Hydrokortison-acetat bei mäßig bis schwer ausgeprägter Neurodermitis bei Kindern. Die zweimalige tägliche Applikation von Tacrolimus resultierte in signifikant besseren Ergebnissen als die einmalige Applikation von Tacrolimus; hiervon profitierten insbesondere schwer betroffene Patienten. (P = 0,001).
Granlund ¹²³	Erwachsene Patienten (n = 14, 18 bis 60 Jahre) mit lichenifizierter Neurodermitis im Ellenbeugenbereich	RCT	0,1 % Tacrolimus (n = 6) versus Vehikel (n = 8) zweimal täglich über 2 Wochen	Modifizierter Hautscore	Tacrolimus resultierte in Verbesserung des Hautscores (nicht jedoch der Lichenifikation)	Tacrolimus ist prinzipiell auch zur Behandlung von lichenifizierten Arealen bei der Neurodermitis geeignet.
Paller ²⁵⁷	Kinder von 2 bis 15 Jahren (n = 352) mit mäßiger bis schwerer Neurodermitis	RCT, 23 Zentren	0,03 % Tacrolimus (n = 117) versus 0,1 % Tacrolimus (n = 118) versus Vehikel über 12 Wochen	Hautscore: Globale Evaluation (Arzt), %betroffene Körperoberfläche, individuelle Zeichen der Neurodermitis EASI-Score, Erfassung des Juckreizes durch Patienten	Signifikant besseres Ansprechen von Tacrolimus im Vergleich zu Vehikel (p < 0,001), (gilt für alle erfassten Scores) Bessere Wirkung von 0,1 % Tacrolimus im Vergleich zu 0,03 %.	Beide Tacrolimus-salbenkonzentrationen (0,03 % und 0,1 %) waren sicher und signifikant wirksamer als Vehikel in der Behandlung der Neurodermitis bei Kindern

Fortsetzung Tabelle 22: Eingeschlossene medizinische Literatur.

Erstautor	Studienpopulationen und –größen, Alter	Versuchsdesign, Behandlung und Follow-up	Interventionen Behandlung / Kontrolle	Gemessene Parameter	Hauptergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren
Drake ⁷⁷	Kinder von 2 bis 15 (n = 352) Jahren mit mäßiger bis schwerer Neurodermitis (aus der Studie von Paller et al. Sowie Erwachsene (n = 632) aus der Studie von Hanifin et al.	RCT, Multicenter	0,03 % Tacrolimus versus 0,1 % Tacrolimus versus Vehikel über 12 Wochen	Lebensqualität wurde zu Beginn der Studien, nach 3 Wochen und nach 12 Wochen bzw. bei Abbruch der Studien bestimmt	Tacrolimussalbe war mit signifikant höherer Lebensqualität Verbesserungen in allen Altersgruppen assoziiert als Vehikel	Höhere Lebensqualität
Hanifin ¹⁴¹	Erwachsene Patienten (n = 632) mit mäßiger bis schwerer Neurodermitis	RCT, 41 Zentren	0,03 % Tacrolimus (n = 211) versus 0,1 % Tacrolimus (n = 209) versus Vehikel (n = 212) zweimal täglich über 12 Wochen	Hautscore: Globale Evaluation (Arzt), % betroffene Körperoberfläche, individuelle Zeichen der Neurodermitis EASI-Score, Erfassung des Juckreizes durch Patienten	Signifikant besseres Ansprechen von Tacrolimus im Vergleich zu Vehikel (p < ,001), (gilt für alle erfassten Scores) Bessere Wirkung von 0,1 % Tacrolimus im Vergleich zu 0,03 %	Signifikante Wirkung von Tacrolimus
Soter ³¹⁷	Erwachsene Patienten (n = 632) mit mäßig bis schwer ausgeprägter Neurodermitis (Patienten aus der Studie von Hanifin et al. 2001)	RCT, 41 Zentren	0,03 % Tacrolimus (n = 210) versus 0,1 % Tacrolimus (n = 209) versus Vehikel (n = 212) zweimal täglich über 12 Wochen	Untersuchung von Nebenwirkungen	Siehe Nebenwirkungen	Tacrolimus-salbe ist eine sichere Behandlungstherapie bei erwachsenen Patienten mit atopischer Dermatitis im Bereich des Gesichts, Nacken und anderen Körperregionen.

Fortsetzung Tabelle 22: Eingeschlossene medizinische Literatur.

Erstautor	Studienpopulationen und –größen, Alter	Versuchsdesign, Behandlung und Follow-up	Interventionen Behandlung / Kontrolle	Gemessene Parameter	Hauptergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren
Reitamo ²⁸⁵	Erwachsene Patienten (n = 570) mit mäßig bis schwer ausgeprägter Neurodermitis	RCT, 27 Zentren	0,03 % Tacrolimus (n = 293) versus 0,1 % Tacrolimus (n = 292) versus 0,1 % Hydrokortisonbutyrat (n = 186) zweimal täglich über 3 Wochen	Hautscore mEASI	Der mediane mEASI betrug (im Verhältnis zum Ausgangswert 47,0 %, 36,5 %, bzw. 36,1 % bei Patienten, die 0,03 % Tacrolimus, 0,1 % Tacrolimus, bzw. 0,1 % Hydrokortison Butyrat anwendeten. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen 0,1 % Tacrolimus und 0,1 % Hydrokortisonbutyrat. Die Verbesserung des mEASI war bei 0,03 % Tacrolimus signifikant geringer als bei 0,1 % Tacrolimus (P < 0,001) oder Hydrokortisonbutyrat (P = 0,002).	Ähnliche Wirkung von Tacrolimus und Hydrokortisonbutyrat
Pimecrolimus						
Ho ¹⁵⁹	186 Patienten (mittleres Alter 13 Monate) mit moderater Neurodermitis	RCT	Pimecrolimus zweimal täglich (n = 123) versus Vehikel (n = 63) über 6 Wochen	IGA	54,5 % versus 23,8 % Abheilung oder fast Abheilung nach 6 Wochen (p < 0,001)	Wirksamkeit und Sicherheit bei Säuglingen und Kleinkindern gezeigt
Wahn ³⁵³	713 pädiatrische Patienten (2 bis 17 Jahre) mit milder Neurodermitis	RCT Multicenterstudie (53 Zentren in 13 Ländern)	Pimecrolimus (n = 474) oder Vehikel (n = 237) zweimal täglich beim ersten Zeichen des Juckreizes. Kurze Intervention mit mittelstarkem topischen Steroid bei akutem Schub. Dauer der Intervention: 1 Jahr Follow-up: 5drei Wochen	IGA	Patienten ohne Schübe nach sechs Monaten: 61 % (Pimecrolimus) versus 34,2 % (Placebo); nach 12 Monaten: 51 % versus 29 %. Reduzierter Steroidverbrauch in der Verumgruppe	Pimecrolimus in dieser Altergruppe wirksam, reduzierter Steroidverbrauch unter Pimecrolimus

Fortsetzung Tabelle 22: Eingeschlossene medizinische Literatur.

Erstautor	Studienpopulationen und –größen, Alter	Versuchsdesign, Behandlung und Follow-up	Interventionen Behandlung / Kontrolle	Gemessene Parameter	Hauptergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren
Luger ²²³	260 erwachsene Patienten mit mäßig bis schwer ausgeprägter Neurodermitis	RCT, Multicenterstudie (14 Zentren), Parallelgruppen, Dosisfindungsstudie	4 Konzentrationen Pimecrolimus (0,05 % (n = 42), 0,2 % (n = 46), 0,6 % (n = 42), 1,0 % (n = 45), Placebocreme (n = 43) oder 0,1 % Betamethason-17-Valeratcreme (n = 42). zweimal täglich Anwendung auf befallene Areale über 3 Wochen. Follow-up: 3 Wochen	Ekzemscore	> 50 % Besserung: Betamethasonvaleral 88,1 % Placebo 16,3 % Pimecrolimus (1 %) 53,3 % Pimecrolimus (0,6 %) 54,8 % Pimecrolimus (0,2 %) 32,6 % Pimecrolimus (0,05 %) 0 %	Pimecrolimus ist Placebo über- und Metamethasonvalerat unterlegen
Kapp ¹⁸⁸	251 Kinder (3 bis 23 Monate)	RCT, Multicenterstudie, Parallelgruppen	Pimecrolimus 1 % oder Vehikel zweimal täglich, bei Bedarf über 1 Jahr; Pflegecremes und zeitlich begrenzter Einsatz von topischen Steroiden erlaubt	Ekzemscore	Patienten ohne Schübe nach 6 Monaten: 70 % (Pimecrolimusgruppe) versus 33 % (Placebogruppe)	Pimecrolimus ist Placebo überlegen
Eichenfield ⁸²	403 Kinder (1 bis 17 Monate) mit milder bis mäßiger Neurodermitis (Population z. T. identisch mit der von Whalley et al. 2002)	RCT, Multicenterstudie	Pimecrolimus 1 % zweimal täglich (n = 136) versus Vehikel (n = 136) über 6 Wochen, Follow-up 6 Wochen	Primär: Ekzemscore IGA Sekundär: EASI und Juckreizschwerescore	Signifikante Verbesserung gegenüber Placebo in allen Wirksamkeitsmessungen nach jeder Postbaselineuntersuchung	Pimecrolimuscreme 1 % scheint eine sichere und effektive Alternative zu den derzeit verwendeten Therapien der atopischen Dermatitis zu sein.
Whalley ³⁶⁹	241 Kinder (2 bis 8 Monate) mit milder bis mäßiger Neurodermitis (Population Untergruppe von Eichenfield et al. 2002)	RCT, Multicenterstudie, 11 Zentren	Pimecrolimus 1 % zweimal täglich (n = 158) versus Vehikel (n = 83) über 6 Wochen, Follow-up 6 Wochen	Lebensqualitätsfragebogen PIQoL-AD	Verbesserung der Lebensqualität zwischen Baseline und 6 Wochen bzw. 6 Monaten. Signifikante Überlegenheit von Pimecrolimus gegenüber Vehikel	Pimecrolimus hat einen positiven Effekt auf die Lebensqualität von Eltern bei Kindern mit Neurodermitis
Meurer ²³²	192 Erwachsene Patienten mit mäßig bis starker Neurodermitis	RCT, Multicenterstudie, 16 Zentren	Pimecrolimus zweimal täglich versus Vehikel bei ersten Zeichen der Neurodermitis. Akute Schübe mit mittelstarkem Steroid (Prednikarbat) behandelt. Intervention: 24 Wochen, Follow-up: 24 Wochen	Primär: Prozentualer Anteil der Tage, an dem Steroid verwendet wurde Sekundär: IGA	Steroidanwendung bei 14,2 % der Tage in der Pimecrolimus-versus 37,2 % in der Vehikelgruppe (p < 0,001) Signifikante Besserung des Ekzemscores bei Anwendung von Pimecrolimus gegenüber Vehikel	Steroideinsparung durch Pimecrolimus

Fortsetzung Tabelle 22: Eingeschlossene medizinische Literatur.

Erstautor	Studienpopulationen und –größen, Alter	Versuchsdesign, Behandlung und Follow-up	Interventionen Behandlung / Kontrolle	Gemessene Parameter	Hauptergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren
Meurer ²³¹	130 erwachsene Patienten mit Neurodermitis	RCT, Multicenterstudie, 16 Zentren	Pimecrolimus zweimal täglich versus Vehikel bei ersten Zeichen der Neurodermitis. Akute Schübe mit mittelstarkem Steroid (Prednikarbat)	Prozentualer Anteil der Tage, an dem Steroid verwendet wurde	Tage mit Steroidanwendung signifikant niedriger in der Gruppe, die Pimecrolimus angewendet hat (9,7 % versus 37,8 %, p < 0,001).	Pimecrolimus reduziert den Steroidverbrauch bei Erwachsenen mit atopischer Dermatitis
Antimikrobielle und antiseptische Substanzen						
Boguniewicz ⁴⁰	20 Patienten	Placebo-kontrolliert, verblindet, „crossover“ (1 Woche „Wash-out“)	Cefuzoxime oral zweimal täglich über 2 Wochen versus Placebo zusätzlich mittelstarkes Steroid	Hautscore Kolonisierungsdichte Staphylococcus aureus	Keine Unterschiede des Hautzustandes Signifikante Abnahme der Staphylococcus aureus Kolonisierungsdichte, schnelle Rekolonisierung	Ständige antiseptische Therapie in Kombination mit antiinflammatorischer Therapie wahrscheinlich besser
Lintu ²¹⁶	80 Patienten mit atopischer Dermatitis und positive P. ovale und / oder C. albicans RAST / Prick-Test	Randomisierte, placebokontrollierte, verblindete Studie	Orales Ketoconazol oder Placebo über 30 Tage	SCORAD Kolonisierungsdichte	Signifikante Verbesserung des SCORAD und der Kolonisierungsdichte unter Ketoconazol im Vergleich zu Placebo	Antimykotische Behandlung bei sensibilisierten und kolonisierten Patienten mit atopischer Dermatitis sinnvoll
Antihistaminika						
Chunharas ⁶³	48 Patienten, mittleres Alter 74 Monate	RCT, doppelblind, placebokontrolliert, Multicenter design	Loratadinsirup versus Placebo über 15 Tage in Kombination mit Mometasonefuroat 0,1 % Creme einmal täglich	SCORAD-Index Juckreizscore	Signifikante Verbesserung des SCORAD und Juckreizes in beiden Gruppen nach 15 Tagen (p < 0,001). Kein Unterschied zwischen Loratadin und Placebo (p = 0,99).	Loratadin zeigt keinen zusätzlichen Effekt auf die Neurodermitis in Kombination mit dem wirksamen Steroid Mometason, aber es war sicher und hatte keine Nebenwirkungen .

Fortsetzung Tabelle 22: Eingeschlossene medizinische Literatur.

Erstautor	Studienpopulationen und –größen, Alter	Versuchsdesign, Behandlung und Follow-up	Interventionen Behandlung / Kontrolle	Gemessene Parameter	Hauptergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren
Diepgen ⁷³	817 Kinder (12 bis 24 Monate) mit Neurodermitis zu Beginn der Studie und einer positiven atopischen Familienanamnese bei mindestens einem Elternteil	RCT, doppelblind, placebo-kontrolliert, Multicenter design	Cetirizin (0,25 mg / kg) versus Placebo zweimal täglich Über 18 Monate Begleitmedikation zur Behandlung der Neurodermitis erlaubt	Primär: Manifestation von Asthma (in dieser Publikation nicht dargestellt) Sekundär: Verbrauch von Medikamenten zur Behandlung der Neurodermitis (topisch oder systemisch) Schwere der Symptome (SCORAD).	Verbesserung des SCORAD in beiden Gruppen ($p < 0,001$) über die Studienperiode von 18 Monaten Signifikant höherer Verbrauch von anderen Antihistaminika in der Placebo- als in der Cetirizingruppe (24,9 % versus 18,6 %, $p = 0,03$). Kein signifikanter Unterschied im Steroidverbrauch Steroidsparender Effekt von Cetirizin in der Untergruppe von Kindern mit einem SCORAD >25 (Placebo 35,1 versus 25,8 in der Cetirizingruppe; $p < 0,05$).	Cetirizin senkt wahrscheinlich den Steroidverbrauch bei stärker betroffenen Kindern mit Neurodermitis. Künftige Studien mit dem primären Endpunkt Hautscore bei Neurodermitis sind aber notwendig, um diesen Effekt zu sichern.
Estelle ⁹²	Siehe Diepgen ⁷³	Siehe Diepgen ⁷³	Siehe Diepgen ⁷³	Auswertung von Nebenwirkungen	Keine signifikanten Unterschiede	Bestätigung der Sicherheit in der Anwendung von Cetirizin in der Altersgruppe 12 bis 24 Monate über einen längeren Zeitraum
Kawashima ¹⁹¹	392 Patienten (> 16 Jahre) mit Neurodermitis und einem Juckreiz von 4 bis 8 Punkten auf der Juckreizskala	RCT, doppelblind, placebo-kontrolliert, Multicenterstudie	Fexofenadinhydrochlorid 60 mg versus Placebo über 1 Woche zweimal täglich Begleitmedikation von 0,1 % Hydrokortisonbutyrat zweimal täglich in beiden Gruppen	Änderung des Juckreizes im Vergleich zu Beginn der Studie	Signifikante Senkung des Juckreizscores (mittlerer Wechsel im Score von -0,75 versus -0,5; $p < 0,001$). Effekt bereits nach einem Tag ($p < 0,05$), stabiler Effekt über die Behandlungsperiode ($p < 0,05$).	Fexofenadine HCl 60 mg führte zu einer schnellen Juckreizreduktion bei der Neurodermitis

Fortsetzung Tabelle 22: Eingeschlossene medizinische Literatur

Erstautor	Studienpopulationen und –größen, Alter	Versuchsdesign, Behandlung und Follow-up	Interventionen Behandlung / Kontrolle	Gemessene Parameter	Hauptergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren
Munday ²³⁶	155 Kinder mit Neurodermitis (mittleres Alter 7 Jahre, Range 1 bis 12 Jahre)	RCT, doppelblind, placebokontrolliert, Multicenterstudie	2 mg / 5 ml Chlorpheniramine maleat versus Placebo. 2,5 ml (1 bis 5 Jahre) bzw. 5,0 ml (6 bis 12 Jahre) abends. 2. Dosis nach 3 Stunden erlaubt. Nach 2 Wochen Verdopplung der Dosis bei Schlaflosigkeit (5 ml bei 1- bis 5- 10 ml bei 6- bis 12-Jährigen). Studiendauer 4 Wochen	Schwere der Neurodermitis und Juckreiz (VAS)	Kein Effekt von Chlorpheniramine maleat auf die Neurodermitisausprägung oder den Juckreiz	Die Ergebnisse widersprechen dem klinischen Eindruck, das sedierende Antihistaminika zur Besserung der Neurodermitis führen
Phototherapie						
de Kort ⁷¹	35 Patienten mit schwerer Neurodermitis	Offene unkontrollierte Studie	2- bis 3-mal pro Woche eine Balneo-PUVA-Therapie, 30 Behandlungen	SASSAD-Score	Signifikante Abnahme der betroffenen Körperoberfläche, der Ausprägung des Ekzems, des Pruritus und der Schlaflosigkeit (6 Dropouts)	Bade-PUVA ist eine willkommene Therapiergänzung bei Neurodermitis
Dittmar ⁷⁵	34 Patienten mit akut exazerbierter Neurodermitis (SCORAD > 30).	Randomisierte kontrollierte prospektive Studie	15 Behandlungen: „high dose UVA-1“ (max. Dosis 130 J / cm ² n = 11 Patienten), versus „medium dose“ (max. Dosis 65 J / cm ² n = 12 Patienten) versus „low dose“ (max. Dosis 20 J / cm ² n = 11 Patienten) Hautpflege erlaubt, keine weitere Therapie	SCORAD	„high dose“ und „medium dose“ Gruppen zeigten statistisch signifikante Reduktion des SCORAD. Keine signifikante Reduktion des SCORAD wurde in der „low dose“-Gruppe beobachtet	Diese Studie weist daraufhin, dass die „high dose“ und die „medium dose“ UVA-1-Therapie effektiv bei der Behandlung von Patienten mit akut exazerbierter atopischer Dermatitis sind.
Granlund ¹²¹	72 erwachsene Patienten	Offene, randomisierte Studie (parallelierte Gruppen) Multicenterstudie (5 Zentren)	Jeweils 8-wöchige Behandlungszyklen mit Ciclosporin (Beginn 4 mg / kg / d, Dosisanpassung) oder UVA (bis 16 J / cm ²) / UVB (bis 0,26 J / cm ²), 2 bis 3 Behandlungen / Woche Jeweils n = 36 Patienten pro Studienarm	Primär: Zahl der Tage mit Remissionen Sekundär: SCORAD Lebensqualität	Ciclosporin führte zu signifikant mehr Tagen mit Remissionen als die UVA / UVB-Behandlung über die Periode von 1 Jahr Es ergab sich kein Unterschied in der erfassten Lebensqualität in beiden Therapiearmen	Eine intermittierende Ciclosporinbehandlung scheint effektiver zu sein als eine UVA / UVB-Behandlung

Fortsetzung Tabelle 22: Eingeschlossene medizinische Literatur

Erstautor	Studienpopulationen und –größen, Alter	Versuchsdesign, Behandlung und Follow-up	Interventionen Behandlung / Kontrolle	Gemessene Parameter	Hauptergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren
Legat ²¹¹	9 Patienten mit chronischer Neurodermitis (23 bis 41 Jahre)	Halbseitenversuch, Seiten randomisiert	Schmalband-UVB (mittlere Dosis 9,5 mW / cm ²) versus UVA-1 (mittlere Dosis 60 J / cm ²) Behandlungsfrequenz: dreimal / Woche; Behandlungszeit bis zu acht Wochen.	Leicester-Score, Costa-Score, Selbstevaluation	UVB effektiver als UVA-1	UVB effektiver als UVA-1
Von Kobyletzki ³⁵²	70 Patienten mit Neurodermitis, SCORAD > 45	Prospektiv, randomisiert	15 Bestrahlungen mit 50 J / cm ² UVA-1 (n = 30 Patienten) versus UVA-1-Kaltlicht (< 500 nm) (n = 30 Patienten) versus UVB (bis 0,30 J / cm ²). Und UVA (bis 8 J / cm ²) (n = 10 Patienten)	SCORAD	Signifikante Reduktion des SCORAD-Scores (UVA1 von 68,6 ± 10,9 vor Therapie auf 29,8 ± 7,1 und UVA1-Kaltlicht von 72,5 ± 13,4 auf 23,8 ± 11,6; jeweils p < 0,05). (UVA-UVB-initial SCORAD-Score 71,0 ± 9,4 und nach Therapie 41,6 ± 10,5)	UVA / UVB-Effekt signifikant niedriger als Effekt von UVA1
Ciclosporin						
Czeck ⁶⁹	N = 106 erwachsene Patienten mit schwerer Neurodermitis	RCT	150 mg / d oder 300 mg / d Ciclosporin in einer Mikroemulsion über 2 Wochen, danach erfolgte eine Dosisreduktion um 50 % (150 mg / d entsprachen 2,2 mg / KG / d, 300 mg / d entsprachen 4,2 mg / KG / d).	Klinische Symptom-score	Höhere Dosis hatte eine etwas höhere klinische Wirksamkeit	Aufgrund der etwas häufigeren Kreatininanstiege empfahlen die Autoren den Beginn der Therapie mit der niedrigeren Dosierung
Granlund ¹²¹	72 erwachsene Patienten	Offene, randomisierte Studie (parallelierte Gruppen) Multicenterstudie (5 Zentren)	Jeweils 8-wöchige Behandlungszyklen mit Ciclosporin (Beginn mit 4 mg / kg / KG / Tag, danach Dosisanpassung) oder UVA (bis 16 J / cm ²) / UVB (bis 0,26 J / cm ²), 2 bis 3 Behandlungen pro Woche Jeweils n = 36 Patienten pro Studienarm	Primär: Zahl der Tage mit Remissionen Sekundär: SCORAD Lebensqualität	Ciclosporin führte zu signifikant mehr Tagen mit Remissionen als die UVA / UVB-Behandlung über die Periode von 1 Jahr Es ergab sich kein Unterschied in der erfassten Lebensqualität in beiden Therapiearmen	Eine intermittierende Ciclosporinbehandlung scheint effektiver zu sein als eine UVA / UVB-Behandlung

Fortsetzung Tabelle 22: Eingeschlossene medizinische Literatur

Erstautor	Studienpopulationen und –größen, Alter	Versuchsdesign, Behandlung und Follow-up	Interventionen Behandlung / Kontrolle	Gemessene Parameter	Hauptergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren
Harper ¹⁴⁹	40 Kinder (2 bis 16 Jahre) mit schwerer Neurodermitis, therapieresistent gegenüber topischen Steroiden	Prospektive, randomisierte, offene Studie, (parallelisierte Gruppen) Multicenterstudie (7 Zentren)	Vergleich einer repetitiven Kurzzeittherapie mit einer kontinuierlichen Behandlung (Beginn mit 5 mg / kg / KG / Tag Ciclosporin über 4 Wochen) ; Topische Steroidanwendung erlaubt	Primär: Hautscore (SASSAD-Score) Sekundär: Globale Wirksamkeit, topische Steroidanwendung, Remissions- und Relapseraten, Lebensqualität (Children's Dermatology Life Quality Index)	Signifikante Verbesserung von klinischem Score und Lebensqualität in beiden Gruppen ohne signifikante Unterschiede. Stabilere Besserung der Ergebnisse bei kontinuierlicher Gabe	Ciclosporin ist wirksam in der Behandlung der schweren Neurodermitis bei Kindern über einen Zeitraum von 1 Jahr und wird gut vertragen. Eine stabilere Besserung wurde bei der kontinuierlichen Behandlung mit Ciclosporin beobachtet. Da die Kurzzeitintervalltherapie – die mit geringeren kumulativen Dosen von Ciclosporin verbunden war - bei einigen Patienten adäquat war, wird ein individuelles Vorgehen vorgeschlagen
Montelukast						
Capella ⁵⁵	32 erwachsene Patienten mit mäßig bis schwer ausgeprägter Neurodermitis	Randomisierte, einfach verblindete, kontrollierte Studie	16 Patienten wurden mit Montelukast (10 mg / Tag) behandelt. 16 Patienten wurden mit einer Kombinationstherapie zum Vergleich behandelt (Cetirizin und Clarythromycin oral, Steroide topisch und Pflegepräparate)	Hautscore (SCORAD) ECP, EPX	Gleiche Reduzierungen von Hautscore und in vitro-Parametern in beiden Gruppen	Montelukast ist so effektiv wie eine vergleichende Kombinationsbehandlung bei Neurodermitis
Eustachio ⁹⁷	20 Patienten (18 bis 28 Jahre) mit schwerer Neurodermitis	RCT	Behandlung mit 10 mg Montelukast (n = 10) versus Placebo (n = 10) über 6 Wochen	Hautscore (SCORAD)	Moderate, jedoch signifikante Verbesserungen des SCORAD unter Montelukast	Montelukast kann in der Behandlung der Neurodermitis wirksam sein. Größere Studien sind aber notwendig.

Fortsetzung Tabelle 22: Eingeschlossene medizinische Literatur

Erstautor	Studienpopulationen und –größen, Alter	Versuchsdesign, Behandlung und Follow-up	Interventionen Behandlung / Kontrolle	Gemessene Parameter	Hauptergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren
Pei ²⁶³	15 Patienten (6 bis 16 Jahre) mit moderater bis schwerer Neurodermitis, therapieresistent unter konventioneller Behandlung	RCT mit „Cross-over“-Design	Behandlung mit 5 mg Montelukast oder Placebo über jeweils 4 Wochen, Begleittherapie: Hautpflege standardisiert und 0,05 % Clobetasonbutyrat zweimal täglich	Hautscore (modifizierter SCORAD) und subjektiver Score (Fragebogen)	Signifikante Verbesserung der Schwere der Neurodermitis unter Montelukast ($p < 0,05$).	
Yanase ³⁸²	8 erwachsene Patienten (männlich oder weiblich) mit einer Neurodermitis, die mindestens ein Jahr bestand (intermittierender oder persistierender Verlauf)	RCT wie bei Pei ²⁶³	Behandlung über jeweils 4 Wochen mit Montelukast oder Placebo als Begleitmedikation (Hautpflege, Antihistaminika, schwache topische Steroide)	Hautscore (ADASI-Score): Evaluation von Erythem, Induration, Excoriation, Lichenifikation, Schuppung, Erosion durch verblindeten Untersucher.	Signifikanter Unterschied zwischen aktiver Behandlung und Placebo (Verbesserung des Hautscores unter Montelukast, $p < 0,05$)	Moderate, jedoch signifikante Verbesserung des Hautscores unter Montelukast als Begleittherapie

ADASI = HCI =

EASI = Eczema Area and Severity Index. ECP = Eosinophile Cationische Protein. EPX = Eosinophile Protein X.

HTA = Health Technology Assessment. IGA = Investigator's Global Assessment. n = Anzahl. mEASI = Modifizierter Eczema Area and Severity Index. p = probability. NaCl = Natriumchlorid

PIQoL-AD = Parent's Index of Quality of Life in Atopic Dermatitis.

PUVA = Psoralen ultraviolett A

RAST = Radio-Allergo-Sorbent-Test. RCT = Randomized clinical trial. SASSAD = Six area, six sign atopic dermatitis. SCORAD = Scoring Atopic Dermatitis. TEWL = Transepidermaler Wasserverlust. UVA = Ultraviolettstrahlen A (320-400 nm)

UVB = Ultraviolettstrahlen B

VAS = Visuelle Analogskala.

8.1.2 Eingeschlossene ökonomische Literatur

Tabelle 23: Eingeschlossene ökonomische Literatur.

Referenz	Studientyp	Wirkstoff
Abramovits ²	Kosteneffektivität	Calcineurininhibitoren
Doyle ^{76, 76}	Kosteneffektivität	Calcineurininhibitoren
Ellis ⁸⁵	Kosteneffektivität	Calcineurininhibitoren
Garside ¹¹²	Kosteneffektivität	Calcineurininhibitoren
Green ¹²⁵	Kostenminimierung	Kortikosteroide
Salo ²⁹⁹	Kosteneffektivität	Ciclosporin versus UVA / UVB

8.2 Ausgeschlossene Literatur

8.2.1 Ausgeschlossene medizinische Literatur

Tabelle 24: Ausgeschlossene medizinische Literatur.

Referenz	Anmerkungen
Goustas ¹¹⁹	Topische Kortikosteroide
Heratziadeh ¹⁵²	Übersichtsartikel, keine RCT zur Wirksamkeit nach 1999.
Puavilai ²⁶⁹	Übersichtsartikel.
Puavilai ²⁶⁹	Unkontrollierte Fragebogenstudie zur Steroidphobie bei Neurodermitispatienten.
Zhai ³⁸⁹	Studiendesign ist unklar.
Grosshans ¹³⁰	Zielgruppe waren nicht Patienten mit Neurodermitis.
Yosipovitch ³⁸⁶	Offene Studie.
Agostoni ³	Behandlung von Lichen simplex chronicus.
Estelle ⁹³	Antihistaminika
Hanifin ¹⁴¹	Studie zu Wachstumsstörungen bei Neurodermitis.
Heratizadeh ¹⁵²	Präventionsstudie zur Urtikaria.
Hrachovec ¹⁶⁵	Studie primär zur Wirksamkeit von Tacrolimus (siehe dort).
Isolauri ¹⁶⁹	Übersichtsarbeit, keine Originaldaten.
Joneja ¹⁷⁶	Leserbrief.
Kimata ¹⁹⁷	Studie zur Wirksamkeit von Probiotika.
Klein ²⁰⁰	Studie zur Wirksamkeit einer histaminarmen Diät bei Urtikaria.
Paller ²⁵⁷	Studie zur Wirksamkeit von klassischer Musik bei allergischen Erkrankungen.
Soter ³¹⁷	Übersichtsarbeit, keine Originaldaten.
Spergel ³¹⁸	Übersichtsarbeit, keine Originaldaten.
Sprickelman ³¹⁹	Übersichtsarbeit über Studien zu Kindern mit Kuhmilchallergie.
Stephens ³²⁵	Retrospektive offene Befragung von Dermatologen.
Stevenson ³²⁸	Untersuchung von Verhaltensänderungen unter Cetirizin / Placebo in einer Präventionsstudie (ETAC).
Stevenson ³²⁷	Studie zu Verhalten und Asthma.
Wahn ³⁵³	Studie zur Wirksamkeit von Pimecrolimus (siehe dort).
Warner ³⁵⁵	ETAC-Studie, Auswertung Asthma.
Yang ³⁸³	Studie zu diätetischen Maßnahmen bei Neurodermitis.
Zhai ³⁸⁹	Studie zu Effekten von Hydrokortison.
Zuberbier ³⁹³	Studie zu in vitro-Effekten von Pimecrolimus.
Andersson ⁹	Basistherapie
Loden ²¹⁹	RCT zur Basistherapie, der allerdings schon im NICE-HTA aufgenommen war (siehe Zusammenfassung des Berichts zur Basistherapie).
Caesar ⁵²	Vergleich der Nebenwirkungen zur Studie ⁹ .
Puschmann ²⁷⁰	Kurzzusammenfassung und Volltext nicht verfügbar.
Saeedi ²⁹⁸	Vergleich von Urea plus Polidocanol bei Gesunden und Atopikern, keine Placebokontrolle.
Stevinson ³²⁹	Studiendesign und „Read-out“-Parameter unklar, Volltext nicht verfügbar.
Allen ⁶	Kurzzusammenfassung und Volltext nicht verfügbar.
Ohne Verfasser ²⁵⁰	Tacrolimus
Billich ³⁴	Sicherheitsprofil von Pimecrolimus.
Bos ⁴¹	Übersichtsartikel, keine Originaldaten.
	In vitro-Daten, keine klinische Studie.
	Kongressbeitrag; Inhalt vermutlich identisch mit Reitamo et al. ²⁸⁶ .

Fortsetzung Tabelle 24: Ausgeschlossene medizinische Literatur

Referenz	Anmerkungen
	Basistherapie
Bocher ⁴²	Übersichtsartikel, keine Originaldaten.
Burkhart ⁵¹	Offenes Studiendesign, kleine Studie.
Candadian Coordinating Office of Health Technology Assessment (CCOTHA) ⁵⁴	Bewertende Übersicht aus 2001, keine Originaldaten. Bewertete Literatur aus heutiger Sicht unvollständig.
Cheer ⁶⁰	Übersichtsartikel, keine Originaldaten.
Fuchs ¹⁰⁸	Mausmodell, keine humanen Daten.
Gianni ¹¹⁶	Übersichtsartikel, keine Originaldaten.
Grassberger ¹²⁴	Mismatch: Thema ist Pimecrolimus.
Griffiths ¹²⁷	Mismatch: Thema ist Pimecrolimus.
Harper ¹⁴⁸	Mismatch: Thema ist Pimecrolimus.
Kalthoff ¹⁸²	In vitro-Daten, keine klinische Studie.
Kang ¹⁸⁵	Metaanalyse von drei klinischen Studien, die hier einzeln bewertet wurden.
Kapp ¹⁸⁷	Übersichtsartikel, keine Originaldaten.
Meurer ²³³	Übersichtsartikel, keine Originaldaten.
Meurer ²³²	Mismatch: Thema ist Pimecrolimus.
Ohne Verfasser ²⁴⁸	Übersichtsartikel, keine Originaldaten.
Queille-Roussel ²⁷¹	Mismatch: Thema ist Pimecrolimus.
Reitamo ²⁸⁷	Kongressbeitrag; Vermutlich identisch mit Reitamo et al. ²⁸⁵ .
	Pimecrolimus
Ohne Verfasser ²⁵¹	Übersichtsartikel, keine Originaldaten.
Barbier ²³	Validierung eines Scores.
Bernard ²⁷	Übersichtsartikel, keine Originaldaten.
Billich ³⁴	In vitro-Studie, keine klinischen Daten.
Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA) ⁵³	Übersichtsarbeit, keine Originaldaten.
Diepgen ⁷⁴	Übersichtsarbeit, keine Originaldaten.
Graham-Brown ¹²⁰	Übersichtsarbeit, keine Originaldaten.
Gupta ¹³⁵	Übersichtsarbeit, keine Originaldaten.
Hebert ¹⁵⁰	Übersichtsarbeit, keine Originaldaten.
Hoetzenecker ¹⁶¹	Tierversuchsstudie (murine Daten).
Kalthoff ¹⁸²	In vitro-Studie, keine klinische Daten.
Mastrandrea ²²⁵	Übersichtsarbeit, keine Originaldaten.
Meurer ²³³	Übersichtsarbeit, keine Originaldaten.
Papp ²⁶⁰	Kurzzusammenfassung
Schiffner ³⁰⁶	Übersichtsarbeit, keine Originaldaten.
Stuetz ³³⁰	Übersichtsarbeit, keine Originaldaten.
Thaçi ³³⁶	Übersichtsarbeit, keine Originaldaten.
Wellington ³⁵⁷	Übersichtsarbeit, keine Originaldaten.
Williams ³⁷²	Kommentar, keine Originaldaten.
Wolff ³⁷⁸	Übersichtsarbeit, keine Originaldaten.
Zuberbier ³⁹³	In vitro-Studie, keine klinische Daten.
	Phototherapie
Brazzelli ⁴³	Offene unkontrollierte Studien mit kleinem Kollektiv (n = 7).
Dawe ⁷⁰	Übersichtsarbeit, keine Originaldaten.
Fuchs ¹⁰⁸	Tacrolimusstudie an einem Hautmodell.
Ghoreschi ¹¹⁵	Übersichtsarbeit zu sklerosierenden Hauterkrankungen.
Kalus ¹⁸³	Effekt von Kräutern auf die Neurodermitis.
Mayser ²²⁶	Studie zur Wirkung von bestimmten Fettsäuren auf die Neurodermitis.
Poldermann ²⁶⁵	Studie zum Effekt von UVA-1 auf das dyshydrosiforme Handekzem.
Schiffner ³⁰⁶	Übersichtsarbeit, keine Originaldaten.
van Leent ³⁴⁴	Studie zu Pimecrolimus.
Von Kobyletzki (1999) ³⁵¹	Kongressbericht, Originalarbeit ist berücksichtigt ³⁵² .
	Ciclosporin
Brazzelli ⁴³	Offene unkontrollierte Studie mit kleiner Fallzahl.
Gianni ¹¹⁶	Studie zu Tacrolimus und nicht primär zu Ciclosporin.
Griffiths ¹²⁸	Studie nicht primär zu Ciclosporin.
Grone ¹²⁹	Studie nicht primär zu Ciclosporin.
Meingassner ²³⁰	Studie zu Pimecrolimus und nicht primär zu Ciclosporin.
Munday ²³⁶	Studie zu einem Antihistaminikum und nicht primär zu Ciclosporin.
Ramgolam ²⁷⁵	Studie zu chinesischer Medizin und nicht primär zu Ciclosporin.
Schiffner ³⁰⁶	Übersichtsarbeit, keine Originaldaten.
Steffan ³²⁴	Tierversuch (Hunde).

Fortsetzung Tabelle 24: Ausgeschlossene medizinische Literatur

Referenz	Anmerkungen
Stephens ³²⁵ Worm ³⁸¹ Zuberbier ³⁹³	Ciclosporin Offene retrospektive Erhebung. Übersichtsarbeit, keine Originaldaten. In vitro-Studie zu Pimecrolimus.
Agostoni ³ Alles ⁷	Sonstige Literaturtreffer Studie zu Wachstumstörungen bei Neurodermitis. Falsche Zuordnung: The prevalence of atopic disorders in children with chronic otitis media with effusion.
Andersson ⁹	RCT zur Basistherapie, der allerdings schon im NICE-HTA aufgenommen war (siehe Zusammenfassung des Berichts zur Basistherapie).
Anderson ⁸ Ohne Verfasser ²⁴⁹ Arden ¹⁰ Armstrong ¹⁴ Balkrishnan ²⁰ Barbaud ²² Bergmann ²⁵ Bergmann ²⁶ Berth-Jones ²⁸ Bielory ³² Bigby ³³ Bircher ³⁵ Biro ³⁶ Brehler ⁴⁴ Brown ⁴⁷ Burfield ⁵⁰ Chang ⁵⁸ Charman ⁵⁹ Crane ⁶⁵ Custovic ⁶⁸ Dunstan ⁷⁸ Eedy ⁷⁹ Ernst ⁹⁰ Ernst ⁹¹ Eustachio ⁹⁷ Gehring ¹¹⁴ Groene ¹²⁹ Grosshans ¹³⁰ Halken ¹³⁹ Hanifin ¹⁴⁰ Hanifin ¹⁴³ Haque ¹⁴⁶	Offene unkontrollierte Studie, kleines Kollektiv (n = 8). Übersichtsarbeit. Publikation zu Asthma. Übersichtsarbeit. Keine gezielte Intervention untersucht. Baboon-Syndrom Präventionsstudie an noch nicht-erkrankten Atopikern. Präventionsstudie an noch nicht-erkrankten Atopikern. Steroidstudie (siehe dort). Übersichtsarbeit. Übersichtsarbeit. Nachweis von Steroid in einer phytokosmetischen Creme. Kontrollierte Studie zu Dexpanthenol an Hautgesunden. Übersichtsarbeit. Querschnittsstudie. Sicherheitsaspekte zur Aromatherapie. Übersichtsarbeit. Übersichtsarbeit. Übersichtsarbeit. Präventionsstudie. Präventionsstudie. Übersichtsarbeit. Übersichtsarbeit. Präventionsstudie. Präventionsstudie. Übersichtsarbeit. Übersichtsarbeit. Übersichtsarbeit. Siehe Montelukast. Effekt von Dexpanthenol auf experimentell geschädigte Haut. Nebenwirkungen von Doxepin. Offene Studie zum Vergleich von drei topischen Steroidpräparaten. Allergieprävention. Siehe Steroide. Evaluation eines Scores und nicht einer Therapie. Vergleich eines topischen Steroids Klasse I versus Klasse IV – Publikation ist nicht im Volltext verfügbar.
Ingordo ¹⁶⁶ Isolauri ¹⁶⁸ Jackson ¹⁷⁰ Jappe ¹⁷² Johnston ¹⁷⁴ Jolles ¹⁷⁵ Jouppi ¹⁷⁷	Epidemiologischer Ansatz. Übersichtsarbeit. Erdnussallergie. Studie zur Kolonisierung mit Staphylococcus aureus. Retrospektive Fragebogenanalyse zur Komplementärmedizin. Leserbriefantwort. Überlegungen zu Studiensign bei Untersuchungen mit homeöopathischen versus allopathischen Substanzen.
Kalliomäki ¹⁷⁹ Kalliomäki ¹⁸¹ Kalliomäki ¹⁸⁰ Kägi ¹⁷⁸ Kankaanpää ¹⁸⁶	Präventionsstudie. Präventionsstudie. Präventionsstudie. Kasuistik. Untersuchung von Blutfetten, nicht Hautzustand nach Gabe von Laktobazillen.
Koopmann ²⁰¹	Kontrollierte Studie zur primären Prävention von atopischen Krankheiten mittels Encasing.
Kramer ²⁰³ Kujala ²⁰⁴ Lasley ²⁰⁸ Lebwohl ²⁰⁹ Levin ²¹³ Levy ²¹⁴	Präventionsstudie. Test zur Homeopathie. Studie zu Asthma. Siehe Steroide. Übersichtsarbeit. Übersichtsarbeit.

Fortsetzung Tabelle 24: Ausgeschlossene medizinische Literatur

Referenz	Anmerkungen
	Sonstige Literaturtreffer
Linde ²¹⁵	Kommentar.
Mastrandrea ²²⁵	Übersichtsarbeit.
Maziak ²²⁷	Epidemiologische Arbeit.
McCune ²²⁸	Epidemiologische Arbeit.
Miyake ²³⁴	Epidemiologische Arbeit.
Niggemann ²⁴³	Studie zu Nahrungsmittelallergie bei Neurodermitis.
O'Meara ²⁴⁷	Übersichtsarbeit.
Pach ²⁵⁵	Übersichtsarbeit.
Pajno ²⁵⁶	Übersichtsarbeit.
Pei ²⁶³	Siehe Montelukast.
Potapenko ²⁶⁶	Kurzzusammenfassung.
Raszeja-Kotelba ²⁷⁷	Verschiedene Patientenpopulationen mit unterschiedlichen Diagnosen vermischt.
Rajendran ²⁷³	Offene (randomisierte) Studie, Einschluß nicht nur von Patienten mit Neurodermitis, sondern auch mit nummulärem Ekzem.
Ranjbar ²⁷⁶	Offene Studie (Anwendung von oralem Selen bei Kindern mit atopischer Dermatitis).
Ravenscroft ²⁷⁹	Kurzzusammenfassung nicht verfügbar.
Schäfer ³⁰²	Allergieprävention.
Schoetzau ³⁰⁹	Prävention der atopischen Dermatitis.
Sherriff ³¹¹	Epidemiologische Arbeit, Asthma.
Shibeshi ³¹²	Epidemiologische Arbeit.
Shum ³¹³	Analyse der Versorgungsstrukturen bei Neurodermitis in Großbritannien.
Sikorski ³¹⁴	Allergieprävention.
Simpson ³¹⁵	Retrospektive Befragung zu verschiedenen Krankheiten.
Smolkin ³¹⁶	Asthma.
Spergei ³¹⁸	Übersichtsarbeit.
Sprickelmann ³¹⁹	Kuhmilchallergie.
Squire ³²⁰	Seborrhoische Dermatitis, Schuppen, nicht Neurodermitis.
Stevenson ³²⁸	Siehe Antihistaminika.
Stevenson ³²⁷	Falsche Zuordnung: Asthma.
Szybejko-Machaj ³³⁴	Tagungsbeitrag.
Unholzer ³⁴¹	Seborrhoische Dermatitis.
van der Meer ³⁴³	Siehe Steroide.
van As ³⁴²	Keine humanen Daten.
Warner ³⁵⁵	Asthma.
Wickens ³⁷⁰	Epidemiologische Daten.
Wienert ³⁷¹	Perianalekzem.
Williams ³⁷³	Metaanalyse.
Wolkerstorfer ³⁷⁹	Sensibilisierungen gegen Nahrungsmittelallergene.
Wong ³⁸⁰	Übersichtsarbeit.
Yanase ³⁸²	Siehe Montelukast.
Yang ³⁸³	Ex vivo-Untersuchung der Fettzusammensetzung der Haut, nicht jedoch der therapeutischen Wirksamkeit nach diätetischer Intervention (die placebokontrolliert durchgeführt wurde).
Yoon ³⁸⁴	Offene unkontrollierte Studie (Nachtkerzenöl) bei 14 Patienten.
Yoshizawa ³⁸⁵	Studie an drei Hautgesunden und einem Patienten.
Zenker ³⁸⁷	Nicht auf Neurodermitis fokussiert.
Zhai ³⁸⁸	Irritative Kontaktdermatitis.
Zhang ³⁹⁰	Altersekzem.
Zuckermann ³⁹⁴	Übersichtsarbeit.

ETAC = Early Treatment of the Atopic Child (Studie). HTA = Health Technology Assessment. n = Anzahl. NICE-HTA = HTA-Bericht des National Institute for Clinical Excellence. RCT = Randomized clinical trial.

8.2.2 Ausgeschlossene ökonomische Literatur

Tabelle 25: Ausgeschlossene ökonomische Literatur.

Referenz	Kommentar
Abramovits ¹	Übersichtsarbeit
Ainley-Walker ⁴	Kurzzusammenfassung
Allam ⁵	Übersichtsarbeit
Arikian ¹¹	Übersichtsarbeit
Ashcroft ¹⁶	Übersichtsarbeit
Augustin ¹⁹	Nicht publiziert
Augustin ¹⁷	Nicht publiziert
Augustin ¹⁸	Nicht publiziert
Balkrishnan ²¹	Analyse zum Einfluss der Behandlung von Neurodermitis auf die betroffene Familie
Bhushan ³¹	Analyse zur optimalen Überweisungsrate zur Durchführung eines Patch-Tests
Bielory ³²	Übersichtsarbeit zu alternativen Therapieansätzen (chinesische Kräutertherapie, Klimatherapie, Akupunktur, Massagetherapie, Entspannungstherapie, Biofeedback, Hypnose, Elektrostimulation) bei atopischer Dermatitis
Boucher ⁴²	Klinische Übersichtsarbeit zu Tacrolimus
Buckley ⁴⁸	Kurzzusammenfassung
Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA) ⁵⁴	Klinische Übersichtsarbeit zu Tacrolimus.
Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA) ⁵³	Klinische Übersichtsarbeit zu Pimecrolimus
Carroll ⁵⁶	Übersichtsarbeit
Chu ⁶²	Klinische Analyse: Als Hauptursache bei stationären Einweisung bei non-responsive Neurodermitis liegen Infektionen mit <i>Staphylococcus aureus</i> zugrunde.
Cork ⁶⁴	Klinische Studie: Die Anwendung von Cremes mit einem hohen Wasseranteil ist im Vergleich zu übrigen Basistherapeutika häufiger von Hautreaktionen begleitet.
Curtiss ⁶⁷	Kommentar zu Fivenson (2002) ¹⁰¹
Ehlers ⁸⁰	Klinische Analyse
Ellis ⁸⁴	Krankheitskostenschätzung atopischer Dermatitis inklusive Kontaktekzeme und sonstige Ekzeme USA 1997 / 1998
Ellis ⁸³	Methodik
Ellis ⁸⁶	Kommentar zu Fivenson ¹⁰¹
Ellis ⁸⁷	Kostenanalyse USA 1997 / 1998
Epstein ⁸⁹	Brief an den Herausgeber
Emerson ⁸⁸	Bevölkerungsbasierte Krankheitskostenanalyse UK 1995 / 1996
Fennessy ⁹⁸	Übersichtsarbeit zur Epidemiologie und Auswirkungen der Neurodermitis auf das Leben der betroffenen Kinder sowie deren Eltern
Finlay ⁹⁹	Übersichtsarbeit zur Messung von Krankheitsaktivität, Outcome und Lebensqualität
Fitton ¹⁰⁰	Analyse Arzneimittelverordnungen USA 1997
Fivenson ¹⁰¹	Kostenanalyse UK 1997
Frenkel ¹⁰⁴	Kostenkonsequenzenstudie ohne Kontrollgruppe, mangelhaftes Studiendesign Israel 1997 / 1998
Gieler ¹¹⁷	Kostenkonsequenzenanalyse; identisch mit Hohmann, Gieler ¹⁶² Deutschland ca. 1992
Harari ¹⁴⁷	Übersichtsarbeit und deskriptive Analyse der Klimatherapie Israel 1992 bis 1997

Fortsetzung Tabelle 25: Ausgeschlossene ökonomische Literatur.

Referenz	Kommentar
Herd ¹⁵⁴	Studie zur Prävalenz
Herd ¹⁵⁵	Krankheitskostenanalyse UK ohne Jahresangabe
Herd ¹⁵³	Kommentar zu Emerson ⁸⁸
Hjalte ¹⁵⁸	Kosteneffektivität einer Screeningmaßnahme Schweden 1985
Hohmann ¹⁶²	Kostenkonsequenzenanalyse Deutschland (Jahr: nicht angegeben)
Jenner ¹⁷³	Analyse der privaten Krankheitsausgaben Australien 1999 / 2000
Johnston ¹⁷⁴	Analyse Leistungsanspruchnahme
Kemp ¹⁹²	Übersichtsarbeit
Kemp ¹⁹³	Übersichtsarbeit
Kernick ¹⁹⁵	Kostenanalyse UK, keine Jahresangabe
Khan ¹⁹⁶	Analyse Leistungsanspruchnahme
Lamb ²⁰⁵	Übersichtsarbeit inklusive Schätzung der Behandlungskosten diverser Monotherapien Neuseeland 2001
Lapidus ²⁰⁶	Übersichtsarbeit, im Wesentlichen zur Lebensqualität
Lapidus ²⁰⁷	Krankheitskostenanalyse USA 1990
Lecomte ²¹⁰	Kurzzusammenfassung
National Institute for Clinical Excellence(NICE) ²⁴¹	„Appraisal“
Novartis ²⁴⁵	Graue Literatur inklusive vertraulicher Informationen
O'Connell ²⁴⁶	Übersichtsarbeit
Olivry ²⁵³	Übersichtsarbeit
Pach ²⁵⁵	Übersichtsarbeit
Paller ²⁵⁸	Analyse Leistungsanspruchnahme
Rathjen ²⁷⁸	Kostenanalyse Deutschland 1997
Richert ²⁹²	Behandlungskostenanalyse (stationäre) Deutschland 2000
Riedl-Seifert ²⁹⁴	Sammelband
Rudikoff ²⁹⁶	Übersichtsarbeit
Schachner ³⁰⁰	Retrospektive, empirische Analyse der Diagnosen und Inanspruchnahme von Therapien einer pädiatrischen Hautklinik USA 1978
Schiffner ³⁰⁵	Methodik
Schiffner ³⁰⁷	Effektivitätsverlust zwischen ITT und PPT Deutschland 1996
Staab ³²²	Empirische Kostenanalyse Deutschland, Jahr: nicht angegeben
Staab ³²¹	Übersichtsarbeit
Su ³³¹	Empirische Kostenanalyse Australien 1995
Szucs ³³³	Krankheitskostenschätzung Deutschland, ca. Anfang 90er Jahre
Verboom ³⁴⁸	Kostenanalyse Niederlande 1998 / 1999
Walley ³⁵⁴	Methodik
Weiss ³⁵⁶	Übersichtsarbeit USA
Wendler ³⁵⁸	Kostenerstattung
Wolff ³⁷⁶	Vortrag zum Thema Verbandspolitik
Zonneveld ³⁹²	Klinische Studie zur Dosierung
Zug ³⁹⁵	Übersichtsarbeit

ITT = Intention-to-Treat. PPT = Per-Protocol-Treatment. UK = Vereinigtes Königreich. USA = Vereinigte Staaten von Amerika.

8.2.2.1 Ellis⁸⁴**Ellis⁸⁴****Cost of atopic dermatitis and eczema in the United States.****Fragestellung und Methodik**

Die Autoren schätzten die jährlichen Behandlungskosten der atopischen Dermatitis inklusive Kontakt- und sonstigen Ekzemen auf Basis einer sekundärstatistischen Auswertung. Die Autoren differenzierten nicht nach Behandlungsalternativen. Die Krankheitskosten wurden ausschließlich aus der Perspektive von Kostenträgern (US-amerikanische private Krankenversicherung sowie Medicaid) analysiert.

Die Studienpopulation umfasste Personen im Alter von bis zu 65 Jahren einer privaten Managed Care Organisation mit ca. 1,5 Millionen Versicherten und Personen im staatlichen Medicaid-Programm der östlichen US-Bundesstaaten mit ca. 3,5 Millionen Versicherten. Zur Analyse wurden alle Versicherten ausgewählt, die 1997 mindestens eine Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen hatten und zwar mit den Diagnosen ICD-9 691.8 andere atopische Dermatitis und vergleichbare Konditionen, 692.9 Kontaktdermatitis und andere nicht-spezifische Ekzeme oder 373.3 nicht-infektiöse Dermatosen am Augenlid. Alle übrigen Versicherten wurden einer Kontrollgruppe zugewiesen. Versicherte, die Teilnehmer an Modellprojekten waren, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Es fehlten Angaben darüber, wie viele Versicherte von der Analyse ausgeschlossen wurden (Personen über 65 Jahre alt sowie Modellprojektteilnehmer). Inwieweit die Studienkohorte der Zielpopulation entsprach, wurde von den Autoren nicht untersucht.

Die Analyse der Behandlungskosten erstreckte sich über alle Settings (ambulant, stationär usw.) und alle Leistungsniveaus (primär-, sekundärärztlich usw.). Die Leistungsanspruchnahme sowie die Preise basierten auf den Jahren 1997 (Medicaid) bzw. 1997 / 1998 (Managed Care Organisation).

Es fehlten Angaben darüber, ob vorab die erforderliche Stichprobengröße bestimmt wurde und ob die Wahl der Grundgesamtheit der Studienfrage angemessen war. In der Managed Care Organisation (Medicaid) waren 1,5 (3,5) Millionen Personen versichert, wovon 1,0 (2,2) Millionen Versicherte im Studienzeitraum von zwölf Monaten Leistungen in Anspruch nahmen. Davon wiederum hatten 35404 (73563) Versicherte eine der erläuterten Ekzemiagnosen. Die Diagnosedaten, Leistungsanspruchnahme und Kosten wurden jeweils bei den gleichen Versicherten erfasst.

Die quantitativen Ressourcenverbräuche und Preise wurden von den Autoren nicht separat dargestellt. Die Daten setzten sich aus drei Datensätzen zusammen: 1. Versichertenstammdaten, 2. in Anspruch genommene ärztliche Leistungen mit Diagnosen ICD-9 und 3. Verordnungsdaten mit Pharmacodes. Um die krankheitsspezifischen Kosten abzubilden, wurden alle ICD-9 und Pharmacodes vorab von den Autoren manuell als krankheitsbezogen (inklusive der Komorbiditäten sowie Komplikationen), möglicherweise krankheitsbezogen und nicht-krankheitsbezogen kategorisiert. Alle Leistungen wurden alleinig entsprechend den Diagnose- zugewiesen und nicht nach den Prozedurenschlüsseln. Zuzahlungen der Versicherten und nicht im Leistungskatalog eingeschlossene Leistungen wurden in der Analyse nicht berücksichtigt.

Zur Projektion der Studiendaten auf die nationale Ebene wurden die durchschnittlichen Krankheitskosten je Versicherten mit der geschätzten Anzahl von 168 Millionen Privatkrankenversicherten (bis zum Alter von 65 Jahren) bzw. 36 Millionen Medicaid-Versicherten (bis zum Alter von 65 Jahren) multipliziert.

Bei der statistischen Analyse verließen sich die Autoren fast ausschließlich auf die deskriptive Analyse (arithmetische Mittelwerte). Eine Sensitivitätsanalyse wurde nicht durchgeführt.

Ergebnisse

Die Altersstruktur der Versicherten der beiden Kostenträger mit Ekzemiagnosen unterschied sich erheblich (siehe Tabelle 26: Altersstruktur der Versicherten mit Ekzemiagnose), so dass die Studiengruppe Medicaid durchschnittlich jünger war. Dieses Ergebnis ist nachvollziehbar, da im Medicaid vor allem Bedürftige und US-amerikanische Senioren im Medicare-Programm versichert sind. Inwieweit sich die identifizierten Versicherten von der Grundgesamtheit bzw. Zielpopulation unterschieden, wurde von Autoren nicht angegeben. Die Prävalenz von Ekzemen betrug in der Managed Care Organisation (Medicaid) 2,4 % (2,6 %) aller Versicherten und 3,5 % (4,1 %) der Versicherten mit mindestens einer Leistungsanspruchnahme.

Tabelle 26: Alterstruktur der Versicherten mit Ekzemdiagnose.

Altersgruppe	Managed Care Organisation	Medicaid
0 bis 10 Jahre	22 %	46 %
11 bis 20 Jahre	15 %	14 %
21 bis 30 Jahre	12 %	9 %
31 bis 40 Jahre	18 %	12 %
41 bis 50 Jahre	17 %	9 %
51 bis 60 Jahre	12 %	7 %
61 bis 64 Jahre	5 %	3 %

Von den krankheitsspezifischen Komorbiditäten war die allergische Rhinitis mit 7 % bzw. 6 % der Patienten (Managed Care Organisation bzw. Medicaid) am häufigsten vertreten. Es folgten Asthma (5 % bzw. 14 %), nicht-eitrige Otitis media und Beschwerden an der Eustachischen Röhre (5 % bzw. 5 %) und Bindehauterkrankungen (4 % bzw. 7 %). Bei den möglichen krankheitsspezifischen Indikationen führte die akute Pharyngitis (13 % bzw. 13 %) vor Infektionen der oberen Atmungsorgane (12 % bzw. 30 %), eitriger und unspezifischer Otitis Media (10 % bzw. 17 %) und akuter Sinusitis (7 % bzw. 2 %). Die Odds Ratio der krankheitsspezifischen Komorbiditäten war bei Patienten mit Ekzemdiagnosen größer als 1, wobei das Odds Ratio das Verhältnis der Häufigkeit der Komorbiditäten der Ekzemgruppe zur Kontrollgruppe ausdrückt.

Bei den krankheitsspezifischen Arzneimittelverordnungen führten die topischen Kortikosteroide mit 46 % (Managed Care Organisation) bzw. 66 % (Medicaid) vor Antihistaminika mit 16 % bzw. 36 %, systemischen Kortikosteroiden mit 16 % bzw. 11 % und Bronchodilatoren mit 8 % bzw. 21 %. Die Odds Ratio der krankheitsspezifischen Verordnungen war bei der Ekzemgruppe größer als 1 mit Ausnahme der Immunsuppressiva und gemischten topischen Präparaten. Unter den möglichen krankheitsspezifischen Arzneimittelverordnungen war Penizillin mit 27 % bzw. 44 % am häufigsten vertreten, vor Cephalosporin (17 % bzw. 21 %), Makroliden (17 % bzw. 18 %) und topischen antiinfektiven Wirkstoffen (14 % bzw. 36 %).

Die Behandlungskosten der Ekzeme machten insgesamt weniger als 5 % der jährlichen Gesundheitsausgaben der beiden Kostenträger aus. Bei Patienten mit Ekzemdiagnosen machten die Behandlungskosten von Ekzemen jedoch 32 % (Managed Care Organisation) bzw. 28 % (Medicaid) der jährlichen Gesundheitsausgaben aus. Bei Kindern unter 16 Jahren mit Ekzemen betrug dieser Anteil 45 % bzw. 39 % und bei Erwachsenen 29 % bzw. 24 %. Pro Patient betragen die jährlichen Behandlungskosten der Ekzeme 580 USD (Managed Care Organisation) bzw. 1250 USD (Medicaid) (siehe Tabelle 27: Behandlungskosten Ekzeme pro Kopf nach Leistungsarten (USA 1997 / 1998)). Die Gesundheitsversorgung von Patienten mit Ekzemen wurde bei der Managed Care Organisation vorwiegend von niedergelassenen Ärzten geleistet, während bei den Medicaid-Patienten die Krankenhausleistungen stärker vertreten waren. Privat krankenversicherte Patienten konsultierten häufiger einen Dermatologen als Medicaid-Patienten (35 % versus 5 %). Bei beiden Kostenträgern waren zudem die jährlichen Behandlungskosten bei Patienten mit Hautarztconsultationen höher als ohne Hautarztkontakte: 760 USD versus 480 USD (Managed Care Organisation) bzw. 2420 USD versus 1180 USD (Medicaid).

Tabelle 27: Behandlungskosten Ekzeme pro Kopf nach Leistungsarten (USA 1997 / 1998).

Leistung	Managed Care Organisation in %	In USD	Medicaid in %	In USD
Ambulante ärztliche Leistungen	42	240	5	60
Arzneimittelverordnungen	24	140	19	240
Klinikambulanz	10	60	31	380
Krankenhaus	9	50	38	480
Notfallambulanz	2	10	< 1	3
Übrige Leistungen	13	70	7	90
Summe	100	580	100	1250

USA = Vereinigte Staaten von Amerika. USD = US-Dollar.

Aus Perspektive der Kostenträger beliefen sich die Behandlungskosten der Ekzeme in den Vereinigten Staaten von Amerika jährlich auf 0,9 Milliarden USD bis maximal 3,8 Milliarden USD innerhalb der Bevölkerung im Alter bis zu 65 Jahren.

Die Autoren folgerten aus ihren Ergebnissen, dass die Behandlungskosten der Ekzeme ähnlich hoch ausfallen wie für die Krankheitsbilder Emphysem, Psoriasis und Epilepsie.

Kommentar

Von den Autoren wurden keine Behandlungsalternativen differenziert, vielmehr wurden alle in Anspruch genommenen Therapien der Krankenversicherten eingeschlossen. Es wurden nur Sekundärdaten von zwei Kostenträgern analysiert. Versicherte im Alter über 65 Jahre sowie Modellprojektteilnehmer wurden ohne Angabe der Anzahl ausgeschlossen. Das Studiendesign war daher dem Ziel der Projektion auf nationales Niveau nicht angemessen. Angaben über die Repräsentativität der ausgewählten Kostenträger sowie der Studienstichprobe in Bezug auf die Zielpopulation fehlten. Statistische Analysen zur Untersuchung möglicher Verzerrungen der Daten und störender Einflussfaktoren wurden von den Autoren nicht durchgeführt.

Alle entsprechend der Studienperspektive relevanten Kosten und Kostenkategorien wurden in die Analyse eingeschlossen. Die quantitativen Ressourcenverbräuche und Preise wurden nicht getrennt dargestellt. Weder eine statistische Analyse der Ressourcenverbräuche und Preise noch eine Sensitivitätsanalyse wurde von den Autoren durchgeführt.

Die Autoren verglichen ihre Ergebnisse nicht mit denen aus anderen Publikationen. Die Behandlungskostenstudie selektierte Versicherte von zwei Kostenträgern bis zum Alter von 65 Jahren. Die Autoren übertrugen ihre Ergebnisse dennoch auf die nationale Ebene, obwohl aus der Analyse deutlich erkennbar war, dass sich beide Studienkollektive in Bezug auf die Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen stark unterschieden. Einschränkungen der Interpretation der Studienergebnisse wurden von den Autoren diskutiert und zwar Ausschluss 1) von nicht-krankenversicherten Personen, 2) von Senioren im Alter von über 65 Jahren, 3) von Selbsthalten und Zuzahlungen, 4) von Gesundheitsleistungen, die nicht vom Kostenträger erstattet werden (beispielsweise OTC-Produkte, Fahrtkosten usw.), 5) von indirekten Kosten und 6) von administrativen Kosten der Kostenerstattung.

Interessenkonflikt

Die Studie wurde durch Fujisawa Healthcare Inc. mit finanziellen Mittel unterstützt. Ein Autor war Arbeitnehmer sowie zwei andere Autoren waren Berater bei Fujisawa Healthcare, Inc.

8.2.2.2 Emerson⁸⁸

Emerson⁸⁸

What is the cost of atopic dermatitis in preschool children?

Fragestellung und Methodik

Zur Analyse der Prävalenz, Schweregradverteilung und der Krankheitskosten der atopischen Dermatitis führten die Autoren eine postalische Querschnittsbevölkerungsbefragung durch. Die Autoren nahmen eine gesamtgesellschaftliche Perspektive ein. Die Studienpopulation umfasste Kinder zwischen einem bis fünf Jahren in Nottingham. Zudem erfasste die Studie alle Versorgungsniveaus (primär, sekundär und tertiär). Der Erhebung der Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen lag der Zeitraum zwischen Oktober 1995 und September 1996 zugrunde. Die Preise basierten entweder auf 1995 oder 1996.

Die Autoren machten keine Angaben darüber, ob vorab die notwendige Stichprobengröße bestimmt wurde. Vier Praxen wurden von den Verfassern entsprechend repräsentativer städtischer bzw. ländlicher Struktur, Sozialstruktur, Zugänglichkeit und Praxisliste ausgewählt. Im ersten Schritt wurden alle Eltern mit Kindern zwischen einem bis fünf Jahren in Nottingham mit Hilfe eines postalischen Fragebogens befragt, um Kindern mit atopischer Dermatitis gemäß den Diagnosekriterien von Hanifin und Rajka³⁷⁴ zu identifizieren. Von 1761 versandten Screeningfragebögen kamen 1523 Antworten zurück (86,5 %). Die Verteilung in Bezug auf Geschlecht und Sozialstruktur der Studienpopulation von Patienten mit atopischer Dermatitis entsprach weitestgehend der Basispopulation. Die Diagnose aller postalisch identifizierten Kinder wurde von einem Dermatologen bestätigt, der die Krankheitsfälle zusätzlich klinisch als leichte, mittelschwere oder schwere atopische Dermatitis klassifizierte. Die Krankenakten der Non-Responder wurden manuell auf mögliches Vorliegen atopischer Dermatitisfälle gescreent.

In einem zweiten Schritt wurde alle so identifizierten von atopischer Dermatitis betroffenen Familien mit einem zweiten Fragebogen zur Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen und deren Kosten

befragt. Die Eltern wurden gefragt, wie häufig sie in den letzten zwölf Monaten mit ihren Kindern primärärztliche Leistungen (praktischer Arzt, practice nurse oder health visitor) oder sekundärärztliche Leistungen (Hautärzte, Kinderärzte oder Notfalleinrichtungen) in Anspruch nahmen und welche Arzneimittel verschrieben wurden. Die Arztkonsultationen im NHS wurden mit den Unit Costs of Health & Social Care 1996 bewertet und sekundärärztliche Leistungen mit lokalen Preisen, da keine Werte auf nationaler Ebene verfügbar waren. Die Arzneimittelpreise wurden dem BNF entnommen und um Apothekenrabatt und Ausgabegebühr korrigiert. Weiterhin wurden die Eltern gefragt, ob sie Arbeitsunfähigkeitstage aufgrund der atopischen Dermatitis ihrer Kinder hatten, die mit dem durchschnittlichen regionalen Bruttoeinkommen der Jahre 1995 bis 1996 bewertet wurden. Zusätzliche Ausgaben, die im Haushalt anfielen, beispielsweise für spezielle Kinderkleidung aus Baumwolle, Matratzenbezüge zum Schutz vor Hausstaubmilben, Reinigung und sonstige technische Hilfsmittel wurden mit den inkrementellen Kosten bewertet. Privat gekaufte OTC-Produkte wurden mit Endverbraucherpreisen bewertet. Die Fahrtkosten basierten auf Angaben über Ausgaben für öffentliche Verkehrsmittel und jede mit dem PKW gefahrene Meile wurde mit 0,31 GBP bewertet. Die Konsultationen privater Dermatologen, Kinderärzten, Homöopathen oder anderen alternativ arbeiteten Gesundheitsleistungsanbieter wurden von den Befragten mit den tatsächlich gezahlten Preisen bewertet.

Ergebnisse

Im manuellen Screening der Patientenakten der Non-Responder konnten weitere elf Patienten mit möglicher atopischer Dermatitis identifiziert werden, die jedoch nicht in die weitere Analyse gingen. Aus der ersten postalischen Befragung ergab sich eine Prävalenz von 17,1 % (301 aus 1761 Rückläufen). Jüngere Kinder bis drei Jahre waren mit 21 % Prävalenz stärker betroffen als Kinder im vierten (13 %) oder im fünften Lebensjahr (15 %). Die Schweregradstruktur bildete sich wie folgt ab: 84 % leicht, 14 % mittelschwer und 2 % schwer.

Aus den Angaben der Eltern schätzten die Autoren die jährlichen Krankheitskosten auf 79,59 GBP je betroffenes Kind. Aus Tabelle 28: Krankheitskosten atopischer Dermatitis (Kinder bis zum fünften Lebensjahr, UK 1995 / 1996) ist die Aufteilung der Kosten nach Kostenkategorien zu entnehmen. Gewichtet mit der Altersstruktur der Bevölkerung und der ermittelten Prävalenz ergaben sich volkswirtschaftliche Krankheitskosten der atopischen Dermatitis in Höhe von 47 Millionen GBP. Die volkswirtschaftlichen Krankheitskosten wurden dominiert von den Ausgaben für Arztkonsultationen und Verordnungen im NHS mit einem Anteil von 64 %. Die Kosten für Badezusätze und Basistherapeutika machten mit 76 % den Hauptteil der Verordnungen aus. Einen ähnlich hohen Betrag wendeten die Eltern zusätzlich nochmals privat für OTC-Produkte auf.

Tabelle 28: Krankheitskosten atopischer Dermatitis (Kinder bis zum fünften Lebensjahr, UK 1995 / 1996).

Kosten-träger	Kostenkategorie	Kosten je Kind in GBP	Krankheitskosten in UK in Millionen GBP	Anteil in %
NHS	Konsultationen	28,62	16,88	36,0
	Verordnungen	22,03	12,99	27,7
Privat	Haushaltsausstattung	7,72	4,55	9,7
	„Over-the-counter“-Produkte	5,59	3,30	7,0
	Alternative Konsultationen	5,38	3,17	6,8
	Fahrtkosten	4,59	2,18	4,7
	Arbeitsunfähigkeitstage	3,70	2,71	5,8
	Private Spezialisten	1,96	1,16	2,5
Summe		79,59	46,94	100,0

GBP = Britische Pfund. NHS = National Health Service. UK = Vereinigtes Königreich.

Die Autoren folgerten aus ihren Ergebnissen, dass die atopische Dermatitis eine beträchtliche ökonomische Last für das Gesundheitssystem und für die betroffenen Familien darstellt. Zukünftige Forschung sollte gemäß der Autoren die Bewertung der Substitution von Arztbesuchen durch Beratung durch so genannte practice nurses, die Effektivität von Basistherapeutika und der Kostenwirkung der Substitution von Kortikosteroiden durch neue topische Immuntherapeutika widmen.

Kommentar

Von den Autoren wurden keine Behandlungsformen der atopischen Dermatitis ausgeschlossen, vielmehr wurden alle von den befragten Studienteilnehmern in Anspruch genommenen Therapien

eingeschlossen. Es wurden jedoch nur Familien mit Kindern unter fünf Jahren befragt. Das Studiendesign war daher der Fragestellung nicht angemessen. Die Autoren gaben an, dass die Stichprobe die Zielpopulation in Bezug auf Geschlecht und Sozialstruktur repräsentierte. Nähere Angaben darüber fehlten in der Publikation. Statistische Analysen zur Untersuchung möglicher Verzerrungen der Daten und störender Einflussfaktoren wurden von den Autoren nicht durchgeführt.

Entsprechend der gesamtgesellschaftlichen Studienperspektive wurden alle Kosten und Kostenkategorien mit Ausnahme der intangiblen Kosten in die Kostenschätzung eingeschlossen. Der Ressourcenverbrauch wurde aggregiert getrennt nach Quantitäten und Preisen dargestellt. Eine statistische Analyse der quantitativen Ressourcenverbräuche und Preise wurde nicht durchgeführt. Auch fehlte eine Auswertung der Kosten nach Krankheitsschweregraden. Die Kostenangaben basierten weitestgehend auf publizierten nationalen Preisen unter Angabe der Basisjahre 1995 bzw. 1996.

In der Studie waren nur Kinder bis fünf Jahre eingeschlossen; dennoch verallgemeinerten die Autoren ihre Ergebnisse in unzulässiger Weise, indem sie diese auf alle Altersgruppen übertrugen. Die Autoren verglichen die Studienergebnisse mit denen eines anderen Autors, mit anderen Indikationen und diskutierten einige Einschränkungen ihrer Analyse. Die Kostenschätzung stellt eine konservative Schätzung dar, da die Non-Responder und intangible Kosten (Fehltage in der Schule, Einschränkungen bei den täglichen Aktivitäten und in der Entwicklung sowie andere Verhaltenseffekte) nicht eingeschlossen waren. Zudem könnten das städtische Umfeld der Befragten und die geographische Lage die Ergebnisse verzerren.

Interessenkonflikt

Die Studie wurde finanziell durch den Queen's Medical Centre Hospital Trust, Nottingham, und Novartis Pharma Ltd. unterstützt.

8.2.2.3 Fivenson¹⁰¹

Fivenson¹⁰¹

The effect of atopic dermatitis on total burden of illness and quality of life on adults and children in a large managed care organization

Fragestellung und Methodik

Die Autoren analysierten in einer Kostenanalyse retrospektiv die direkten und indirekte Kosten sowie prospektiv die Lebensqualität bei leichter bis mittelschwerer atopischer Dermatitis aus gesellschaftlicher Perspektive. Von 962 fernmündlich kontaktierten Versicherten einer Krankenversicherung mit Diagnose atopischer Dermatitis im Zeitraum Mai bis Oktober 1997 und vollständigen Daten über zwölf Monate, stimmten 42 % (n = 400) einer Teilnahme zu. Der Fragebogenrücklauf von 298 Versicherten war statistisch auswertbar, wovon 274 Patientenakten vorlagen. Die Studiengruppe war durchschnittlich 17,2 Jahre alt, umfasste 35,9 % Erwachsene und 62,1 % weibliche Studienteilnehmer. Gemäß Selbsteinschätzung litten 46 % (11 %) der Erwachsenen und 43 % (12 %) der Kinder an leichter (schwerer) atopischer Dermatitis. Von ärztlicher Seite wurde der Krankheitsschweregrad etwas leichter eingestuft. Die Autoren machten keine Angaben darüber, ob vorab die notwendige Stichprobengröße bestimmt wurde.

Als Lebensqualitätsmessinstrumente wurden der Dermatology Life Quality Index (DLQI), der Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) sowie der SF-36 (Short Form-36) eingesetzt. Der Krankheitsschweregrad wurde mit Hilfe der elektronischen Patientenakten bewertet. Die Studienteilnehmer erhielten zudem einen Fragebogen, in dem sie neben den privaten Ausgaben für OTC-Medikamente, privatliquidierte Arztbesuche inklusive alternativer Leistungsanbieter zu krankheitsbedingten Arbeitszeitverlusten befragt wurden. Die Zuzahlungen sowie die Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen (Arztbesuche, Notfallambulanzen, Arzneimittelverordnungen, Lichttherapie, stationäre Leistungen und Laboruntersuchungen) wurden den Versichertendaten entnommen. Die Kostendaten wurden nicht mit der Lebensqualität verknüpft.

Ergebnisse

Die jährlichen direkten medizinischen Kosten betragen jährlich durchschnittlich 167 USD, die privaten Ausgaben 147 USD und die verlorene Arbeitszeit 295 USD. Die Gesamtkosten für Kinder unter vier Jahren waren mit durchschnittlich 725 USD jährlich höher als der Durchschnitt der Studiengruppe (609 USD). Die Kosten der ambulanten Versorgung machten 63 % und die Arzneimittelverschreibungen weitere 30 % der Kosten der Krankenversicherung aus. Je höher die Krankheitschweregrade,

je höher fielen die Kosten aus. Bei den privaten krankheitsbedingten Ausgaben waren Arzneimittel ebenfalls Kostentreiber neben Haushaltsgegenständen. Für alle Altersgruppen machten Basis-therapeutika den größten Anteil an den privaten Arzneimittelkosten aus.

Die Autoren schlossen aus ihren Ergebnissen, dass die chronische Erkrankung der atopischen Dermatitis neben den Kostenträgern vor allem auch die privaten Ausgaben stark belastet.

Kommentar

Das Studiendesign der prospektiven Beobachtungsstudie ist der Fragestellung angemessen. Die Stichprobe dürfte die Zielpopulation repräsentieren, obgleich die Autoren nicht alle möglichen Verzerrungen ausschließen konnten. Zu nennen ist beispielsweise, dass ca. 50 % der Versicherten eine Teilnahme verweigerten. Alle für die Studienperspektive relevanten Kosten wurden in die Analyse eingeschlossen. Die quantitativen Ressourcenverbräuche und Preise wurden separat dargestellt. Eine statistische Analyse der Ressourcenverbräuche wurde vorgenommen. Die Ergebnisse wurden mit denen anderer Autoren verglichen.

Interessenkonflikt

Die Studie wurde durch Mittel des Unternehmens Novartis Pharmaceuticals finanziert. Zudem war ein Autor Mitarbeiter bei Novartis Pharmaceuticals und ein weiterer Autor bezahltes Mitglied des U.K. Novartis Dermatology Board.

8.2.2.4 Frenkel¹⁰⁴

Frenkel¹⁰⁴

Effects of homeopathic intervention on medication consumption in atopic and allergic disorders.

Fragestellung und Methodik

Die Autoren analysierten in der Kostenkonsequenzenstudie retrospektiv den Effekt einer homöopathischen Intervention auf den Arzneimittelverbrauch durch einen Vorher-Nachher-Vergleich. Es wurde keine Kontrollgruppe beobachtet und somit die homöopathische Intervention nicht mit alternativen Therapieformen verglichen. Die behandelnden Ärzte wählten zur Behandlung zusammen mit dem Patienten ein homöopathisches Mittel aus. Die Autoren machten keine weiteren Angaben über die Art der homöopathischen Intervention noch verwiesen sie auf eine entsprechende Publikation. Die Autoren nahmen in der Studie implizit die Perspektive eines israelischen Kostenträgers (einer einzelnen Health Maintenance Organisation (HMO)) ein.

Die Studienpopulation umfasste Patienten mit einer Diagnose aus dem atopischen Formenkreis (atopische Dermatitis, allergische Rhinitis und Asthma), deren Behandlung nicht umgestellt werden musste. Ausgeschlossen wurden Patienten mit einer Kontraindikation oder wenn eine neue Therapie zwingend indiziert war. Insgesamt wurden 48 Studienteilnehmer (28 weibliche und 20 männliche) in die Studie eingeschlossen. Das durchschnittliche Alter der Studienteilnehmer betrug 22,5 +/- 15,5 Jahre mit einer Bandbreite von zwei bis 55 Jahren. Die Autoren machten weder Angaben über die Art der Diagnose, Schweregrad, Krankheitsdauer noch über sozioökonomischen Status der Studienteilnehmer. In der Gruppe der Kinder und Jugendlichen waren mehr männliche Studienteilnehmer vertreten (57 % versus 20 %) und in der Gruppe über 15 Jahre mehr weibliche (80 % versus 43 %). Die Studie fand in einer nach alternativen Therapieprinzipien arbeitenden israelischen Klinik statt, die an eine große HMO angegliedert war. Dem Therapieeffekt, dem Arzneimittelverbrauch sowie den Preisen lag als Basisjahr 1997 bzw. 1998 zugrunde. Der Therapieeffekt als auch die Kosten wurden bei den gleichen Studienteilnehmern erfasst.

Es fehlten Angaben darüber, ob vorab die erforderliche Stichprobengröße bestimmt wurde und ob die Wahl der Grundgesamtheit (eine einzelne HMO) der Studienfrage angemessen war. Es fehlten Angaben darüber, wie viele Patienten ausgeschlossen wurden und aus welchen Gründen. Die Studienstichprobe wurde offensichtlich gebildet, in dem alle Patienten eingeschlossen wurden, die zwischen Dezember 1997 und Mai 1998 in der o. g. Klinik mit einer homöopathischen Intervention behandelt wurden. Der Studientyp lässt sich am besten als Beobachtungsstudie mit historischen Kontrollen umschreiben. Der patientenindividuelle Arzneimittelverbrauch wurde jeweils über einen Zeitraum von drei Monaten vor und nach der Intervention aus den elektronischen Patientenakten erfasst. Es fehlten Angaben darüber, wie lange die Studienteilnehmer die homöopathische Intervention durchführten, ob sie diese vollständig durchführten oder eventuell vorzeitig abbrechen.

Die Autoren berücksichtigten in der ökonomischen Analyse von den direkten Kosten lediglich den Arzneimittelverbrauch (verschreibungs- und nicht-verschreibungspflichtige), der aus den elektronischen Patientenakten der HMO-Apotheken erfasst wurde. Die Auswahl der Arzneimittel beschränkte sich auf krankheitsspezifische Arzneimittel für die Neurodermitis und andere atopische Erkrankungen, insbesondere Antihistaminika, Bronchodilatoren, Dekongestantien, Kortikosteroide und Antibiotika. Die Kosten der homöopathischen Intervention wurden nicht in der Kostenanalyse berücksichtigt. Der Erfassungszeitraum erstreckte sich von September 1997 bis August 1998. Die quantitativen Ressourcenverbräuche und Preise wurden nicht getrennt dargestellt. Indirekte Kosten wurden in der Studie nicht berücksichtigt. Eine Diskontierung war nicht erforderlich. Alle Preise wurden mit dem Umrechnungskurs von 1998 (4,3 New Israeli Shekels = 1 USD) umgerechnet. Die statistische Analyse umfasste die deskriptive Darstellung von Mittelwerten sowie den Wilcoxon Rangsummentest zur Analyse des Rückgangs beim Arzneimittelverbrauch. Die Autoren machten keine Angaben darüber, ob weitere statistische Analysen oder Sensitivitätsanalysen durchgeführt wurden.

Ergebnisse

Insgesamt 17 Studienteilnehmer (35,4 %) verwendeten vor der Studienintervention keine Arzneimittel; 13 Studienteilnehmern danach auch nicht. Vier Studienteilnehmer fingen neu mit einer Arzneimitteltherapie an. Von den übrigen 31 Studienteilnehmern reduzierten 27 den Arzneimittelverbrauch, zwei erhöhten ihn und zwei Studienteilnehmer hielten ihn konstant.

Gemäß Angaben der Autoren verbrauchten die 31 Studienteilnehmer in den drei Monaten vor der Studienintervention pro Kopf Arzneimittel in Höhe von durchschnittlich 40,13 USD; bezogen auf alle 48 Studienteilnehmer ergab sich ein durchschnittlicher Verbrauch in Höhe von 25,92 USD. Nach der Studienintervention verbrauchten die 35 Studienteilnehmer innerhalb von drei Monaten durchschnittlich 16,29 USD ($p = 0,001$, Wilcoxon Rangsummentest); bezogen auf alle 48 Studienteilnehmer ergab sich 11,88 USD. Inwieweit die Kosteneinsparungen die Kosten der homöopathischen Intervention überwiegen, wurde von den Autoren nicht dargelegt.

Die Autoren folgerten aus ihren Ergebnissen, dass eine homöopathische Intervention bei atopischen Krankheitsbildern zu bescheidenen, aber signifikanten Kosteneinsparungen führt.

Kommentar

Von den Autoren wurde keine konkurrierende Behandlungsalternative ausgewählt. Ohne Vergleich mit einer Kontrollgruppe, blieb offen, ob auch ohne eine homöopathische Intervention ein Rückgang im Arzneimittelverbrauch im Zeitablauf hätte beobachtet werden können. Das Studiendesign konnte den Anforderungen der Fragestellung nicht gerecht werden. Es war unklar, ob die Studienpopulation der Zielpopulation entsprach. Auch blieb unklar, ob der Therapieeffekt valide analysiert wurde, da beispielsweise Angaben über Therapieabbrecher fehlten. Die Autoren quantifizierten den zusätzlichen Gesundheitsnutzen der Intervention nicht.

Entsprechend der Studienperspektive wurden nicht alle Kosten und Kostenkategorien berücksichtigt, insbesondere fehlten die Kosten der Studienintervention, Kosten der Arztkontakte, Laboruntersuchungen, stationäre Aufenthalte usw. Es ist daher nicht auszuschließen, dass die Einspareffekte der Studienintervention überschätzt wurden. Der quantitative Ressourcenverbrauch und die Preise wurden nicht separat dargestellt. Eine einfache statistische Analyse der Ressourcenverbräuche wurde durchgeführt. Eine statistische Analyse und Sensitivitätsanalyse der Preise wurde nicht durchgeführt.

Mangels Publikationen verglichen die Autoren ihre Ergebnisse nicht denen anderer Autoren. Die Übertragbarkeit auf andere Settings wurde von den Autoren nicht erörtert. Die Darstellung der Ergebnisse scheint selektiv zu sein. Aufgrund des unzureichenden Studiendesigns sind die Schlussfolgerungen der Autoren nicht zulässig, auch wenn einige Einschränkungen der Ergebnisinterpretation diskutiert wurden: weites Diagnosespektrums der atopischen Erkrankungen, fehlende Kontrollgruppe und nur partielle Berücksichtigung der unterschiedlichen Kostenkategorien.

Interessenkonflikt

Die Studie wurde finanziell vom General Health Service, Israel, unterstützt.

8.2.2.5 Jenner¹⁷³

Jenner¹⁷³

Morbidity and cost of atopic eczema in Australia.

Fragestellung und Methodik

Die Autoren analysierten prospektiv mittels einer Befragung den Schweregrad des atopischen Ekzems bei Personen ab 14 Jahren und schätzten die privaten Krankheitsausgaben. Die Autoren differenzierten nicht nach Behandlungsalternativen. Die Krankheitskosten wurden aus der Perspektive der Patienten analysiert.

Das Alter der Studienteilnehmer lag zwischen 14 und 63 Jahren (durchschnittliches Alter: 36 Jahre). Der Hauptteil der Studienteilnehmer war zwischen 20 und 39 Jahren alt; lediglich drei Studienteilnehmer waren unter 20 Jahre alt. Inwieweit die Studienpopulation der Zielpopulation entsprach, wurde von den Autoren nicht erörtert.

Die Analyse der Krankheitskosten erstreckte sich über alle Settings (ambulant, stationär usw.) und alle Leistungsniveaus (primär-, sekundärärztlich usw.). Die Studie wurde in Australien durchgeführt. Der Ressourcenverbrauch wurde in den Jahren 1999 und 2000 erhoben. Der Krankheitsschweregrad sowie die privaten Ausgaben wurden bei den gleichen Personen erhoben.

Es fehlten Angaben darüber, ob vorab die erforderliche Stichprobengröße bestimmt wurde und ob die Wahl der Grundgesamtheit der Studienfrage angemessen war. Es fehlten Angaben darüber, wie viele Patienten ausgeschlossen wurden und aus welchen Gründen. Die Studienpopulation umfasste 24 Männer und 61 Frauen. Eingeschlossen wurden alle Personen, die 14 Jahre oder älter waren und in Melbourne bzw. den ländlichen Regionen von Victoria lebten. Die Studienteilnehmer wurden in privaten Praxen, in einer klinischen Ambulanz, über die Skin und Cancer Foundation of Victoria sowie über Zeitungsanzeigen rekrutiert. Der Follow-up betrug zwölf Monate. Bei 40 Studienteilnehmern waren die Angaben zu den Ausgaben unvollständig, so dass sie von der Kostenanalyse ausgeschlossen wurden.

Die Studienteilnehmer beantworteten zu Studienbeginn und danach zweimonatlich den Dermatology Life Quality Index (DLQI) und den Nottingham Eczema Severity Score (NESS). Jeder Teilnehmer wurde zu Studienbeginn von einem Hautarzt untersucht, der den Krankheitsschweregrad mit dem Six Area Six Sign Atopic Dermatitis (SASSAD) severity score und dem Dermatologist Global Assessment (DGA) bewertete.

Die quantitativen Ressourcenverbräuche wurden von den Autoren übersichtsartig dargestellt, die Preise nicht. Das Patiententagebuch, in dem die privaten Ausgaben erfasst wurden, enthielt Fragen zu privaten Ausgaben für Verschreibungen, OTC-Counter-Ausgaben und Haushaltsausgaben sowie der Herkunft der Kaufempfehlungen. Die Studienteilnehmer dokumentierten ebenfalls die privaten Ausgaben für ambulante Konsultationen bei Anbietern von Gesundheitsleistungen (Allgemeinärzte, Hautärzte, Apotheker, Krankenschwestern, alternative Therapeuten und sonstige Anbieter), stationäre Aufenthalte sowie das Kontaktdatum. Eine Diskontierung sowie eine Preisniveaueinpassung wurden von Autoren nicht vorgenommen, da nicht erforderlich. Indirekte Kosten wurden in der Studie nicht berücksichtigt. Alle Kosten wurden in Australischen Dollars (AUD) angegeben. Neben der deskriptiven Statistik führten die Autoren eine Korrelationsanalyse zwischen den Kosten und Krankheitsschweregrad durch. Eine Sensitivitätsanalyse wurde nicht durchgeführt.

Ergebnisse

Bei 43,5 % der Studienteilnehmer wurde die Krankheit im ersten Lebensjahr und bei 25,9 % zwischen dem ersten und zehnten Lebensjahr diagnostiziert. Der initiale SASSAD, DGA bzw. NESS kategorisierte den Schweregrad bei 24,7 %, 28,2 % bzw. 24,7 % der Studienteilnehmer als leicht, 49,4 %, 41,2 % bzw. 49,4 % als mittelschwer und 25,9 %, 30,6 % bzw. 25,9 % als schwer. Der Pearson's Korrelationskoeffizient zwischen DGA und SASSAD (NESS und SASSAD) betrug 0,625 mit $p = 0,01$ zweiseitig (0,521 mit $p = 0,01$ zweiseitig).

Aktuell wurden Kortikosteroide und Basistherapeutika am häufigsten verwendet. In der Vergangenheit wurden häufig Teerpräparate und PUVA verwendet; aktuell wurden Teerpräparate kaum noch angewendet und statt PUVA wurde häufiger UVB-Schmalband-Therapie. Im Befragungszeitraum konsultierten 35 von 45 Studienteilnehmern (77,8 %) einen Arzt. Die durchschnittlichen jährlichen privaten Ausgaben betrugen 425,30 AUD je Studienteilnehmer (siehe Tabelle 29: Durchschnittliche geschätzte krankheitsbezogene private Ausgaben (Australien 1999 / 2000). mit einer Bandbreite von 13,50 AUD bis 2105,64 AUD. Die Krankheitskosten waren umso höher, je schlechter der DLQI-Score ausfiel (Pearson's Korrelationskoeffizient = 0,68, $p = 0,01$).

Tabelle 29: Durchschnittliche geschätzte krankheitsbezogene private Ausgaben (Australien 1999 / 2000).

	Inanspruchnahme in %	Ø private Ausgaben je Teilnehmer (n = 45, in AUD)
Basistherapeutika	86,7	88,62
Topische Kortikosteroide	88,9	94,84
Systemische Kortikosteroide	44,4	18,65
Teerzubereitungen	11,1	3,65
Antihistaminika	33,3	25,25
Verbandszeug	6,7	4,92
Photochemotherapie	8,9	4,75
Ciclosporin	4,4	1,55
Schlafmittel	8,9	2,35
Antibiotika	15,5	3,80
Alternative Therapien	37,8	24,80
Präparate mit Medikamentenzusatz (medicated products)	55,5	28,90
Seife	73,3	32,80
Shampoo	51,1	30,16
Badeöl	6,6	1,73
Kleidung	11,1	12,35
Handschuhe	46,7	7,39
Spezielles Bettzeug	22,2	19,40
Sonstiges	22,2	19,39
Summe		425,30

AUD = Australische Dollar.

Die Autoren folgerten aus ihren Ergebnissen, dass das atopische Ekzem eine beträchtliche Krankheitslast darstellte und hohe private Ausgaben für medizinische Konsultationen, Medikamente und andere Produkte für das Krankheitsmanagement verursachten.

Kommentar

Von den Autoren wurden keine konkurrierenden Behandlungsalternativen ausgewählt. Das Studiendesign war der Fragestellung angemessen. Die Studienpopulation repräsentierte nicht die Zielpopulation. Ein hoher Anteil der Studienteilnehmer wurde von der Analyse aufgrund unvollständiger Daten ausgeschlossen, so dass eine zuverlässige Interpretation der Studienergebnisse nicht möglich war. Das Studiendesign entsprach am ehesten einer Kostenkonsequenzenanalyse. Entsprechend der Studienperspektive wurden nicht alle Kosten in den Analyse eingeschlossen. Es fehlte insbesondere die Berücksichtigung der Fahrtkosten. Die quantitativen Ressourcenverbräuche wurden separat dargestellt. Weder eine statistische Analyse der quantitativen Ressourcenverbräuche und der Preise noch eine Sensitivitätsanalyse wurden durchgeführt. Die statistische Analyse bezog sich lediglich auf die gesamten Behandlungskosten.

Die Autoren verglichen ihre Ergebnisse mit einer anderen Studie. Eine Übertragung der Ergebnisse auf andere Settings wurde nicht diskutiert. Die Autoren erörterten einige Einschränkungen der Studie. Bei der Auswertung der Patiententagebücher war nicht immer eindeutig nachvollziehbar, ob die Studienteilnehmer nur den Eigenanteil an den Ausgaben angegeben hatten. Zudem erhielten Betroffene je nach Bedürftigkeit Ausgabenzuschüsse vom Staat, die im Patiententagebuch nicht dokumentiert wurden. Als ein besonders schwerwiegendes Problem identifizierten die Autoren die Fehlklassifizierung des Krankheitsschweregrads. Die eingesetzten Messinstrumente dokumentierten nur den Schweregrad unter der jeweiligen Behandlung. Der Krankheitsschweregrad eines Studienteilnehmers, der an einem schweren atopischen Ekzem litt, wurde in der Studie beispielsweise unter wirksamer Therapie als mittelschwer oder nur noch leicht eingestuft. Dieser methodische Fehler führte dazu, dass der ausgewiesene Krankheitsschweregrad in einem nicht bekannten Maß unterschätzt wurde.

Interessenkonflikt

Die Durchführung der Studie wurde finanziell unterstützt durch den Scientific Research Fund of Australasian College of Dermatologists und dem internen Fonds des Department of Dermatology des St. Vincent's Hospital Melbourne.

8.2.2.6 Harari¹⁴⁷**Harari¹⁴⁷****Climatotherapy of atopic dermatitis at the Dead Sea: demographic evaluation and cost-effectiveness.****Fragestellung und Methodik**

Die Autoren analysierten deskriptiv und retrospektiv demographische Faktoren, Behandlungsmodalitäten und Dauer der Remission im Rahmen einer Klimatherapie atopischer Dermatitis am Toten Meer. Die Studienteilnehmer umfassten Patienten mit Neurodermitis, die von ihren behandelnden Ärzten zu einer Kur am Toten Meer überwiesen wurden. Eine gesundheitsökonomische Evaluation wurde von den Autoren nicht durchgeführt. Die gesundheitsökonomische Fragestellung wurde lediglich in Form einer Übersichtsarbeit aufgegriffen. Die Studie fand in einem tertiären Setting in Israel statt. Die Studienteilnehmer umfassten vorwiegend Patienten aus Deutschland und Österreich. Die Datenerhebung fand zwischen 1992 und 1997 statt.

Die klinischen Daten wurden im Rahmen einer Beobachtungsstudie in einem einzigen Behandlungszentrum erhoben auf der Basis des ITT-Ansatzes. Die Autoren stellten nicht dar, ob vorab die notwendige Stichprobengröße bestimmt wurde. Insgesamt schloss die Studie 1718 Patienten mit der Diagnose atopischer Dermatitis ein. Wie viele Patienten ausgeschlossen wurden und aus welchen Gründen, erläuterten die Autoren nicht. Eine Nachbefragung fand lediglich bei jenen Studienteilnehmern statt, die eine weitere Klimatherapie im gleichen Zentrum in Anspruch nahmen. Der primäre klinische Outcome wurde mittels einer Punktskala erhoben: 1 = vollständige Abheilung der Haut, 2 = beinahe Abheilung (maximal 5 % der Haut ist noch betroffen, keine Entzündungszeichen), 3 = merklich verbesserter Hautzustand (maximal 5 % der Haut ist noch betroffen, aber es sind noch Entzündungszeichen vorhanden), 4 = wesentliche Verbesserung des Hautzustandes (mindestens 50 % Verbesserung), 5 = keine Verbesserung und 6 = Verschlechterung.

Ergebnisse

Die Studienteilnehmer nahmen die Kur vorwiegend in der ersten Jahreshälfte in Anspruch. Ein Einfluss der Jahreszeit auf den Therapieerfolg konnte von den Autoren nicht festgestellt werden. Auch hinsichtlich der Altersgruppen unterschied sich der Therapieerfolg kaum. Studienteilnehmer, die innerhalb von fünf Jahren ein weiteres Mal die Klimatherapie am Toten Meer in Anspruch nahmen, hatten einen signifikant besseren Therapieerfolg (p-Werte wurden nicht angegeben). Studienteilnehmer mit einer Aufenthaltsdauer von drei Wochen hatten einen schlechteren Therapieerfolg als Studienteilnehmer mit vier Wochen oder längere Aufenthalte. Die durchschnittliche Sonnenexposition betrug vier bis fünf Stunden täglich. Die durchschnittliche Remissionsdauer betrug acht Monate.

Kommentar

Das deskriptive, explorative Studiendesign ohne Kontrollgruppe erlaubt keine validen Aussagen zur Wirksamkeit der Klimatherapie am Toten Meer zur Behandlung atopischer Dermatitis.

Interessenkonflikt

Die Autoren machten keine Angaben über möglicherweise vorhandene Interessenkonflikte.

8.2.2.7 Herd¹⁵⁵**Herd¹⁵⁵****The cost of atopic eczema.****Fragestellung und Methodik**

Die Autoren analysierten deskriptiv die ambulanten Behandlungskosten der Neurodermitis mit Hilfe von Primärdaten. Die Studienteilnehmer wurden aus 2365 von 9786 Bewohnern einer gemischt ländlich-städtischen Region in Schottland rekrutiert, die von acht Allgemeinmedizinern betreut wurden. Eingeschlossen wurden alle Individuen mit der Diagnose atopisches Ekzem in den Patientenakten. Da die Diagnosedaten der Kinder im Alter unter zwei Jahren nicht vollständig waren, wurden alle Eltern mit kleinen Kindern befragt. Die Diagnose gemäß den Kriterien der UK Working Party sowie der Krankheitsschweregrad wurde mit einer ärztlichen Untersuchung abgesichert. Der genaue Erfassungszeitraum wurde nicht genannt.

Outcomedaten, wie beispielsweise Lebensqualität, wurden nicht erfasst. Die rekrutierten Studienteilnehmer wurden in einem Fragebogen zu ihren Kosten (Rezeptgebühren, OTC-Produkte,

Praxisgebühren sowie zusätzliche Ausgaben für Kleidung und Reinigung) und Arbeitsunfähigkeitstagen über einen Zeitraum von zwei Monaten befragt. Die in Anspruch genommenen Leistungen der ambulanten Versorgung wurden mit Hilfe der Personalkosten sowie der laufenden Kosten der Gesundheitszentren bewertet.

Ergebnisse

Insgesamt konnten 155 Patienten mit der Diagnose atopisches Ekzem eingeschlossen werden. Jährlich verausgabten die Studienteilnehmer durchschnittlich 153 GBP aus eigener Tasche. Die Ausgaben im NHS betragen 97 GBP je Patient und Jahr. Eine Extrapolation dieser Ergebnisse auf die Gesamtbevölkerung ergab jährliche Krankheitskosten in Höhe von 465 Millionen GBP, wovon 297 Millionen GBP auf private Ausgaben, 125 Millionen GBP auf Ausgaben des NHS und 43 Millionen GBP auf Produktivitätsverluste entfielen. Gemäß den Autoren unterschätzt die Extrapolation die Gesamtkosten, da die Prävalenz des atopischen Ekzems in Schottland niedriger ist als im gesamten Land, da die eingeschlossenen Allgemeinmediziner weniger Arzneimittel verschrieben als der Durchschnitt und da kein Studienteilnehmer stationäre Leistungen in Anspruch nahm.

Interessenkonflikt

Die Studie wurde durch finanzielle Mittel des Dermatological Research Fund unterstützt.

8.2.2.8 Hjalte¹⁵⁸

Hjalte¹⁵⁸

Cost-effectiveness of neonatal IgE-screening for atopic allergy before 7 years of age.

Fragestellung und Methodik

Insgesamt 82 % der Neugeborenen mit einer IgE-Konzentration > 0,9 kU / l im Nabelblut bilden in den ersten sieben Lebensjahren atopische Erkrankungen aus im Gegensatz zu 30 % bei Neugeborenen mit einer niedrigeren IgE-Konzentration¹⁹⁹. Die Möglichkeiten durch präventive Maßnahmen, wie beispielsweise Stillen in den ersten sechs Monaten sowie Vermeiden von Zigarettenrauch und Haustieren im häuslichen Umfeld der Neugeborenen, machen daher ein Screening sinnvoll. Die Autoren analysierten die Kosteneffektivität von drei Screeningstrategien (I. IgE-Screening bei allen Neugeborenen, II. IgE-Screening nur bei Neugeborenen mit positiver Familienanamnese, III. Vorhersage ausschließlich auf Basis der Familienanamnese) versus IV. Non-Screening. Die Auswahl der Handlungsoptionen wurde von den Autoren nicht explizit begründet. Die Autoren nahmen in der vorliegenden Studie die gesamtgesellschaftliche Perspektive von Schweden ein.

Die klinische Studienkohorte umfasste alle Neugeborenen einer schwedischen Kommune. Bezüglich der soziographischen Merkmale verweisen die Autoren auf separate Publikationen^{66, 199}. Inwieweit die Studienkohorte der Zielpopulation entsprach, wurde nicht erörtert. Die Screeningstudie wurde offensichtlich in einer stationären Einrichtung durchgeführt, die ökonomische Evaluation in Linköping, Schweden. Die Ergebnisse der klinischen Studie als auch der ökonomischen Evaluation basierten auf 1985.

Die Autoren stellten nicht dar, ob vorab die notwendige Stichprobengröße bestimmt wurde. Es wurden alle Geburten einer Region (n = 1884) während einer 13-monatigen Erhebungsperiode eingeschlossen. Es fehlten Angaben darüber, wie die Rekrutierung durchgeführt wurde. Die initiale Stichprobe scheint der Studienfrage angemessen. Es fehlten Angaben darüber, wie viele Eltern ihre Teilnahme verweigerten und aus welchen Gründen sowie Angaben darüber, wie viele Studienteilnehmer genau ausgeschlossen wurden; offensichtlich 233. Das Studiendesign entsprach am ehesten einer prospektiven Kohortenstudie. Die Nachbeobachtungszeit betrug sechs Jahre. Die Autoren erfassten zwei klinische Outcomes und zwar die IgE-Konzentration im Nabelblut sowie Diagnosen atopischer Krankheiten in den ersten sechs Lebensjahren per Elternfragebogen bzw. aus den Patientenakten. Die Eltern erhielten während der Studie keine speziellen Empfehlungen bezüglich Ernährung der Kinder und Allergenvermeidung. Die Diagnosen wurden jeweils als offensichtliche, mögliche bzw. keine atopische Erkrankung klassifiziert. Kinder mit möglichen atopischen Erkrankungen wurden von den Autoren ebenfalls als nicht betroffen angesehen. Für detaillierte Informationen verwiesen die Autoren auf eine separate Publikation¹⁹⁹.

Die gesundheitsökonomische Evaluation einer hypothetischen Kohorte wurde mittels eines Modells durchgeführt unter Verwendung der klinischen Outcomes aus dem Screening und einer Complicance rate von 100 % (Annahme). Der klinische Outcome und die Kosten wurden nicht bei denselben

Personen erhoben. Zusätzlich wurde von den Autoren angenommen, dass die Präventionsmaßnahmen, das Auftreten von atopischen Erkrankungen durchschnittlich um acht Monate verzögert und die Kosten sich innerhalb einer Sechs-Jahres-Periode um 10 % verringern.

Die Höhe der einzelnen Kostenkategorien wurde einer Publikation des Erstautors in schwedischer Sprache entnommen und wurden mit 4 % diskontiert¹⁵⁷. Die einzelnen Kostenarten, die quantitativen Ressourcenverbräuche und Preise wurden nicht getrennt dargestellt. Bei den Screeningkosten wurde davon ausgegangen, dass alle Neugeborenen gescreent werden. Die Präventionskosten setzten sich zusammen aus hypoallergener Ersatznahrung, wenn nicht gestillt werden kann, sowie zusätzlichen Kosten für Reinigung und Allergenvermeidung. Die Behandlungskosten umfassten Reinigung, Arzneimittel, ambulante und stationäre Pflege. Einmalige Anschaffungskosten wurden ebenfalls berücksichtigt. Einige Behandlungskostenschätzungen basierten auf einer unveröffentlichten Befragung von 41 betroffenen Familien. Die Kosten der Diagnose umfassten Arztkontakte sowie verschiedene Tests, wie beispielsweise Hauttests oder RAST. Die dem Modell zugrunde gelegten durchschnittlichen Kosten sind Tabelle 31: Kostenschätzungen der unterschiedlichen Outcomegruppen zu entnehmen. Die indirekten Kosten in Form von Arbeitsausfällen der Eltern sind in den ambulanten bzw. stationären Behandlungskosten enthalten, die ebenfalls in der o. g. Befragung von 41 betroffenen Familien erhoben wurden. Die indirekten Kosten wurden weder hinsichtlich der Quantitäten noch der qualitativen Bewertung analysiert. Die Autoren führten lediglich an, dass sie etwa 2/3 der ambulanten bzw. stationären Behandlungskosten ausmachen. Weitere Angaben über die indirekten Kosten fehlten. Die Autoren machten keine Angaben über eine statistische Analyse der Kosten. In einer Sensitivitätsanalyse wurden die Diskontrate, die Screening-Kosten, die Effektivität der Präventionsmaßnahmen sowie die Kosteneinsparung durch Präventionsmaßnahmen variiert.

Tabelle 30: Wahrscheinlichkeiten der drei Screeningprogramme.

Screeningprogramm	Akkumulierte Inzidenz	Richtig positiv	Falsch positiv	Falsch negativ	Richtig negativ	Sensitivität	Spezifität
I	18,2 %	7,3 %	5,3 %	10,9 %	76,5 %	40,0 %	93,5 %
II	28,6 %	11,4 %	4,6 %	17,2 %	66,8 %	40,0 %	93,5 %
III	18,2 %	9,0 %	22,4 %	9,2 %	59,4 %	72,6 %	28,6 %

Tabelle 31: Kostenschätzungen der unterschiedlichen Outcomegruppen.

Outcome	Screening in SEK	Prävention in SEK	Behandlung in SEK	Diagnose in SEK	Summe in SEK
Richtig positive	110	1723	15652	1174	18659
Falsch positive	110	1621	-	469	2200
Falsch negative	110	-	11037	1062	12209
Richtig negative	110	-	-	212	322
Herkömmlich atopisch Erkrankte	-	-	14630	1174	15854
Nicht-Atopische	-	971	-	1062	2033
Gesunde	-	-	-	-	-

SEK = Schwedische Kronen.

Ergebnisse

Insgesamt 31 % der Neugeborenen hatten eine positive Familienanamnese. Eine IgE-Konzentration von über 0,9 kU / l im Nabelblut fand sich bei 12,4 % der Kinder. Insgesamt 18 % der 1651 Kinder entwickelten atopische Erkrankungen in den ersten sechs Lebensjahren (siehe Tabelle 30: Wahrscheinlichkeiten der drei Screeningprogramme.). Mehr als 80 % der Kinder mit einer IgE-Konzentration von über 0,9 kU / l im Nabelblut entwickelten atopische Erkrankungen. Die Sensitivität des IgE-Tests war mit 40 % sehr niedrig und die Spezifität mit 90 % hoch.

Die erwarteten Kosten über sechs Jahre sind in beiden Screeningalternativen niedriger als Strategie III (Vorhersage ausschließlich auf Basis einer Familienanamnese). Bei der Kombination Screening und Familienanamnese sind die höchsten Einsparungen in Höhe von durchschnittlich 267 SEK zu erwarten. Eine Prognose mit Hilfe der Familienanamnese war nicht kosteneffektiv. Die Variation des Diskontsatzes sowie die Erhöhung Kosten des Screenings änderten die Ergebnisse nur wenig. Entfiel der Präventionseffekt, war nur Screening aller Neugeborenen kosteneffektiv; entfiel die Kosteneinsparung durch Präventionsmaßnahmen, blieben beide Screeningalternativen kosteneffektiv. Die Autoren folgern aus ihren Ergebnissen, dass IgE-Screening trotz der niedrigen Sensitivität (40 %) kosteneffektiv ist.

Kommentar

Die Wahl der Alternativen wurde von den Autoren nicht explizit begründet, umfassten jedoch alle möglichen Optionen. Das Studiendesign zur Ermittlung der Wirksamkeit des IgE-Screenings entsprach den Erfordernissen der Fragestellung. Inwieweit die Studienkohorte die Zielpopulation repräsentierte wurde von den Autoren nicht erörtert. Ob die Autoren eine systematische Übersichtarbeit zur Quantifizierung der Wirksamkeit der Präventionsmaßnahmen bei atopischen Allergien vornahmen, wurde nicht angegeben. Offen blieb auch, ob erfasst wurde, bis zu welchem Grad die Präventionsempfehlungen von den Eltern befolgt wurden. Die Nutzenschätzung basierte ausschließlich auf einer Wirksamkeitsstudie ergänzt mit Annahmen. Diese Vorgehensweise wurde von den Autoren nicht begründet.

Alle entsprechend der Studienperspektive relevanten Kosten wurden in die Evaluation eingeschlossen. Aufgrund der knappen Darstellung war es unklar, ob alle Kostenarten eingeschlossen waren. Die quantitativen Ressourcenverbräuche und Preise wurden nicht getrennt dargestellt. Weder eine statistische noch eine Sensitivitätsanalyse der quantitativen Ressourcenverbräuche sowie der Preise (mit Ausnahme der Kosten der Screeningmaßnahme) wurden durchgeführt. Folgenden Interpretationseinschränkungen wurden von den Autoren diskutiert: a) Abhängigkeit der Behandlungskosten vom Zeitpunkt des Auftretens von atopischen Erkrankungen, Krankheitsschwere und -dauer, b) Wirksamkeit der Präventionsmaßnahmen und c) Compliance bei Präventionsmaßnahmen.

Interessenkonflikt

Die Autoren machten keine Angaben über möglicherweise bestehende Interessenskonflikte.

8.2.2.9 Hohmann¹⁶²

Hohmann¹⁶²

Behandlungskosten bei der Atopischen Dermatitis.

Fragestellung und Methodik

Die Autoren analysierten in einer klinischen Studie, ob Patienten mit atopischer Dermatitis nach einem ambulanten psychologischen Gruppenprogramm den Verbrauch an Kortikosteroiden, den Verbrauch an Antihistaminika oder den persönlichen zeitlichen Aufwand reduzierten bzw. ob sich die Behandlungskosten verringerten. Das ambulante psychologische Gruppenprogramm umfasste entweder 1. Autogenes Training, 2. Dermatologische Schulung, 3. Verhaltenstherapeutische Maßnahmen oder 4. eine Kombination aus dermatologischer Schulung und verhaltenstherapeutischen Maßnahmen. Bezüglich der Inhalte der unterschiedlichen Behandlungskonzepte der ambulanten psychologischen Gruppenprogramme verwiesen die Autoren auf eine separate Publikation von Ehlers et al.⁸⁰ Eine Begründung für die Auswahl der Vergleichsalternativen wurde von den Autoren nicht gegeben.

Die Autoren führten eine „bottom-up“-Krankheitskostenanalyse durch. Eine Ausweitung Fragestellung auf eine Kostenminimierungsanalyse unter Berücksichtigung der Behandlungskosten der Gruppenprogramme nahmen die Autoren nicht vor. Die Kostenanalyse erfolgte aus gesamtgesellschaftlicher Perspektive.

Die Studienpopulation wurde aus der Klientel einer dermatologischen Universitätsklinik, niedergelassener Dermatologen, Selbsthilfegruppen sowie einer gesetzlichen Krankenkasse rekrutiert; genauere Angaben fehlten jedoch. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten, die seit mehr als einem Jahr unter einer bestehenden atopischen Dermatitis ohne weitere Komorbiditäten litten. Es fehlten Angaben darüber, wie viele Patienten ausgeschlossen wurden bzw. wie viele Patienten eine Teilnahme ablehnten. Das Durchschnittsalter betrug 25,4 Jahre (Bandbreite: 17 bis 55 Jahre) und 53 von 148 Studienteilnehmer waren männlich. Inwieweit die Studienpopulation der Zielpopulation entsprach, wurde von den Autoren nicht diskutiert.

Es war unklar, ob das ambulante Gruppenprogramm in einem primärärztlichen oder einem anderen Setting stattfand. Die Studie wurde in Deutschland durchgeführt. Ferner war unklar, in welchem Zeitraum die Erfassung der Leistungsanspruchnahme stattfand und welches Basisjahr den Preisen zugrunde lag.

Nach der Erstuntersuchung und nach dem Behandlungszeitraum von zwei Jahren erhielten die Studienteilnehmer einen Kosten- und Zeitaufwand-Fragebogen, den sie zuhause selbständig ausfüllten. Der Fragebogen enthielt Fragen zum Verbrauch topischer und systemischer Kortikosteroide, Antihistaminika, zur Inanspruchnahme anderer Therapien und zum individuellen Zeitaufwand für

Hautpflege und Arztbesuche. Die Verbräuche bzw. Leistungsanspruchnahme und Preise wurden separat dargestellt. Das Basisjahr der Preise blieb weitgehend unklar. Eine Diskontierung war angezeigt; wurde aber von den Autoren nicht vorgenommen.

Ergebnisse

Der Rücklauf der Fragebögen lag bei 89 %. Tabelle 32: Jährliche Krankheitskosten der atopischen Dermatitis pro Patient. gibt eine Übersicht über die Kostenergebnisse. Die Kostenstruktur vor der Studienbehandlung wurde von den Autoren nicht dargestellt. Die Studienteilnehmer suchten in den letzten zwei Jahren siebenmal ihren Hautarzt und sechsmal ihren Hausarzt auf. Jeder dritte Studienteilnehmer wurde in den letzten zwei Jahren stationär behandelt. Insgesamt 93,2 % der Studienteilnehmer verwendeten topische und 14 % systemische Kortikosteroide. Trendmäßig wurde eine Verringerung im Verbrauch erzielt, wenngleich nicht signifikant. Ca. 51 % der Studienteilnehmer nahmen Antihistaminika, wobei im Untersuchungszeitraum eine signifikante Verringerung des Verbrauchs erzielt wurde. Für Hautpflege wandten die Studienteilnehmer 13 Stunden und 44 Minuten je Monat auf. Arztbesuche und Fahrzeit nahmen monatlich drei Stunden und 50 Minuten in Anspruch. Als Selbstbeteiligung (für alternative Therapien, Kuraufenthalte, Solarium, Sauna, Bücher, Fahrtkosten) wandten die Studienteilnehmer jährlich durchschnittlich 172,80 EURO auf und als Sonderausgaben (beispielsweise für Kleidung, Ernährung) jährlich durchschnittlich weitere 66,36 EURO. Weiterhin versäumten die Studienteilnehmer durch ihre Erkrankung jährlich 13 Arbeits- bzw. Schultage. Die Ausgangshypothese, dass sich bei den Studienteilnehmern die Krankheitskosten über den Untersuchungszeitraum verringern, bestätigte sich nicht. Aus der geschätzten Patientenzahl von 1,5 Millionen errechneten die Autoren volkswirtschaftliche Kosten der atopischen Dermatitis in Höhe von 3,57 Milliarden EURO pro Jahr.

Tabelle 32: Jährliche Krankheitskosten der atopischen Dermatitis pro Patient.

Leistung	Verbrauch / Inanspruchnahme	Preis je Einheit in EURO	Basisjahr	Kosten je Patient in EURO*)
Arztbesuche	9	36,81	1992	331,32
Krankenhausaufenthalte	0,3	274,56 pro Tag		91,52
Topisches Kortikosteroid	520,3 g	27,10 je 100 g		141,12
Systemisches Kortikosteroid	16,9 Tagesdosen	0,71 je Tagesdosis		11,76
Antihistaminika	113,6 Tagesdosen	0,99 je Tagesdosis		111,97
Eigenbeteiligung				172,82
Sonderausgaben				66,57
Arbeitsunfähigkeitstage	13	118,55		1541,03
Summe				2468,01

*) Anmerkung: Alle DM-Werte wurden mit dem Kurs 1 EURO = 1,95583 DM umgerechnet.
DM = Deutsche Mark.

Kommentar

Die Autoren gaben weder eine explizite Begründung für die Wahl der Vergleichstherapien an noch konnte eine solche implizit nachvollzogen werden bzw. stellte eine gängige Praxis dar. Da in der klinischen Studie weder der Therapieerfolg gemessen noch eine Gleichwertigkeit der vier Therapieansätze angenommen wurde, ist die vorliegende Analyse als eine Kostenkonsequenzenanalyse zu kategorisieren. Das gewählte Studiendesign entsprach nicht den Anforderungen der Fragestellung. Die Studienpopulation repräsentierte die Zielpopulation weder in Hinblick auf die Altersstruktur noch in Hinblick auf die Schweregradverteilung. Auch zeigten die Autoren nicht, ob die Behandlungsgruppen zu Studienbeginn bezüglich relevanter Merkmale vergleichbar waren. Obwohl angeblich eine klinische Studie durchgeführt wurde, ist unklar, ob die Studienteilnehmer den Therapiealternativen randomisiert zugewiesen wurden und wie viele Studienteilnehmer die Behandlung abbrachen. Zudem wurden in der Analyse lediglich jene Teilnehmer analysiert, die die Fragebögen zurücksandten. Die Autoren machten keine Angaben über das Vorhandensein fehlender Werte und deren Handhabung in der Analyse.

Alle relevanten Kosten und Kostenkategorien schienen in der Analyse eingeschlossen zu sein. Die Verbräuche, die Leistungsanspruchnahme und die entsprechenden Preise wurden getrennt dargestellt. Eine statistische Analyse der Verbräuche bzw. Leistungsanspruchnahme wurde durchgeführt. Bezüglich der Preise wurde weder eine statistische Analyse noch eine Sensitivitätsanalyse

durchgeführt. Es war bei einigen Kostenkategorien unklar, auf welche Quellen und welches Basisjahr sich die Preise bezogen.

Die Autoren verglichen ihre Studienergebnisse mit denen anderer Autoren. Teilweise bezogen sich die Vergleiche jedoch auf Analysen anderer Krankheitsbilder, insbesondere Psoriasis. Eine Übertragung auf andere Settings hingegen wurde nicht diskutiert. Die Ergebnisse wurden selektiv dargestellt. In der Studie wurden nur erwachsene Patienten mit vermutlich schwerer Neurodermitis ohne weitere Komorbiditäten eingeschlossen. Die Autoren verallgemeinerten die Studienergebnisse in unzulässiger Weise, indem sie die Studienergebnisse auf alle Altersgruppen (inklusive Kinder) und alle Krankheitsstadien übertrugen. Einschränkungen bei der Interpretation der Studienergebnisse wurden von den Autoren nicht diskutiert.

Interessenkonflikt

Mögliche Interessenkonflikte der Autoren können nicht ausgeschlossen werden.

8.2.2.10 Kernick¹⁹⁵

Kernick¹⁹⁵

A cost consequence study of the impact of a dermatology-trained practice nurse on the quality of life of primary care patients with eczema and psoriasis.

Fragestellung und Methodik

Die Autoren analysierten neben einigen ökonomischen Fragestellungen den Einsatz von Beratung durch eine Krankenschwester, die vorab eine dermatologische Ausbildung erhielt, im Vergleich zur ärztlichen Versorgung durch einen Allgemeinmediziner in einer kontrollierten, randomisierten klinischen Studie in einem britischen Gesundheitszentrum.

Ergebnisse

Die Interventionsgruppe zeigte zwar eine signifikante Verbesserung im DLQI in Höhe von 25 %, aber nicht im Vergleich zur Kontrollgruppe, die sich im DLQI um 9 % verbesserte. Die Ergebnisse der klinischen Einschätzung zeigten eine signifikante Verbesserung. Die Ergebnisse der visuellen Analogskala des generischen Lebensqualitätsmessinstruments EuroQol (European Quality of Life) zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. Die Ergebnisse lassen sich nicht auf Deutschland übertragen, da es in Deutschland einen vergleichbaren Beruf einer Krankenschwester mit dermatologischer Ausbildung als Substitut für eine ärztliche Behandlung nicht gibt.

Die von den Autoren angekündigte Kostenkonsequenzenstudie wurde nicht durchgeführt, da nur die jährlichen Ausgaben des Studienzentrums dargestellt wurden. Es fehlten beispielsweise Kosten je Studienteilnehmer.

Interessenkonflikt

Die Studie wurde finanziell vom Unternehmen Leo Pharmaceuticals unterstützt.

8.2.2.11 Lamb²⁰⁵

Lamb²⁰⁵

Pharmacoeconomics of drug therapy for atopic dermatitis.

Fragestellung und Methodik

Auf der Basis einer Literaturrecherche gaben die Autoren einen Überblick über Epidemiologie, Diagnose, Auswirkungen der atopischen Dermatitis, Behandlungsansätze sowie Krankheitskosten.

Ergebnisse

Die Autoren schätzten die Behandlungskosten der unterschiedlichen Therapieoptionen am Beispiel eines Betroffenen bei 70 kg Körpergewicht und einer betroffenen Hautoberfläche von 10 %. Alle Angaben galten für einen Drei-Monats-Zeitraum 2001 und wurden in Neuseeland-Dollar (NZD, durchschnittlicher Kurs 2001: 100 NZD = 49,97 EURO) angegeben (siehe Tabelle 33: Schätzung der Behandlungskosten der Therapieoptionen bei atopischer Dermatitis (Neuseeland 2001)).

Tabelle 33: Schätzung der Behandlungskosten der Therapieoptionen bei atopischer Dermatitis (Neuseeland 2001).

Therapie	Dosierung	Arzneimittelkosten in NZD	Laborleistungen in NZD	Ärztliche Leistungen in NZD	Summe in NZD
Promethazine	25 mg / Tag	14,04		45,00	59,04
Clobetasol Propionate	30 g / Woche	14,40		45,00	59,40
Wasserhaltige Creme	250 g / Woche	17,88		45,00	62,88
1 % Hydrokortison	100 g / Woche	34,32		45,00	79,32
Hydrokortison Butyrate	17-30 g / Woche	60,00		45,00	105,00
Prednisone	20 mg / Tag	5,88	143,52	245,00	394,40
Azathioprin	100 mg / Tag	56,56	183,60	345,00	587,16
Phototherapie	Dreimal je Woche	1266,48		245,00	1511,84
Mycophenolatmofetil	2 g/Tag	1388,88	183,60	345,00	1917,48
Tacrolimus	30 g / Woche	1800,00		145,00	1945,00
Ciclosporin	300 mg / Tag	1896,48	213,44	345,00	2454,92
Immunglobulin	2 g / kg / Monat	19215,00	91,80	1.545,00	20851,80
INF γ	50 μ g / m ² / Tag	23964,00	183,60	345,00	24492,60

INF = Interferon. NZD = Neuseeländische Dollar.

Die Autoren folgerten aus ihrer Recherche, dass 90 % der Fälle mit Patientenschulung, vernünftigem Einsatz topischer Kortikosteroide und kleineren Änderungen im Lebensstil erfolgreich kontrolliert werden könnten. Topische Kortikosteroide und Basistherapeutika sind relativ preisgünstig und der Hauptteil der Kosten fällt im Rahmen ärztlicher Konsultationen und indirekter Kosten an. Die Autoren führten an, dass vergleichsweise hohe Aufwendungen im Rahmen alternativer Therapieansätze getätigt werden, obwohl Wirksamkeit und Sicherheit kaum nachgewiesen sind. Ein kleiner Anteil schwer betroffener Patienten bzw. Therapieversagern benötigt eine Sekundärtherapie. Viele der neuen Therapien sind deutlich kostenintensiver und verstärkt von schweren Nebenwirkungen begleitet. Die zusätzlichen Kosten müssten aufgewogen werden durch Senkung der Morbidität, Verbesserung des Schlafs und des allgemeinen Wohlbefindens sowie Rückkehr der Betroffenen an den Arbeitsplatz bzw. in die Schule. Nach Auffassung der Autoren sind daher die neuen Therapieoptionen bei bestimmten Betroffenen kosteneffektiv. Zusätzlich würde eine Verlängerung der Remissionsdauer die Kosten-Effektivität wahrscheinlich langfristig gesehen verbessern.

Interessenkonflikt

Die Autoren machten keine Angaben über möglicherweise vorhandene Interessenkonflikte.

8.2.2.12 Lapidus²⁰⁷

Lapidus²⁰⁷

Atopic dermatitis in children: Who cares? Who pays?

Fragestellung und Methodik

Die Autoren analysierten jeweils aus Perspektive der Kostenträger zum einen die Inanspruchnahme von Leistungen zur Behandlung von atopischer Dermatitis bei Kindern in einem städtischen Umfeld und zum anderen schätzten die Autoren die Krankheitskosten in den USA 1990 in einem „Top-down“-Ansatz.

Zur Analyse der Inanspruchnahme von Leistungen identifizierten die Autoren aus elektronischen Patientenakten eines Kinderkrankenhauses in Philadelphia insgesamt 980 Fälle mit der Diagnose atopische Dermatitis über einen Zeitraum von sechs Monaten. Zusätzlich wurden Patientenakten mit der Diagnose unspezifische Dermatitis im Hinblick auf das Vorliegen Neurodermitis neu diagnostiziert. Der Krankheitsschweregrad wurde mit dem Schema von Rajka und Langeland bestimmt.

Die Schätzung der Krankheitskosten atopischer Dermatitis basierte auf vier Kostenkategorien: ambulante Versorgung, Notfallambulanzen, stationäre Versorgung und Arzneimittel, die einzeln berechnet und anschließend addiert wurden. Die Fallzahlen der ambulanten Versorgung des Jahres 1989 wurden einem repräsentativen Panel niedergelassener Ärzte entnommen und mit einer

durchschnittlichen Fallpauschale bewertet. Bei der Versorgung der Notfallambulanzen wurde angenommen, dass von den insgesamt 18 Mio. Kontakten pro Jahr 4 % auf die Diagnosen atopische Dermatitis und Ekzeme entfielen, die von den Autoren mit altersspezifischen Vergütungssätzen bewertet wurden. Die Kostenschätzung der stationären Versorgung basierte auf diagnosespezifische Daten der nationalen Krankenhausstatistik, die ebenfalls mit durchschnittlichen Kostensätzen bewertet wurden. Der Arzneimittelverbrauch betroffener Kinder unter 19 Jahren wurde der nationalen Statistik der ambulanten Versorgung 1989 entnommen und mit der durchschnittlichen Kostenerstattung einer repräsentativen Ärztstichprobe des Jahres 1990 / 1991 bewertet.

Ergebnisse

Im Rahmen der Analyse der Inanspruchnahme stellten die Autoren fest, dass 63 % der Patientenkontakte in der Notfallambulanz stattfanden. Während in der Notfallambulanz insgesamt nur 51 % der Patienten über Medicaid versichert waren, war das bei 75 % der Patienten mit atopischer Dermatitis der Fall. In 60 % der Fälle mit der Diagnose atopische Dermatitis fand der Kontakt tagsüber zwischen neun und 17 Uhr statt. Insgesamt 60 % der Patienten litten an mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis. Die schweren Krankheitsfälle waren hauptsächlich über Medicaid versichert, die die mittelschweren Krankheitsfälle meist über eine private Krankenversicherung.

In der Krankheitskostenschätzung ermittelten die Autoren jährliche Kosten in Höhe von 364 Mio. USD, wovon 49 Mio. USD auf die stationäre Versorgung, 107 Mio. USD auf die ambulante Versorgung, 87 Mio. USD auf Notfallambulanzen und 121 Mio. USD auf Arzneimittelverschreibungen entfielen.

Kommentar

Die verwendete Methodik zur Analyse der Inanspruchnahme ist der Studienfrage nicht angemessen, zumal nicht nachvollziehbar ist, ob es sich um eine repräsentative Stichprobe handelt. Es ist unklar, ob die Schätzung der Krankheitskosten auf einer systematischen Recherche beruht. Entsprechend der Studienperspektive wurden alle Kosten eingeschlossen, wenngleich auf einem hohen Aggregationsniveau. Weder eine statistische noch eine Sensitivitätsanalyse der Ressourcenverbräuche und Preise wurden von den Autoren durchgeführt. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass in den Analysen schwere Krankheitsfälle überrepräsentiert sind. Dementsprechend ist eine Verallgemeinerung der Ergebnisse nicht zulässig.

Interessenkonflikt

Die Autoren machen keine Angaben über einen möglicherweise bestehenden Interessenkonflikt.

8.2.2.13 Rathjen²⁷⁸

Rathjen²⁷⁸

Die geschätzten Kosten von Neurodermitis bei Kindern

Fragestellung und Methodik

Die Autoren analysierten die Krankheitskosten mittelschwerer bis schwerer Neurodermitis anhand von Primärdaten. Die Stichprobe setzte sich aus Patienten einer Großstadt-Kinderklinik in Deutschland zusammen. Eingeschlossen wurden nur Patienten mit einer gesicherten Diagnose Neurodermitis. Weitere Angaben über Merkmale der Stichprobe sowie das Jahr der Befragung wurden nicht gemacht. Angaben über die notwendigen Stichprobengröße, Methodik der Stichprobenbildung, Anteil ausgeschlossener Teilnehmer sowie Anteil der Teilnehmer, die eine Teilnahme ablehnten, wurden nicht gemacht. Gemäß den Angaben der Autoren wurde zwar die Lebensqualität erfasst, aber Daten darüber fehlten in der Publikation. Mittels Elternfragebogen wurden in Anspruch genommene Leistungen retrospektiv über einen Zeitraum von sechs Monaten erfasst. Angaben für die quantitative Inanspruchnahme sowie deren Vergütungen wurden von den Autoren nur für die Arztkontakte getrennt angegeben. Alle übrigen Kosten wurden lediglich als Durchschnittswerte angegeben. Im Elternfragebogen wurden Anzahl Arztkontakte, Krankenhaus- sowie Kuraufenthalte, Verbrauch an Arzneimitteln, private Ausgaben für Diäten, krankheitsbedingte Reisen und Sanierungsmaßnahmen / Umzüge und sonstige Ausgaben abgefragt. Ferner beantworteten die Eltern Fragen zu krankheitsbedingten Arbeitsausfällen sowie zusätzlicher Zeitaufwand zur Pflege des Kindes. Die Arztkontakte wurden mit Hilfe der Punktwerte des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes und einem Punktwert von 0,026 EURO (der DM-Wert wurde mit dem Kurs 1 EURO = 1,95583 DM umgerechnet) bewertet. Bezüglich der abgerechneten Leistungen wurden diverse Annahmen getroffen. Es wurde angenommen, dass die Ordinationsgebühr, die Beratungsgespräche und der Ganzkörperstatus je einmal

im Quartal abgerechnet wurden. Weitere Arztkontakte wurden mit einer Konsultationsgebühr bewertet. Bei den Allergietests wurde eine Durchführung alle ein bis zwei Jahre angenommen. Zur Bewertung der Therapeutenbesuche, die nicht über die gesetzliche Krankenkasse abrechbar waren, wurde die Gebührenordnung für Heilpraktiker herangezogen, deren Werte von 1985 mit der Inflationsrate angepasst wurden. Die Preise für die Arzneimittel wurden der Roten Liste entnommen. Den stationären Leistungen lagen die Pflegesätze eines einzelnen Krankenhauses zugrunde und für die Kuraufenthalte wurde ein Tagespflegesatz angenommen. Die privaten Ausgaben gingen mit den individuellen Angaben der Eltern in die Durchschnittsbewertung ein. Unter der Annahme, dass sich die Pflegezeit zwischen Vätern und Müttern im Verhältnis 20 % zu 80 % aufteilt, wurde ein Bruttolohnsatz von 12,41 EURO je Stunde angenommen.

Ergebnisse

Die von den Autoren ermittelten durchschnittlichen Krankheitskosten je Kind und Jahr sind Tabelle 34 zu entnehmen. Von den Krankheitskosten wurde lediglich ein Drittel von der gesetzlichen Krankenkasse getragen. Die Kosten für Reisen, Sanierungsmaßnahmen, Wohnungswechsel und Sonstiges betragen ein weiteres Drittel der direkten Kosten, wenngleich diese aber lediglich bei einigen wenigen besonders schweren Fällen anfielen. Da die Studie insgesamt vor allem mittelschwere bis schwere Krankheitsfälle einschloss, war eine Verallgemeinerung nicht möglich.

Tabelle 34: Übersicht der Krankheitskosten je Kind p. a.

Kosten nach Kostenarten	Ø Kosten je Kind p. a. in EURO *)	Anteil in %
Ambulante Betreuung	391,98	8,9
Krankenhausaufenthalte	304,84	6,9
Kuraufenthalte	417,56	9,4
Medikamentenverbrauch	334,63	7,6
Diätkosten	258,54	5,8
Krankheitsbedingte Reisen	364,51	8,2
Sanierungsmaßnahmen	347,30	7,9
Wohnungswechsel	100,88	2,3
Sonstige Kosten	57,30	1,3
Summe direkte Kosten	2577,53	
Verdienstausfall	341,23	7,7
Zeitkosten	1502,36	34,0
Summe indirekte Kosten	1843,59	
Durchschnittliche Krankheitskosten	4421,12	

DM = Deutsche Mark. p. a. = per annum (pro Jahr).

*) Anmerkung: Alle DM-Werte wurden mit dem Kurs 1 EURO = 1,9583 DM umgerechnet.

Kommentar

Grundsätzlich ist das Studiendesign für eine Krankheitskostenanalyse angemessen. Die Stichprobenbildung lässt jedoch eine Verallgemeinerung der Ergebnisse nicht zu, da die Studienteilnehmer nicht das typische an Neurodermitis erkrankte deutsche Kind repräsentieren, da in einer Klinik rekrutiert wurde. Alle entsprechend der Studienperspektive relevanten Kosten wurden in die Analyse eingeschlossen. Die Annahmen der Autoren bezüglich Honorierung der ärztlichen Leistungen und der indirekten Kosten wurden zwar begründet, aber nicht einer Sensitivitätsanalyse unterzogen. Insgesamt betrachtet dürfte eine Überschätzung der durchschnittlichen Krankheitskosten vorliegen.

Interessenkonflikt

Die Autoren machten keine Angaben zu einem möglicherweise bestehenden Interessenkonflikt.

8.2.2.14 Schachner³⁰⁰

Schachner³⁰⁰

A statistical analysis of a pediatric dermatology clinic.

Fragestellung und Methodik

Die Autoren analysierten retrospektiv 1578 Patienten, die über einen Zeitraum von zwei Jahren (1978 und 1979) in einer neu eröffneten pädiatrischen Uni-Hautklinik in Miami, USA, behandelt wurden. In

der Analyse wurden die Patienten nach Diagnose, Geschlecht, Alter, Rasse und Behandlung klassifiziert.

Ergebnisse

Mit einem Anteil von 22,3 % war die Diagnose atopische Dermatitis am häufigsten vertreten. Durchschnittlich frequentierten die Patienten die Klinik 1,8-mal; 60 % der Patienten kamen nur einmal. Insgesamt waren 47,8 % der Patienten männlich und 64,4 % farbig. Die größte Patientengruppe war unter zwei Jahre alt (24 %). Mit einem Anteil von 30,6 % wurde Hydrokortison am häufigsten verschrieben.

Interessenkonflikt

Die Autoren machten keine Angaben über einen möglicherweise vorhandenen Interessenkonflikt.

8.2.2.15 Staab³²²

Staab³²²

Evaluation of a parental training program for the management of childhood atopic dermatitis.

Fragestellung und Methodik

Mit dem RCT analysierten die Autoren die Effekte eines Elternschulungsprogramms zu atopischer Dermatitis. Die Gruppenschulung bestand aus sechs Terminen zu je zwei Stunden. Das interdisziplinäre Schulungsteam setzte sich aus Kinderärzten, Psychologen und Ernährungsassistenten zusammen, die den Studienteilnehmern medizinische, psychologische und ernährungstherapeutische Themeninhalte vermittelten. Die Kontrollgruppe bildeten Eltern, die auf der Warteliste standen. Eine explizite Begründung für die Wahl der Kontrollalternative wurde von den Autoren nicht gegeben, wenngleich es sich im Rahmen von RCT um ein etabliertes Verfahren handelt. Die ökonomische Evaluation erfolgte aus Perspektive gesetzlicher Krankenkassen.

Angaben über die Patientenpopulation, aus der die Studienteilnehmer rekrutiert wurden, fehlten. Auch die Zielpopulation wurde nicht definiert. Ferner fehlten Angaben über das Setting, in der die Studie in Deutschland stattfand, sowie Jahresangaben.

Die Wirksamkeitsanalyse basierte auf einem RCT. Ob vorab eine Bestimmung der notwendigen Stichprobe stattfand wurde von den Autoren nicht dargestellt. Insgesamt wurden 240 Familien rekrutiert, von denen 204 den Einschlusskriterien (eine Krankheitsdauer der atopischen Dermatitis von mindestens vier Monaten sowie mittelschwere bis schwere Symptome) entsprachen. Wie viele angesprochene Familien eine Teilnahme verweigerten, wurde nicht angegeben. Nach einer Eingangsuntersuchung der Kinder wurden die Familien randomisiert und 93 (111) Familien wurden der Interventionsgruppe (Kontrollgruppe) zugewiesen. Für die zweite Untersuchung nach zwölf Monaten standen aus der Interventions- 72 Familien (77 %) und aus der Kontrollgruppe 73 Familien (66 %) zur Verfügung. Die ausgeschlossenen Familien unterschieden sich nicht von den Studienteilnehmern hinsichtlich demographischer Merkmale und Krankheitsschweregrad der Kinder. Es fehlten Angaben über die Anzahl der Studienzentren.

Die Auswertung der klinischen Studienergebnisse fand offensichtlich auf der Basis von PPT statt. Untersucht wurden die Veränderung (jeweils innerhalb von zwölf Monaten) des Krankheitschweregrades (SCORAD), Inanspruchnahme von Behandlungen (Basistherapeutika, antiseptische Therapeutika, alternative Therapieformen, Diäten, Nahrungsergänzungsmittel), Allergenvermeidung (Hausstaub und Haustiere), ein generisches und ein krankheitspezifisches Lebensqualitätsmeßinstrument sowie ein Fragebogen zum Coping. Zu Studienbeginn war der SCORAD-Index in beiden Studiengruppen ähnlich hoch (Interventionsgruppe: 44, SD 17), Kontrollgruppe: 42, SD 15). Das durchschnittliche Alter der Kinder der Interventionsgruppe (Kontrollgruppe) war 2,7 Jahre (3,4 Jahre) und die durchschnittliche Krankheitsdauer betrug in der Interventionsgruppe (Kontrollgruppe) 2,1 (2,4) Jahre. Es gab keine Unterschiede bezüglich der soziographischen Merkmale. Die Wirksamkeit der Elternschulung und Kosten wurde bei den gleichen Studienteilnehmern erhoben. Ein Kosteneffektivitätskoeffizient wurde nicht berechnet.

In der Kostenanalyse wurden Arzneimittelkosten und Arztbesuche berücksichtigt. Die Studienteilnehmer wurden hinsichtlich der Inanspruchnahme innerhalb der sechs Monate zu Studienbeginn und nach zwölf Monaten befragt. Die Kosten der Intervention wurden von den Autoren nicht ermittelt. Die Arzneimittelkosten wurden nicht nach einzelnen Wirkstoffgruppen dargestellt. Der quantitative Ressourcenverbrauch und die Preise wurden nicht separat dargestellt. Unklar blieben Quelle und

Basisjahr der Preise. Die indirekten Kosten wurden nicht in die Analyse eingeschlossen und die Währung wurde nicht angegeben. Eine statistische Analyse erfolgte lediglich rudimentär und eine Sensitivitätsanalyse der quantitativen Ressourcenverbräuche sowie der Preise fehlten.

Ergebnisse

Nach zwölf Monaten war in beiden Studiengruppen der SCORAD-Wert nicht-signifikant gesunken; um 20 (16) Punkte in der Interventionsgruppe (Kontrollgruppe). Die Anwendung von Basistherapeutika war nach zwölf Monaten in der Interventions- mit 82 % signifikant höher als in der Kontrollgruppe mit 67 % ($p = 0,041$). Der Gebrauch von Antiseptika stieg in der Interventions- von 10 % auf 19 % und fiel in der Kontrollgruppe von 19 % auf 7 %. Der Gebrauch von topischen Kortikosteroiden stieg in der Interventions- von 35 % auf 65 % und in der Kontrollgruppe von 33 % auf 38 %. Die Inanspruchnahme von alternativen Behandlungsmethoden sank in der Interventions- von 56 % auf 26 % und in der Kontrollgruppe von 64 % auf 51 %. Das Ernährungsverhalten änderte sich in den beiden Gruppen nur wenig, jedoch waren nach zwölf Monaten nur noch 7 % in der Interventionsgruppe, die eine Diät ohne geprüfte Nahrungsmittelallergie einhielt, wohingegen der Anteil in der Kontrollgruppe noch 33 % betrug. Nach zwölf Monaten hatten in der Interventions- 22 % der Familien Haustiere abgeschafft versus 8 % in der Kontrollgruppe.

Die halbjährlichen Behandlungskosten sanken von 269 EURO zu Beginn auf 177 EURO nach zwölf Monaten. In der Interventionsgruppe konnte mit 119 EURO eine höhere Kostenreduzierung erreicht werden als in der Kontrollgruppe mit 65 ($p = 0,043$).

Kommentar

Die Auswahl der Vergleichsoption wurde von den Autoren nicht begründet; diese stellt aber offensichtlich gängige Praxis dar. Die Wirksamkeitsanalyse basierte auf einem RCT. Das Studiendesign ist im Ansatz der Studienfrage angemessen. Inwieweit die Studienteilnehmer der Zielpopulation entsprachen, wurde von den Autoren nicht erörtert. Die Interventions- und Kontrollgruppe waren zu Beginn hinsichtlich der Krankheits- und soziographischen Merkmale vergleichbar. Obwohl die Autoren ein RCT durchführten, wurden offensichtlich nur jene Studienteilnehmer ausgewertet, die die Behandlung vollständig beendeten. Nicht alle aus der gewählten Studienperspektive relevanten Kosten wurden in die Analyse einbezogen; insbesondere fehlte die Auswertung der Kosten der Intervention. Dadurch wird der ökonomische Nutzen der Intervention wahrscheinlich überschätzt. Die quantitativen Ressourcenverbräuche und Preise wurden nicht getrennt dargestellt und angemessene statistische Analysen fehlten.

Die Autoren verglichen ihre Ergebnisse nicht mit denen anderer Publikationen. Die Übertragbarkeit auf andere Settings wurde nicht erörtert. Auch wurden insbesondere die ökonomischen Ergebnisse selektiv dargestellt. Zudem wurden Einschränkungen der ökonomischen Ergebnisinterpretation von den Autoren nicht diskutiert.

Interessenkonflikt

Die Studie wurde durch öffentliche Mittel des Bundesministeriums für Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technology finanziert (Nr. 01EG9523).

8.2.2.16 Su³³¹

Su³³¹

Atopic eczema: its impact on the family and financial cost.

Fragestellung und Methodik

Ziel der Studie war die Bewertung der Auswirkungen des atopischen Ekzems auf Familien und die Bewertung der finanziellen Last der Versorgung von Kindern mit atopischen Ekzem unterschiedlicher Schweregrade. Als Studienperspektive wurde die der betroffenen Eltern eingenommen.

Zwischen März und August 1995 wurden 48 Kinder im Alter zwischen vier Monaten und 15 Jahren (Durchschnitt: 4,5 Jahre) mit atopischen Ekzem in der dermatologischen Station eines Krankenhauses in Australien rekrutiert. Inwieweit die Studienteilnehmer der Zielpopulation entsprachen, wurde von den Autoren nicht erörtert. Der Krankheitsschweregrad der 30 Jungen und 18 Mädchen wurden mit Hilfe des Systems von Rajka und Langeland klassifiziert. Die Autoren machten keine Angaben darüber, ob vorab die notwendige Stichprobengröße bestimmt wurde, wie die Stichprobenbildung stattfand, ob Ein- und Ausschlusskriterien angewandt wurden und wie viele Patienten bzw. Eltern eine Teilnahme ablehnten bzw. ausgeschlossen wurden.

Als übergreifendes Instrument für chronische Krankheiten wurde der Impact on Family Score eingesetzt. Die Skalenwerte reichen von 1 bis 4, wobei höhere Werte eine stärkere Beeinträchtigung darstellen. Als Kontrollgruppe wurden 46 Kinder mit insulinabhängiger Diabetes rekrutiert. Direkte Kosten wurden in Form von Arzneimittelkosten, Anzahl Arztbesuche, zusätzliche Kleidung, Diäten und Krankenhausaufenthalte jeweils in den vergangenen zwölf Monaten mit Hilfe eines Elternfragebogens erfasst, als indirekte Kosten wurden Arbeitsunfähigkeitstage, Effekte auf die Berufstätigkeit der Eltern sowie durchschnittlicher täglicher Pflegeaufwand erfasst. Fahrkosten wurden nicht berücksichtigt. Eine Rationale für die Berücksichtigung indirekter Kosten wurde von den Autoren nicht gegeben. Die Arztkontakte wurden mit dem australischen Medical Benefits Schedule Book bewertet, indem jeweils die Mindestgebühren zugrunde gelegt wurden. Die Bewertung der Arbeitszeitverluste fand mit den Angaben der Eltern über ihre Einkommensverhältnissen (unter 10000 AUD, 10000 bis 20000 AUD, 20000 bis 30000 AUD, über 30000 AUD jährliches Einkommen) statt, wobei jeweils die nächst niedrigere Einkommensklasse angenommen wurde. Eine statistische oder Sensitivitätsanalyse der Kosten wurde nicht durchgeführt. Ein Kosteneffektivitätsquotient wurde von den Autoren nicht ermittelt.

Ergebnisse

Von den Studienteilnehmern litten 18 an leichtem atopischem Ekzem, 20 waren mittelschwer und zehn waren schwer betroffen. Der Family Impact Score zeigte, dass mittelschwere und schwere atopische Ekzeme einen signifikant stärkeren Einfluss auf Familien haben als Diabetes. Ein Unterschied zwischen leichtem atopischen Ekzem und Diabetes konnte im Family Impact Score nicht festgestellt werden.

Die privat gezahlten finanziellen Aufwendungen für atopisches Ekzem (direkte als auch indirekte) korrelierten positiv mit dem Krankheitsschweregrad (siehe Tabelle 35: Private finanzielle Aufwendungen betroffener Eltern (in australischen Dollars)).

Tabelle 35: Private finanzielle Aufwendungen betroffener Eltern (in australischen Dollars).

Krankheitsschweregrad	Leicht	Mittelschwer	Schwer
Direkte Kosten	330	818	1255
- Arzneimittel	200	346	469
- Kleidung	22	155	142
- Diäten	0	81	360
- Naturmedizin	25	15	107
- Sonstige Kosten	65	192	147
- Ärztliche Konsultationen	17	29	30
Indirekte Kosten	150	894	1290
Gesamte Kosten	480	1712	2545

Kommentar

Die Analyse basierte auf einer Querschnittsstudie einer einzelnen dermatologischen Krankenhausabteilung, die der Studienfrage nicht angemessen war. Die Stichprobe entsprach nicht der Zielpopulation, da Patienten mit höheren Krankheitsschweregraden zahlenmäßig überpräsentiert waren. Bis auf die Fahrtkosten enthielt die Analyse alle für die Studienperspektive relevanten Kosten. Die quantitative Struktur der Kosten und Preise wurde nicht getrennt dargestellt. Weder eine statistische Analyse der Inanspruchnahme und Preise noch eine Sensitivitätsanalyse wurde von den Autoren durchgeführt.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Settings wurde von den Autoren nicht erörtert. Auch Einschränkungen der Interpretation der Studienergebnisse werden nicht diskutiert.

Interessenkonflikt

Die Autoren machten keine Angaben über mögliche Interessenkonflikte.

8.2.2.17 Szucs³³³

Szucs³³³

Sozioökonomische Aspekte der Neurodermitis in Deutschland.

Fragestellung und Methodik

Der Autor schätzte die Krankheitskosten der Neurodermitis für Deutschland aus gesamtgesellschaftlicher Perspektive in einem „Top-down“-Ansatz. Eingeschlossen wurden primär- und fachärztliche Konsultationen, medikamentöse Therapie, Behandlung von Nebenwirkungen, stationäre

Behandlung, Rehabilitation, Berufsförderung, Arbeitsunfähigkeitstage und Frühberentung. Der Autor machte keine Angaben darüber, ob eine systematische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Zur Bewertung der Datenunsicherheit nahm der Autor in einigen Kostenkategorien eine Maximalschätzung vor.

Ergebnisse

Die Krankheitskostenschätzung ist Tabelle 36: Jährliche Krankheitskosten Neurodermitis in Deutschland bei 3 Millionen Betroffenen (konservative Schätzung). zu entnehmen. Die Schätzung der primär- und fachärztlichen Konsultationen basierte auf der Publikation Hohmann et al.¹⁶² Die Anzahl der Verordnungen und die durchschnittlichen Kosten je Verordnung sind der Diagnosewertstatistik der IMS-Daten¹⁶⁷ entnommen. Die Schätzung der Behandlungskosten der Nebenwirkungen basierte auf der Annahme, dass 4,4 % der mit topischen Kortikosteroiden Behandelten Nebenwirkungen erfahren. Zur Schätzung der Kosten der stationären Behandlung, rechnete der Autor die Daten aus der Krankenhausstatistik für die alten Bundesländer hoch und multiplizierte diese mit einem durchschnittlichen Pflegesatz. Zusätzlich wurde eine zusätzliche Hospitalisierung eines Elternteils bei 20 % der Aufenthalte angenommen. Die Kosten der Rehabilitation wurden auf Basis der Aufwendungen der Rehabilitationsträger und der Annahme, dass ein geschätzter Anteil von 6 % Neurodermitiker im ICD-Code 690 bis 698, sonstige entzündliche Erkrankungen der Haut' enthalten ist. Eine ähnliche Vorgehensweise wurde zur Schätzung der Kosten berufsfördernder Maßnahmen und zur Schätzung der Kosten der Frühberentung gewählt. Die Anzahl krankheitsbedingter Arbeitsunfähigkeitstage wurde der AOK-Statistik (AOK = Allgemeine Ortskrankenkasse) entnommen und auf Deutschland hochgerechnet. Die Basisjahre der einzelnen Kostenkategorien weichen voneinander ab. Der Autor passte jedoch die Werte nicht an die Preisentwicklung an. In der Maximalschätzung reagierten die Krankheitskosten lediglich sensitiv auf die Kosten der medikamentösen Therapie.

Tabelle 36: Jährliche Krankheitskosten Neurodermitis in Deutschland bei 3 Millionen Betroffenen (konservative Schätzung).

Leistung	Verbrauch / Inanspruchnahme	Preis je Einheit	Basisjahr	Krankheitskosten in Mio. EURO*)
Ambulante Konsultationen	Ø 9 pro Patient / Jahr	36,81 EURO		994,0
Medikamentöse Therapie	5,645 Mio. Verordnungen jährlich	Ø 6,44 EURO je Verordnung	1994	27,0
Behandlung der Nebenwirkungen	4,4 % aller mit Kortikoiden Behandelten			0,8
Stationäre Behandlung	52500 Krankenhaustage (+ 10500 Krankenhaustage Elternaufnahme)	186,62 EURO je Tag (40,90 EURO je Tag Elternaufnahme)	1989	12,3
Rehabilitation	6 % Anteil Neurodermitiker an ICD entzündliche Erkrankungen der Haut			0,6
Berufsförderung	6 % Anteil Neurodermitiker an Hauterkrankungen		1992	0,1
Arbeitsunfähigkeitstage	364000 AU-Tage	135,29 EURO je Tag und Beschäftigten	1991	49,2
Frühberentung	209 verlorene Arbeitsjahre	2505 EURO Beitragsverlust Rentenversicherung pro Arbeitsjahr	1990	1,8
Summe				1086,1

AU = Arbeitsunfähigkeit. ICD = International Statistical Classification of Diseases.

*) Anmerkung: Alle DM-Werte wurden mit dem Kurs 1 EURO = 1,95583 DM umgerechnet.

Kommentar

Alle relevanten Kosten und Kostenkategorien waren in der Krankheitskostenschätzung eingeschlossen. Eine statistische Analyse der Quantitäten und Preise wurde nicht durchgeführt. Eine Sensitivitätsanalyse wurde ansatzweise durchgeführt, indem der Autor eine konservative und eine Maximalschätzung vornahm.

Einen Vergleich der Ergebnisse mit denen aus anderen Publikationen nahm der Autor nicht vor. Einschränkungen der Interpretation der Ergebnisse wurden ebenfalls nicht diskutiert.

Interessenkonflikt

Die Autoren machten keine Angaben über mögliche Interessenkonflikte.

8.2.2.18 Verboom³⁴⁸**Verboom et al.³⁴⁸****The cost of atopic dermatitis in the Netherlands: an international comparison.****Fragestellung und Methodik**

Die Autoren analysierten retrospektiv die Behandlungskosten vorwiegend leichter Neurodermitis in einem „Bottom-up“-Ansatz mit Hilfe von Sekundärdaten aus der Perspektive niederländischer Kostenträger. Die Daten sind der Integrated Primary Care Information (IPCI) entnommen. IPCI startete 1992 mit Ärzten, die die gleiche Software für die Verwaltung ihrer Patientenakten anwendeten. 2001 waren im Panel 150 niederländische Ärzte in 80 Praxen und 485000 Patienten mit einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 4,4 Jahren vertreten.

In die Studie wurden alle Patienten eingeschlossen, die am 01. Januar 1999 mindestens zwölf Monate im Panel registriert waren und eine Diagnose Neurodermitis S87 gemäß International Classification of Primary Care (ICPC) 2000 hatten. Alle Diagnosen wurden entweder als bestehende (Prävalenz) bzw. neue Fälle (Inzidenz) interpretiert. Daten über die Krankheitsdauer konnten nicht generiert werden.

Die Leistungsanspruchnahme umfasste Neurodermitis-bedingte Hausarztbesuche, Überweisungen an Dermatologen oder Kliniken, Allergietests sowie Verordnungen. Die Hausarztkontakte wurden mit Ist-Kosten bewertet, getrennt nach Praxisbesuchen, telefonischen Beratungen sowie Hausbesuchen. Allergietests wurden mit Gebühren bewertet, die den Ist-Kosten entsprachen. Die Kosten der Überweisungen zu Dermatologen sowie Klinikbehandlungen wurden anhand einer separaten retrospektiven Analyse mit 136 Patientenakten einer einzelnen Klinik geschätzt. Weitere Angaben über diese Schätzung fehlten. Die Arzneimittelpreise waren der nationalen Erstattungsliste 1999 entnommen, wozu eine Apothekenabgabegebühr addiert wurde. Es ist unklar, mit welchem Wechselkurs die Landeswährung in USD umgerechnet wurde.

Ergebnisse

1998 fand sich eine Prävalenz Neurodermitis von 2,7 % bzw. 3,4 % für männliche bzw. weibliche Patienten. Die jährliche Inzidenz 1997 bis 1999 und Prävalenz war am höchsten bei Kindern unter sechs Jahre alt (3,1 % und 11,3 %). Als Primärtherapie erhielten 86 % der Patienten schwach und mittelschwach wirkende Kortikosteroide. Das Patientenalter und Wirkstärke der verordneten Kortikosteroide waren signifikant positiv korreliert. Die Mehrzahl der Patienten suchte den Hausarzt nur einmal innerhalb von elf Monaten auf. Bei 7,2 % der Patienten wurde ein Labortest vorgenommen und 7,8 % der Patienten wurden zu einem Spezialisten überwiesen. 1999 betrug die durchschnittlichen gesamten Behandlungskosten pro Patient 71 USD, davon entfielen 32 USD auf Arztkontakte, 21 USD auf Arzneimittelverordnungen, 2 USD auf Labortests und 17 USD auf Überweisungen an Spezialisten.

Kommentar

Für ein retrospektives Studiendesign ist die Analyse der Studienfrage angemessen ausgeführt. Eine Selektion der Patienten, z. B. eine geographische, lässt sich nicht völlig ausschließen. Zuverlässiger ließen sich die Daten nur durch eine prospektive Kohortenstudie erheben. Ob die Studienpopulation der Zielpopulation der Neurodermitispatienten entsprach, wurde von den Autoren nicht erörtert. Alle entsprechend der Studienperspektive relevanten Kosten wurden in die Studie eingeschlossen. Eine statistische Analyse der Inanspruchnahme von Leistungen wurde durchgeführt. Die Autoren verglichen ihre Ergebnisse mit denen anderer Autoren.

Interessenkonflikt

Die Autoren machten keine Angaben über mögliche Interessenkonflikte.

9 Literaturverzeichnis

1. 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. In: *PharmacoEconomics* 2005; 23(6): 543-566.
2. Abramovits W, Boguniewicz M, Prendergast MM, Tokar M, Tong KB. Comparisons of efficacy and cost-effectiveness of topical immunomodulators in the management of atopic dermatitis. In: *Journal of Drug Assessment* 2003; 6(1): 13-26.
3. Agostoni C, Fiocchi A, Grandi F, Torcoletti M, Giovannini M, Riva E. Infants affected by atopic dermatitis show an impairment of growth at 12 months of life. In: *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1999; 28(5): 586.
4. Ainley-Walker PF, Patel L, David TJ. Simultaneous side-to-side comparisons help determine the most suitable topical treatment for patients with atopic dermatitis. In: *Medical & surgical dermatology* 1999; 6(2): 87 (Kurzzusammenfassung).
5. Allam JP, Bieber T. A review of recent journal highlights focusing on atopic dermatitis. In: *Clinical and experimental dermatology* 2003; 28(5): 577-578.
6. 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. In: *Archives of Disease in Childhood* 2003; 88(11): 969-973.
7. Alles R, Parikh A, Hawk L, Darby Y, Romero JN, Scadding G. The prevalence of atopic disorders in children with chronic otitis media with effusion. In: *European Society of Pediatric Allergy and Immunology* 2001; 12(2): 102-106.
8. Anderson C, Lis-Balchin M, Kirk-Smith M. Evaluation of massage with essential oils on childhood atopic eczema. In: *Phytotherapy research* 2000; 14(6): 452-456.
9. 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. In: *The Journal of dermatological treatment* 1999; 10(3): 165-169.
10. Arden KD, Ram FS. Dietary salt reduction or exclusion for allergic asthma. In: *The Cochrane database of systematic reviews (electronic resource)* 2001; (4): CD000436.
11. Arikian SR, Einarson TR, Doyle JJ. Atopic Dermatitis. Economic Evaluation of Treatments for Eczema and Atopic Dermatitis. In: Rajagopalan R, Sheretz EF, Anderson RT (Hrsg.). *Care Management of Skin Diseases. Life Quality and Economic Impact*. New York, Basel, Hong Kong 1998: 317-340.
12. Arkwright PD, David TJ. Intradermal administration of a killed *Mycobacterium vaccae* suspension (SRL 172) is associated with improvement in atopic dermatitis in children with moderate-to-severe disease. In: *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2001; 107(3): 531-534.
13. Arkwright PD, David TJ. Effect of *Mycobacterium vaccae* on atopic dermatitis in children of different ages. In: *British Journal of Dermatology* 2003; 149(5): 1029-1034.
14. Armstrong NC, Ernst E. The treatment of eczema with Chinese herbs: a systematic review of randomized clinical trials. In: *British journal of clinical pharmacology* 1999; 48(2): 262-264.
15. Arndt KA, Clark RAF. Principles of topical therapy. In: Fitzpatrick TB et al. (Hrsg.). *Dermatology in general medicine*. 2. Auflage, New York 1979: 1753-1758.
16. Ashcroft DM, Po AL. Herbal remedies: issues in licensing and economic evaluation. In: *PharmacoEconomics* 1999; 16(4): 321-328.
17. Augustin M, Rychlik R, Zschocke I. Gutachten zu Nutzen und Wirtschaftlichkeit von Decoderm Tri®. 2002 (unveröffentlicht).
18. Augustin M, Rychlik R, Zschocke I. Gutachten zu Nutzen und Wirtschaftlichkeit von Optiderm® / Optiderm F®. 2002 (unveröffentlicht).
19. Augustin M, Zschocke I. Gutachten zu Nutzen und Wirtschaftlichkeit von Balneum Hermal® flüssiger Badezusatz. 2002 (unveröffentlicht).
20. Balkrishnan R, Housman TS, Carroll C, Feldman SR, Fleischer AB. Disease severity and associated family impact in childhood atopic dermatitis. In: *Archives of Disease in Childhood* 2003; 88(5): 423-427.

21. Balkrishnan R, Manuel J, Clarke J, Carroll CL, Housman TS, Fleischer Jr. AB. Effects of an episode of specialist care on the impact of childhood atopic dermatitis on the child's family. In: *Journal of Pediatric Health Care* 2003; 17(4): 184-189.
22. Barbaud A, Trechot P, Granel F, Lonchamp P, Faure G, Schmutz JL, Bene MC. A baboon syndrome induced by intravenous human immunoglobulins: Report of a case and immunological analysis. In: *Dermatology* 1999; 199(3): 258-260.
23. Barbier N, Paul C, Luger T, Allen R, De P, Papp K, Eichenfield LF, Cherill R, Hanifin J. Validation of the Eczema Area and Severity Index for atopic dermatitis in a cohort of 1550 patients from the pimecrolimus cream 1% randomized controlled clinical trials programme. In: *British Journal of Dermatology* 2004; 150(1): 96-102.
24. Benez A, Fierlbeck G. Successful long-term treatment of severe atopic dermatitis with mycophenolate mofetil. In: *British Journal of Dermatology* 2001; 144(3): 638-639.
25. Bergmann RL, Diepgen TL, Kuss O, Bergmann KE, Kujat J, Dudenhausen JW, Wahn U. Breastfeeding duration is a risk factor for atopic eczema. In: *Clinical & Experimental Allergy* 2002; 32(2): 205-209.
26. Bergmann RL, Edenharter G, Bergmann KE, Lau S, Wahn U. Socioeconomic status is a risk factor for allergy in parents but not in their children. In: *Clinical & Experimental Allergy* 2000; 30(12): 1740-1745.
27. Bernard LA, Bergman JN, Eichenfield LF. Pimecrolimus 1% cream (Elidel) for atopic dermatitis. In: *Skin therapy letter* 2002; 7(4): 1-3.
28. 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. In: *British Medical Journal* 2003; 326(7403): 1367-1370.
29. Berth-Jones J, Damstra RJ, Golsch S, Livden JK, Van HO, 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. In: *British Medical Journal* 2003; 326(7403): 1367.
30. 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. In: *British Journal of Dermatology* 2002; 147(2): 324-330.
31. Bhushan M, Beck MH. An audit to identify the optimum referral rate to a contact dermatitis investigation unit. In: *British Journal of Dermatology* 1999; 141(3): 570-572.
32. Bielory L, Kanuga M. Complementary and alternative interventions in atopic dermatitis. In: *Immunology and Allergy Clinics of North America* 2002; 22S(1): 153-173.
33. Bigby M. A thorough systematic review of treatments for atopic eczema. In: *Archives of Dermatology* 2001; 137(12): 1635-1636.
34. Billich A, Aschauer H, Aszodi A, Stuetz A. Percutaneous absorption of drugs used in atopic eczema: pimecrolimus permeates less through skin than corticosteroids and tacrolimus. In: *International Journal of Pharmaceutics* 2004; 269(1): 29-35.
35. Bircher AJ, Hauri U, Niederer M, Hohl C, Surber C. Stealth triamcinolone acetonide in a phytocosmetic cream [6]. In: *British Journal of Dermatology* 2002; 146(3): 531-532.
36. Biro K, Taçi D, Ochsendorf FR, Kaufmann R, Boehncke WH. Efficacy of dexpanthenol in skin protection against irritation: A double-blind, placebo-controlled study. In: *Contact Dermatitis* 2003; 49(2): 80-84.
37. 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. In: *British Journal of Dermatology* 1995; 133(4): 592-597.
38. BMJ Publishing Group Ltd and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. 2005 URL: <http://www.bnf.org/bnf> (24.10.2005).
39. 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. In: *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1998; 102 (4 Pt 1): 637-644.

40. Boguniewicz M, Sampson H, Leung SB, Harbeck R, Leung DYM. Effects of cefuroxime axetil on *Staphylococcus aureus* colonization and superantigen production in atopic dermatitis. In: *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2001; 108(4): 651-652.
41. Bos J, Harper J, Reitamo S, Rustin M. Tacrolimus ointment twice a day is more effective than once daily application or standard corticosteroid therapy in children with atopic dermatitis. 11th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology 2002 (Konferenzbeitrag).
42. Boucher M. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis. In: *Issues in emerging health technologies* 2001; (19): 1-4.
43. Brazzelli V, Prestinari F, Chiesa MG, Borroni RG, Ardigò M, Borroni G. Sequential treatment of severe atopic dermatitis with cyclosporin a and low-dose narrow-band UVB phototherapy. In: *Dermatology* 2002; 204(3): 252-254.
44. Brehler RBS, Luger TA. Atopic dermatitis: The role of *Pityrosporum ovale*. In: *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2001; 15(1): 5-6.
45. Breuer K, Kapp A, Werfel T. Der Einfluß infektiöser Mikroorganismen auf den Verlauf der atopischen Dermatitis. In: *Allergologie* 2002; 25: 256-263.
46. Breuer K, Kapp A, Werfel T. Bacterial infections and atopic dermatitis. In: *Allergy* 2001; 56(11): 1034-1041.
47. Brown CW, Hawkins L. Allergy prevalence and causal factors in the domestic environment: results of a random population survey in the United Kingdom. In: *Annals of allergy, asthma, & immunology* 1999; 83(3): 240-244.
48. Buckley DA, Baldwin P, Rogers S. Azathioprine (Imuran) shows less short-term toxicity and a better cost:benefit ratio than cyclosporin in the treatment of severe adult atopic eczema. In: *Medical & surgical dermatology* 1999; 6(2): 87 (Kurzzusammenfassung).
49. Bundesministerium für Gesundheit (Hrsg.). Das Glossar zur Gesundheitsreform. 2006 http://www.das-glossar-zur-gesundheitsreform.de/glossar/aut-idem_regelung.html?GO=AdWords (05.07.2006).
50. Burfield T. Safety of essential oils. In: *International journal of aromatherapy* 2000; 10(1-2): 16-29.
51. Burkhart CN, Burkhart CG. Pilot study of patient satisfaction with nonfluorinated topical steroids compared with a topical immunomodulator in atopiform dermatitis. In: *International Journal of Dermatology* 2004; 43(3): 215-219.
52. Caesar W. Johanniskrautextrakt-Creme wirksam bei subakuter Neurodermitis. In: *Deutsche Apotheker Zeitung* 2003; 143(32): 44-45.
53. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA). Pimecrolimus. 53 2004.
54. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA). Tacrolimus Ointment for the Treatment of Atopic Dermatitis. 19 2001.
55. Capella GL, Frigerio E, Altomare G. A randomized trial of leukotriene receptor antagonist montelukast in moderate-to-severe atopic dermatitis of adults. In: *European Journal of Dermatology* 2001; 11(3): 209-213.
56. Carroll C, Balkrishnan R, Feldman SR, Fleischer AB, Jr., Manuel JC. The Burden of Atopic Dermatitis: Impact on the Patient, Family and Society. In: *Pediatric Dermatology* 2005; 22(3): 192-199.
57. Cato A, Swinehart JM, Griffin EI, Sutton L, Kaplan AS. Azone® enhances clinical effectiveness of an optimized formulation of triamcinolone acetonide in atopic dermatitis. In: *International Journal of Dermatology* 2001; 40(3): 232-236.
58. Chang TT, Stevens SR. Atopic dermatitis: the role of recombinant interferon-gamma therapy. In: *American Journal of Clinical Dermatology* 2002; 3(3): 175-183.
59. Charman C. Clinical evidence: atopic eczema. In: *British Medical Journal* 1999; 318(7198): 1600-1604.
60. Cheer SM, Plosker GL. Tacrolimus ointment. A review of its therapeutic potential as a topical therapy in atopic dermatitis. In: *American Journal of Clinical Dermatology* 2001; 2(6): 389-406.
61. 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. In: *British Journal of Dermatology* 2002; 146(3): 432-439.

62. Chu T, McFadden J, Poyner T, Hobbs R, Rycroft J, Buchan J. Audit of new referrals to the Hammersmith Hospital for atopic dermatitis over a two-month period. In: Round Table Series - Royal Society of Medicine 1999; 61: 7-14.
63. Chunharas A, Wananukul S, Wisuthsarewong W, Viravan S. Therapeutic efficacy and safety of loratadine syrup in childhood atopic dermatitis treated with mometasone furoate 0.1 per cent cream. In: Journal of the Medical Association of Thailand 2002; 85(4): 482-487.
64. 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. In: British Journal of Dermatology 2003; 149(3): 582-589.
65. Crane J. Asthma and allergic diseases: Is there a downside to cleanliness and can we exploit it? In: European Journal of Clinical Nutrition 2002; 56(Supplement): S39-S43.
66. Croner S, Kjellman NI, Eriksson B, Roth A. IgE screening in 1701 newborn infants and the development of atopic disease during infancy. In: Archives of Disease in Childhood 1982; 57(5): 364-368.
67. Curtiss FR. Prevalence and costs of atopic dermatitis. In: Journal of Managed Care Pharmacy 2002; 8(5): 404.
68. Custovic A, Simpson BM, Simpson A, Kissen P, Woodcock A. Effect of environmental manipulation in pregnancy and early life on respiratory symptoms and atopy during first year of life: A randomised trial. In: Lancet 2001; 358(9277): 188-193.
69. 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. In: Journal of the American Academy of Dermatology 2000; 42(Apr): 653-659.
70. Dawe RS. Ultraviolet A1 phototherapy. In: British Journal of Dermatology 2003; 148(4): 626-637.
71. de Kort WJ, van Weelden H. Bath psoralen-ultraviolet A therapy in atopic eczema. In: Journal of European Academy of Dermatology and Venerology 2000; 14(3): 172-174.
72. Diepgen T. Die atopische Hautdiathese. Stuttgart 1991.
73. 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. In: Pediatric allergy and immunology 2002; 13(4): 278-286.
74. Diepgen TL, Fartasch M, Ring J, Scheewe S, Staab D, Szczechanski R, Werfel T, Wahn U, Gieler U. Neurodermitisschulung. Konzept und aktueller Stand der German Randomized Intervention multizentre Study. In: Der Hautarzt 2003; 54(10): 946-951.
75. Dittmar HC, Pflieger D, Schöpf E, Simon JC. UVA1-Phototherapie. Pilotstudie zur Dosisfindung bei der bei akut exazerbierten atopischen Dermatitis. In: Der Hautarzt 2001; 52(5): 423-427.
76. Doyle D, Barbeau M. Cost Effectiveness of Elidel in the Management of Patients with Atopic Dermatitis in Canada. In: Journal of Cutaneous Medicine and Surgery 2004; 8(6): 405-410.
77. 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. In: Journal of the American Academy of Dermatology 2001; 44(1): S65-S72.
78. Dunstan JA, Mori TA, Barden A, Beilin LJ, Taylor AL, Holt PG, Prescott SL. Fish oil supplementation in pregnancy modifies neonatal allergen-specific immune responses and clinical outcomes in infants at high risk of atopy: A randomized, controlled trial. In: Journal of Allergy and Clinical Immunology 2003; 112(6): 1178-1184.
79. Eedy DJ. What's new in atopic dermatitis? In: British Journal of Dermatology 2001; 145(3): 380-384.
80. Ehlers A, Stangier U, Gieler U. Treatment of atopic dermatitis: a comparison of psychological and dermatological approaches to relapse prevention. In: Journal of Consulting and Clinical Psychology 1995; 63(4): 624-635.
81. Eichenfield LF, Beck L. Elidel (pimecrolimus) cream 1%: a nonsteroidal topical agent for the treatment of atopic dermatitis. In: Journal of Allergy and Clinical Immunology 2003; 111(5): 1153-1168.

82. 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. In: *Journal of the European Academy of Dermatology* 2002; 46(4): 495-504.
83. 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. In: *PharmacoEconomics* 2003; 21(12): 875-883.
84. Ellis CN, Drake LA, Prendergast MM, Abramovits W, Tong KB, et al. Cost of atopic dermatitis and eczema in the United States. In: *Journal of the American Academy of Dermatology* 2002; 46(3): 361-370.
85. 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. In: *Journal of the American Academy of Dermatology* 2003; 48(4): 553-563.
86. Ellis CN, Prendergast MM, Tokar M, Tong K. Quantifying costs associated with atopic dermatitis. In: *Journal of Managed Care Pharmacy* 2003; 9(3): 278-279.
87. Ellis CN, Reiter KL, Wheeler JR, Fendrick AM. Economic analysis in dermatology. In: *Journal of American Academy of Dermatology* 2002; 46(2): 271-283.
88. Emerson RM, Williams HC, Allen BR. What is the cost of atopic dermatitis in preschool children? In: *British Journal of Dermatology* 2001; 144(3): 514-522.
89. Epstein E. Is tacrolimus more cost-effective than high potency corticosteroids are in the treatment of atopic dermatitis? In: *Journal of American Academy of Dermatology* 2004; 51(4): 670-672.
90. Ernst E. Chinese herbal medicine not effective for eczema. In: *Focus on Alternative and Complementary Therapies* 2000; 5(1): 19-20.
91. Ernst E, Pittler MH, Stevinson C. Complementary/alternative medicine in dermatology: evidence-assessed efficacy of two diseases and two treatments. In: *American Journal of Clinical Dermatology* 2002; 3(5): 341-348.
92. Estelle F, Simons R. Prospective, long-term safety evaluation of the H1-receptor antagonist cetirizine in very young children with atopic dermatitis. In: *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1999; 104(2 1): 433-440.
93. Estelle F, Simons R. Prevention of acute urticaria in young children with atopic dermatitis. In: *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2001; 107(4): 703-706.
94. European Medicines Agency (EMA). Clinical requirements for locally applied, locally acting products, containing known constituents. Note for Guidance [EMA status as of November 1995]. 1995 <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/023995en.pdf> (30.06.2006).
95. European Medicines Agency (EMA). European Medicines Agency recommends cautious use of Protopic/Protopy and Elidel (Doc. Ref. EMA/98882/2006). 2006 URL: <http://www.emea.eu.int/pdfs/general/direct/pr/9888206en.pdf> (31.03.2006).
96. EUROpean Network on Health Economic Evaluation Databases. The EURONHEED Methodology. 2005 URL: <http://www.euronheed.org> (23.09.2005).
97. 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]. In: *Acta Dermato Venereologica* 2002; 82(4): 297-298.
98. Fennessy M, Coupland S, Popay J, Naysmith K. The epidemiology and experience of atopic eczema during childhood: a discussion paper on the implications of current knowledge for health care, public health policy and research. In: *Journal of Epidemiology and Community Health* 2000; 54(8): 581-589.
99. Finlay AY. Measurement of disease activity and outcome in atopic dermatitis. In: *British Journal of Dermatology* 1996; 135(4): 509-515.
100. Fitton F, Temple B, Acheson HW. The cost of prescribing in general practice. In: *Social Science & Medicine* 1985; 21(10): 1097-1105.
101. Fivenson D, Arnold RJ, Kaniecki DJ, Cohen JL, Frech F, Finlay AY. The effect of atopic dermatitis on total burden of illness and quality of life on adults and children in a large managed care organization. In: *Journal of Managed Care Pharmacy* 2002; 8(5): 333-342.

102. Fleischer J, 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. In: *Journal of the European Academy of Dermatology* 2002; 47(4): 562-570.
103. 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. In: *Dermatology* 2006; 212(1): 66-69.
104. Frenkel M, Hermoni D. Effects of homeopathic intervention on medication consumption in atopic and allergic disorders. In: *Alternative therapies in health and medicine* 2002; 8(1): 76-79.
105. Fricke U. Dermatika und Wundbehandlungsmittel. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.). *Arzneiverordnungs-Report 2004. Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare*. Berlin, Heidelberg, New York 2004: 485-538.
106. Fricke U. Dermatika und Wundbehandlungsmittel. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.). *Arzneiverordnungs-Report 2005. Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare*. Berlin, Heidelberg, New York 2005: 556-606.
107. 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. In: *Journal of the American Academy of Dermatology* 2002; 46(3): 387-393.
108. Fuchs M, Schliemann-Willers S, Heinemann C, Elsner P. Tacrolimus enhances irritation in a 5-day human irritancy in vivo model. In: *Contact Dermatitis* 2002; 46(5): 290-294.
109. 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. In: *International Journal of Dermatology* 1999; 38(5): 387-392.
110. 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. In: *British Journal of Dermatology* 2003; 148(1): 128-133.
111. 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. In: *British Journal of Dermatology* 2003; 148(1): 128-133.
112. Garside, R., Stein, K., Gastelnuovo, E., Pitt, M., Ashcroft, D., Dimmock, P., and Payne, L. The effectiveness and cost-effectiveness of Pimecrolimus and Tacrolimus for Atopic Eczema. 26-1-2004
113. Gauger A, Mempel M, Schekatz A, Schafer T, Ring J, Abeck D. Silver-coated textiles reduce *Staphylococcus aureus* colonization in patients with atopic eczema. In: *Dermatology* 2003; 207(1): 15-21.
114. Gehring W, Gloor M. Der Effekt von Dexpantenol bei experimentell geschädigter Haut. In: *Zeitschrift für Hautkrankheiten* 2001; 76(4): 212-218.
115. Ghoreschi K, Röcken M. Phototherapy of sclerosing skin diseases. In: *Dermatology* 2002; 205(2-3): 219-220.
116. Gianni LM, Sulli MM. Topical tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis. In: *Annals of Pharmacotherapy* 2001; 35(7-8): 943-946.
117. Gieler U, Hohmann M, Niemeier V, Kupfer J, Stangier U, Ehlers A. Cost evaluation in atopic eczema. In: *Journal of Dermatological Treatment* 1999; 10: S15-S20.
118. GlaxoSmithKline (GSK) (ed.). A four week multicentre, double blind study to compare safety and efficacy with OD and BD administration of fluticasone propionate 0.005 % ointment in the treatment of atopic eczema. Report 135L, Protocol No. GL/FLT/002. 1995.
119. Goustas P, Cork MJ, Higson D. Eumovate (clobetasone butyrate 0.05%) cream: a review of clinical efficacy and safety. In: *The Journal of dermatological treatment* 2003; 14(2): 71-85.
120. Graham-Brown RA, Grassberger M. Pimecrolimus: a review of pre-clinical and clinical data. In: *International Journal of Clinical Practice* 2003; 57(4): 319-327.
121. 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. In: *Acta Dermato Venereologica* 2001; 81(1): 22-27.
122. 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. In: *Acta Dermato-Venereologica* 2001; 81(1): 22-27.

123. Granlund H, Remitz A, Kyllönen H, Lauerma AI, Reitamo S. Treatment of lichenified atopic eczema with tacrolimus ointment [10]. In: *Acta Dermato Venereologica* 2001; 81(4): 314-315.
124. Grassberger M, Baumruker T, Enz A, Hiestand P, Hultsch T, Kalthoff F, Schuler W, Schulz M, Werner FJ, Winiski A, Wolff B, Zenke G. A novel anti-inflammatory drug, SDZ ASM 981, for the treatment of skin diseases: in vitro pharmacology. In: *British Journal of Dermatology* 1999; 141(2): 264-273.
125. 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. In: *Health Technology Assessment* 2004; 8: 1-134.
126. Green C, Colquitt JL, Kirby J, Davidson P, and 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. 2003
127. Griffiths CE. Ascomycin: an advance in the management of atopic dermatitis. In: *British Journal of Dermatology* 2001; 144(4): 679-681.
128. 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. In: *British Journal of Dermatology* 2002; 147(2): 299-307.
129. Groene D, Martus P, Heyer G. Doxepin affects acetylcholine induced cutaneous reactions in atopic eczema. In: *Experimental dermatology* 2001; 10(2): 110-117.
130. Grosshans E, Stalder JF, Bazex J, Escande JP, Pernin C, Poncet M, Clucas A. Efficacy and safety of efficort(TM) cream versus diprosone(TM) cream and advantan(TM) cream in the treatment of eczema. In: *Journal of Clinical Research* 2000; 3(93-100): 93-100.
131. Grüber C, Wendt M, Lau S, Kulig M, Wahn U, Werfel T, Niggemann B. Randomized, Placebo-Controlled Trial of *Lactobacillus rhamnosus* GG as Treatment of Mild to Moderate Atopic Dermatitis in Infancy (Kurzzusammenfassung). In: *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2006.
132. Grundmann-Kollmann M, Kaufmann R, Zollner TM. Treatment of atopic dermatitis with mycophenolate mofetil. In: *British Journal of Dermatology* 2001; 145(2): 351-352.
133. 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. In: *British Journal of Dermatology* 1999; 141(1): 175-176.
134. Grundmann-Kollmann M, Podda M, Ochsendorf F, Boehncke WH, Kaufmann R, Zollner TM. Mycophenolate mofetil is effective in the treatment of atopic dermatitis. In: *Archives of Dermatology* 2001; 137(7): 870-873.
135. Gupta AK, Chow M. Pimecrolimus: a review. In: *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2003; 17(5): 493-503.
136. 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. In: *British Journal of Dermatology* 2001; 145(1): 70-74.
137. Habib S, Morrissey S. Stress management for atopic dermatitis. In: *Behaviour Change* 1999; 16(4): 226-236.
138. 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. In: *Skin Pharmacology and Applied Skin Physiology* 2001; 14(1): 27-33.
139. Halken S, Hansen KS, Jacobsen HP, Estmann A, Faelling AE, Hansen LG, Kier SR, Lassen K, Lintrup M, Mortensen S, Ibsen KK, Osterballe O, Host A. Comparison of a partially hydrolyzed infant formula with two extensively hydrolyzed formulas for allergy prevention: a prospective, randomized study. In: *European Society of Pediatric Allergy and Immunology* 2000; 11(3): 149-161.
140. Hanifin J, Gupta AK, Rajagopalan R, Parker C. Intermittent dosing of fluticasone propionate cream for reducing the risk of relapse in atopic dermatitis patients. In: *British Journal of Dermatology* 2002; 147(3): 528-537.
141. Hanifin JM, Ling MR, Langley R, Breneman D, Rafal E. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients: part I, efficacy. In: *Journal of the American Academy of Dermatology* 2001; 44(1 Suppl): S28-S38.

142. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic Features of Atopic-Dermatitis. In: *Acta Dermato-Venereologica* 1980; 44-47.
143.) 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. In: *Experimental dermatology* 2001; 10(1): 11-18.
144. 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. In: *Annals of allergy* 1993; 70(2): 127-133.
145. Hansen ER, Buus S, Deleuran M, Andersen KE. Treatment of atopic dermatitis with mycophenolate mofetil. In: *British Journal of Dermatology* 2000; 143(6): 1324-1326.
146. Haque MM, Huda MN, Ali CM, Al Mamun S, Hassan T. Clobetasol propionate and clobetasone butyrate in the treatment of eczema - A double-blind comparison. In: *Bangladesh Journal of Dermatology, Venereology & Leprology* 2000; 17(1): 5-8.
147. Harari M, Shani J, Seidl V, Hristakieva E. Climatotherapy of atopic dermatitis at the Dead Sea: demographic evaluation and cost-effectiveness. In: *International Journal of Dermatology* 2000; 39(1): 59-69.
148. 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. In: *British Journal of Dermatology* 2001; 144(4): 781-787.
149. Harper JI, Ahmed I, Barclay G, Lacour M, Berth-Jones J, et a. Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy. In: *British Journal of Dermatology* 2000; 142(Jan): 52-58.
150. Hebert AA, Warken KA, Cherill R. Pimecrolimus cream 1%: a new development in nonsteroid topical treatment of inflammatory skin diseases. In: *Seminars in cutaneous medicine and surgery* 2001; 20(4): 260-267.
151. 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. In: *The Journal of dermatological treatment* 2000; 11(2): 91-96.
152. Heratizadeh A, Breuer K, Kapp A, Werfel T. Symptomatische Therapie der atopischen Dermatitis. In: *Der Hautarzt* 2003; 54(10): 937-945.
153. Herd RM. The financial impact on families of children with atopic dermatitis. In: *Archives of Dermatology* 2002; 138(6): 819-820.
154. Herd RM, Tidman MJ, Prescott RJ, Hunter JA. Prevalence of atopic eczema in the community: the Lothian Atopic Dermatitis study. In: *British Journal of Dermatology* 1996; 135(1): 18-19.
155. Herd RM, Tidman MJ, Prescott RJ, Hunter JA. The cost of atopic eczema. In: *British Journal of Dermatology* 1996; 135(1): 20-23.
156. Hindley D, Galloway G, Murray J, Gardener L. A randomised study of "wet wraps" versus conventional treatment for atopic eczema. In: *Archives of Disease in Childhood* 2006; 91(2): 164-168.
157. Hjalte K. Efficiency of neonatal screening of atopic allergy (in Swedish). Lund 1985.
158. Hjalte K, Croner S, Kjellman NI. Cost-effectiveness of neonatal IgE-screening for atopic allergy before 7 years of age. In: *Allergy* 1987; 42(2): 97-103.
159. Ho VC, Gupta A, Kaufmann R, Todd G, Vanaclocha F, Takaoka 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. In: *The Journal of Pediatrics* 2003; 142(2): 155-162.
160. Hoare C, Li W, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. In: *Health Technology Assessment* 2000; 4(37): 1-191.
161. Hoetzenecker W, Meingassner JG, Ecker R, Stingl G, Stuetz A, Elbe-Burger A. Corticosteroids but not pimecrolimus affect viability, maturation and immune function of murine epidermal Langerhans cells. In: *Journal of Investigative Dermatology* 2004; 122(3): 673-684.
162. Hohmann M, Gieler U. Behandlungskosten bei der Atopischen Dermatitis. In: Riedl-Seifert R (Hrsg.). *Expert Report zu Bufexamac*. München 1995: 69-80.
163. 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. In: *Allergy* 2001; 56(2): 152-158.

164. Hoybye S, Balk MS, De Cunha BF, Ottevanger V, Veien NK. Continuous and intermittent treatment of atopic dermatitis in adults with mometasone furoate versus hydrocortisone 17-butyrate. In: *Current therapeutic research, clinical and experimental* 2006; 50: 67-72.
165. Hrachovec J. Publication bias with cetirizine in atopic dermatitis: safe but ineffective? In: *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2002; 110(5): 818.
166. Ingordo V, D'Andria G, D'Andria C. Adult-onset atopic dermatitis in a patch test population. In: *Dermatology* 2003; 206(3): 197-203.
167. Institut für Medizinische Statistik (IMS) heute: IMS Health Deutschland. Verschreibungsindex für Pharmazeutika (VIP). 1994 URL: <http://www.imshealth.de>
168. Isolauri E. Probiotics: From anecdotes to clinical demonstration. In: *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2001; 108(6): 1062.
169. Isolauri E, Arvola T, Sutas Y, Moilanen E, Salminen S. Probiotics in the management of atopic eczema. In: *Clinical & Experimental Allergy* 2000; 30(11): 1604-1610.
170. Jackson PL. Peanut allergy: an increasing health risk for children. In: *Pediatric nursing* 2002; 28(5): 496-498.
171. 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. In: *Journal of the European Academy of Dermatology* 2000; 42(6): 1033-1040.
172. Jappe U, Petzoldt D, Wendt C. Surveillance for colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a dermatology outpatient clinic. In: *Journal of Investigative Dermatology* 2003; 121(1): 0416.
173. Jenner N, Campbell J, Marks R. Morbidity and cost of atopic eczema in Australia. In: *The Australasian journal of dermatology* 2004; 45(1): 16-22.
174. Johnston GA, Bilbao RM, Graham-Brown RA. The use of complementary medicine in children with atopic dermatitis in secondary care in Leicester. In: *British Journal of Dermatology* 2003; 149(3): 566-571.
175. Jolles S, Hughes J, Paul C, Dubertret L. Importance of trial design in studies using high-dose intravenous immunoglobulin (authors reply). In: *British Journal of Dermatology* 2003; 148(6): 1284-1286.
176. Joneja JMV, Carmona-Silva C. Outcome of a histamine-restricted diet based on chart audit. In: *Journal of Nutritional and Environmental Medicine* 2001; 11(4): 249-262.
177. Jouppi R. Studies of homeopathic treatments need to involve both homeopaths and allopaths [4]. In: *Canadian Veterinary Journal* 2002; 43(12): 910-911.
178. Kägi MK, Heyer G. Efficacy of basiliximab, a chimeric anti-interleukin-2 receptor monoclonal antibody, in a patient with severe chronic atopic dermatitis. In: *British Journal of Dermatology* 2001; 145(2): 350-351.
179. Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H. Prenatal and postnatal administration of *Lactobacillus GG* reduced the occurrence of atopic disease in offspring. In: *Evidence-Based Medicine* 2001; 6(6): 178.
180. Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: A randomised placebo-controlled trial. In: *Lancet* 2001; 357(9262): 1076-1079.
181. Kalliomäki M, Salminen S, Poussa T, Arvilommi H, Isolauri E. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. In: *Lancet* 2003; 361(9372): 1869-1871.
182. Kalthoff FS, Chung J, Musser P, Stuetz A. Pimecrolimus does not affect the differentiation, maturation and function of human monocyte-derived dendritic cells, in contrast to corticosteroids. In: *Clinical and Experimental Immunology* 2003; 133(3): 350-359.
183. Kalus U, Pruss A, Bystron J, Jurecka M, Smekalova A, Lichius JJ, Kiesewetter H. Effect of *Nigella sativa* (Black Seed) on Subjective Feeling in Patients with Allergic Diseases. In: *Phytotherapy research* 2003; 17(10): 1209-1214.
184. 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. In: *Journal of the American Academy of Dermatology* 2001; 44(1 Suppl): S58-S64.
185. Kang S, Paller A, Soter N, Satoi Y, Rico MJ, Hanifin JM. Safe treatment of head/neck AD with tacrolimus ointment. In: *The Journal of dermatological treatment* 2003; 14(2): 86-94.

186. Kankaanpää PE, Yang B, Kallio HP, Isolauri E, Salminen SJ. Influence of probiotic supplemented infant formula on composition of plasma lipids in atopic infants. In: *Journal Of Nutritional Biochemistry* 2002; 13(6): 364-369.
187. Kapp A, Allen BR, Reitamo S. Atopic dermatitis management with tacrolimus ointment (Protopic®). In: *The Journal of dermatological treatment* 2003; 14(Supplement): 5-16.
188. Kapp A, Papp K, Bingham A, Fölster-Holst R, Ortonne JP, Potter PC, Gulliver W, Paul C, Molloy S, Barbier N, Thurston M, De P. Long-term management of atopic dermatitis in infants with topical pimecrolimus, a nonsteroid anti-inflammatory drug. In: *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2002; 110(2): 277-284.
189. 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. In: *Allergy* 2006; 61(3): 375-381.
190. Kawashima M, Nakagawa H, Ohtsuki M, Tamaki K, Ishibashi Y. Tacrolimus concentrations in blood during topical treatment of atopic dermatitis. In: *Lancet* 1996; 348(9036): 1240-1241.
191. 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. In: *British Journal of Dermatology* 2003; 148(6): 1212-1221.
192. Kemp AS. Atopic eczema: its social and financial costs. In: *Journal of Paediatrics and Child Health* 1999; 35(3): 229-231.
193. Kemp AS. Cost of illness of atopic dermatitis in children: a societal perspective. In: *Pharmacoeconomics* 2003; 21(2): 105-113.
194. Kempers S, Boguniewicz M, Carter E, Jarrat M, Pariser MD, Stewart D, Stiller M, Tschen E, Chon K, Wisseh 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. In: *American Academy of Dermatology* 2004.
195. Kernick D, Cox A, Powell R, Reinhold D, Sawkins J, Warin A. A cost consequence study of the impact of a dermatology-trained practice nurse on the quality of life of primary care patients with eczema and psoriasis. In: *British Journal of General Practice* 2000; 50(456): 555-558.
196. Khan SN, Slavin RG. Pediatricians' attitudes towards allergy: Past and present attitudes of pediatricians towards allergy. In: *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 2000; 85(3): 189-193.
197. Kimata H. Listening to Mozart Reduces Allergic Skin Wheal Responses and In Vitro Allergen-specific IgE Production in Atopic Dermatitis Patients with Latex Allergy. In: *Behavioral medicine* 2004; 29(1): 15-19.
198. 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. In: *The Journal of dermatological treatment* 2003; 14(3): 141-148.
199. Kjellman NI, Croner S. Cord blood IgE determination for allergy prediction--a follow-up to seven years of age in 1,651 children. In: *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 1984; 53(2): 167-171.
200. Klein PA, Clark RA. An evidence-based review of the efficacy of antihistamines in relieving pruritus in atopic dermatitis. In: *Archives of Dermatology* 1999; 135(12): 1522-1525.
201. Koopman LP, Van S, Kerkhof M, Wijga A, Smit HA, De J, Gerritsen J, Aalberse RC, Brunekreef B, Neijens HJ. Placebo-controlled trial of house dust mite-impermeable mattress covers: Effect on symptoms in early childhood. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2002; 166(3): 307-313.
202. 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. In: *Journal of Dermatological Treatment* 1995; 6: 103-106.
203. Kramer MS, Chalmers B, Hodnett ED, Sevkovskaya Z, Dzikovich I, Shapiro S, Collet JP, Vanilovich I, Mezen I, Ducruet T, Shishko G, Zubovich V, Mknuik D, Gluchanina E, Dombrovskiy V, Ustinovitch A, Kot T, Bogdanovich N, Ovchinikova L, Helsing E. Promotion of breastfeeding intervention trial (PROBIT): A randomized trial in the Republic of Belarus. In: *Journal of the American Medical Association* 2001; 285(4): 413-420.
204. Kujala C. A poor test of homeopathy. In: *Canadian Veterinary Journal* 2002; 43(12): 909.

205. Lamb SR, Rademaker M. Pharmacoeconomics of drug therapy for atopic dermatitis. In: Expert opinion on pharmacotherapy 2002; 3(3): 249-255.
206. Lapidus CS, Kerr PE. Social impact of atopic dermatitis. In: Medicine and Health 2001; 84(9): 294-295.
207. Lapidus CS, Schwarz DF, Honig PJ. Atopic dermatitis in children: who cares? Who pays? In: Journal of the American Academy of Dermatology 1993; 28(5 Pt 1): 699-703.
208. Lasley MV. Do mite-proof bed coverings really relieve allergic asthma symptoms? In: The Journal of respiratory diseases 2003; 5(6): 235-236.
209. Lebwohl M, Lane A, Savin R, Drake L, Berman B, Lucky A, Kang S, Stuart S, Katz HI, Zaias N. A comparison of once-daily application of mometasone furoate 0.1% cream compared with twice-daily hydrocortisone valerate 0.2% cream in pediatric atopic dermatitis patients who failed to respond to hydrocortisone. In: International Journal of Dermatology 1999; 38(8): 604-606.
210. Lecomte. Pharmacoeconomic evaluation. In: Value in Health 2002; 5(6)
211. 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 [1]. In: Archives of Dermatology 2003; 139(2): 223-224.
212. Leung DY, Boguniewicz M, Howell MD, Nomura I, Hamid QA. New insights into atopic dermatitis. In: The Journal of Clinical Investigation 2004; 113(5): 651-657.
213. Levin C, Maibach H. Exploration of "alternative" and "natural" drugs in dermatology. In: Archives of Dermatology 2002; 138(2): 207-211.
214. Levy RM, Gelfand JM, Yan AC. The epidemiology of atopic dermatitis. In: Clinics in dermatology 2003; 21(2): 109-115.
215. Linde K. Promising results of autologous blood therapy for atopic dermatitis. In: Focus on Alternative and Complementary Therapies 2003; 8(2): 221-222.
216. Lintu P, Savolainen J, Kortekangas-Savolainen O, Kalimo K. Systemic ketoconazole is an effective treatment of atopic dermatitis with IgE-mediated hypersensitivity to yeasts. In: Allergy 2001; 56(6): 512-517.
217. 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. In: Acta Dermato Venereologica 2002; 82(1): 45-47.
218. Lodén M, Andersson AC, Andersson C, Frödin T, Öman H, Lindberg M. Instrumental and dermatologist evaluation of the effect of glycerine and urea on dry skin in atopic dermatitis. In: Skin research and technology 2001; 7(4): 209-213.
219. Loden M, Andersson AC, Lindberg M. The effect of two urea-containing creams on dry, eczematous skin in atopic patients. II. Adverse effects. In: The Journal of dermatological treatment 1999; 10(3): 171-175.
220. Luger T, Bieber T, Meurer M, Mrowietz U, Schwarz T, Simon J, Werfel T, Zuberbier T. Therapie des atopischen Ekzems mit Calcineurin-Inhibitoren (Leitlinie). 2004 URL: <http://leitlinien.net> (22.10.2005).
221. Luger TA, Elsner P, Kersch M, Korting HC, Krutmann J, Niedner R, Röcken M, Ruzicka Th, Kapp A, Schwarz TH. Topische Dermatotherapie mit Glukokortikoiden - Therapeutischer Index. 2005 URL: <http://www.awmf-online.de> (21.10.2005).
222. 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. In: Journal of Dermatological Treatment 2004; 15(3): 169-178.
223. 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. In: British Journal of Dermatology 2001; 144(4): 788-794.
224. Marchesi E, Rozzoni M, Pini P, Cainelli T. Comparative study of mometasone furoate and betamethasone dipropionate in the treatment of atopic dermatitis. In: Giornale Italiano Di Dermatologia E Venereologia 1994; 129(1-2): IX-XII.
225. Mastrandrea F. Immunotherapy in atopic dermatitis. In: Expert Opinion on Investigational Drugs 2001; 10(1): 49-63.

226. 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. In: *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 2002; 26(3): 151-158.
227. Maziak W, Behrens T, Brasky TM, Duhme H, Rzehak P, Weiland SK, Keil U. Are asthma and allergies in children and adolescents increasing? Results from ISAAC phase I and phase III surveys in Münster, Germany. In: *Allergy* 2003; 58(7): 572-579.
228. McCune CA, Lane AJ, Harvey RF, Murray LJ, Harvey IM, Egger M, Donovan JL, Nair PN. *Helicobacter pylori* infection in childhood reduces the risk of atopic disorders in adult life: The Bristol *Helicobacter* Project. In: *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2002; 50(Supplement 2): A68-A69.
229. Meggitt SJ, Gray JC, Reynolds NJ. Azathioprine dosed by thiopurine methyltransferase activity for moderate-to-severe atopic eczema: a double-blind, randomised controlled trial. In: *Lancet* 2006; 367(9513): 839-846.
230. Meingassner JG, Grassberger M, Fahrngruber H, Moore HD, Schuurman H, Stutz A. A novel anti-inflammatory drug, SDZ ASM 981, for the topical and oral treatment of skin diseases: in vivo pharmacology. In: *British Journal of Dermatology* 1997; 137(4): 568-576.
231. 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. In: *Dermatology* 2004; 208(4): 365-372.
232. 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. In: *Dermatology* 2002; 205(3): 271-277.
233. Meurer M, Wozel G. [The treatment of atopic dermatitis in adults with topical calcineurin inhibitors]. In: *Der Hautarzt* 2003; 54(5): 424-431.
234. Miyake Y, Yura A, Iki M. Relationship between distance from major roads and adolescent health in Japan. In: *Journal of Epidemiology* 2002; 12(6): 418-423.
235. Mrowietz U, Czech W, Huber J, Mensing H, Ruzicka T, Schöpf E, Schopf R, Wahn U. Therapie mit Ciclosporin in der Dermatologie. Leitlinie Nr. 013/013. 2000 URL: [http://leitlinien.net/\(25.10.2005\)](http://leitlinien.net/(25.10.2005)).
236. Munday J, Bloomfield R, Goldman M, Robey H, Kitowska GJ, Gwiedzinski Z, Wankiewicz A, Marks R, Protas-Drozd 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. In: *Dermatology* 2002; 205(1): 40-45.
237. Nakagawa H, Etoh T, Ishibashi Y, Higaki Y, Kawashima M, Torii H, Harada S. Tacrolimus ointment for atopic dermatitis. In: *Lancet* 1994; 344(8926): 883.
238. National Institute for Clinical Excellence. Frequency of application of topical corticosteroids for atopic eczema. 8004.
239. National Prescribing Centre (Hrsg.). Atopic eczema in primary care. In: *MeReC Bulletin* 2003; 14(1): 1-4.
240. Neuber K, Schwartz I, Itschert G, Dieck AT. Treatment of atopic eczema with oral mycophenolate mofetil. In: *British Journal of Dermatology* 2000; 143(2): 385-391.
241. NICE - National Institute for Clinical Excellence. Final Appraisal Determination - Tacrolimus and Pimecrolimus for atopic eczema . 2004
242. Niedner R. [Topical corticosteroids versus topical inhibitors of calcineurin]. In: *Hautarzt* 2003; 54(4): 338-341.
243. Niggemann B, Sielaff B, Beyer K, Binder C, Wahn U. Outcome of double-blind, placebo-controlled food challenge tests in 107 children with atopic dermatitis. In: *Clinical & Experimental Allergy* 1999; 29(1): 91-96.
244. 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. In: *Cytokine* 2001; 13(2): 124-128.
245. Novartis. Nice dossier. 2003
246. O'Connell EJ. The burden of atopy and asthma in children. In: *Allergy* 2004; 59 Suppl 78: 7-11.
247. O'Meara S, Wilson P, Bridle C, Wright K, Kleijnen J. Homoeopathy. In: *Quality in health care* 2002; 11(2): 189-194.

248. Ohne Verfasser. Topical tacrolimus for treatment of atopic dermatitis. In: *Medical Letter on Drugs & Therapeutics* 2001; 43(1102): 33-34.
249. Ohne Verfasser. Doxepin cream for eczema? In: *Drug and Therapeutics Bulletin* 2000; 38(Apr): 31-32.
250. Ohne Verfasser. Tacrolimus. In: *American Journal of Health-System Pharmacy* 2001; 58(Dec 15): 2376-2377.
251. Ohne Verfasser. Topical pimecrolimus (Elidel) for treatment of atopic dermatitis. In: *Medical Letter on Drugs & Therapeutics* 2002; 44(1131): 48-50.
252. 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. In: *Allergy* 2005; 60(5): 693-696.
253. Olivry T, Mueller RS. Evidence-based veterinary dermatology: a systematic review of the pharmacotherapy of canine atopic dermatitis. In: *Veterinary Dermatology* 2003; 14(3): 121-146.
254. Oosting AJ, De Bruin Weller MS, Terreehorst I, Tempels-Pavlica Z, Aalberse RC, de Monchy JG, van Wijk RG, ruijnzeel-Koomen C. Effect of mattress encasings on atopic dermatitis outcome measures in a double-blind, placebo-controlled study: The Dutch Mite Avoidance Study. In: *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2002; 110(3): 500-506.
255. Pach D, Willich SN, Becker-Witt C. Availability of research results on traditional chinese pharmacotherapy. In: *Forschende Komplementärmedizin und klassische Naturheilkunde =Research in complementary and natural classical medicine* 2002; 9(6): 352 (Kurzzusammenfassung).
256. Pajno GB, Peroni DG, Barberio G, Boner AL. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma and eczema. In: *Chemical immunology and allergy* 2003; 82: 77-88.
257. 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. In: *Journal of the European Academy of Dermatology* 2001; 44(1): S47-S57.
258. Paller AS, McAlister RO, Doyle JJ, Jackson A. Perceptions of physicians and pediatric patients about atopic dermatitis, its impact, and its treatment. In: *Clinical Pediatrics* 2002; 41(5): 323-332.
259. Paller AS, Nimmagadda S, Schachner L, Mallory SB, Kahn T, Willis I, Eichenfield LF. Fluocinolone acetonide 0.01% in peanut oil: Therapy for childhood atopic dermatitis, even in patients who are peanut sensitive. In: *Journal of the European Academy of Dermatology* 2003; 48(4): 569-577.
260. Papp K, Staab D, Harper J, Potter P, Puig P, Puig L, Ortonne JP, Molloy S, Barbier N, Paul C. Effect of pimecrolimus cream 1% on the long-term course of pediatric atopic dermatitis. In: *International Journal of Dermatology* 2003; 42.
261. Paul C, Lahfa M, Bachelez H, Chevret S, Dubertret L. A randomized controlled evaluator-blinded trial of intravenous immunoglobulin in adults with severe atopic dermatitis. In: *British Journal of Dermatology* 2002; 147(3): 518-522.
262. 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. In: *Pediatric dermatology* 2001; 18(4): 343-348.
263. Pei AYS, Chan HHL, Ting F. Montelukast in the treatment of children with moderate-to-severe atopic dermatitis: A pilot study. In: *Pediatric allergy and immunology* 2001; 12(3): 154-158.
264. 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. In: *British Journal of Dermatology* 2003; 148(2): 307-313.
265. Polderman MCA, Govaert JCM, le C, Pavel S. A double-blind placebo-controlled trial of UVA-1 in the treatment of dyshidrotic eczema. In: *Clinical and experimental dermatology* 2003; 28(6): 584-587.
266. Potapenko A, Levinzon I, Kyagova I. Treatment of eczema with photooxidized psoralen. In: *British Journal of Dermatology* 2000; 143(Suppl. 57): 35 (Kurzzusammenfassung).
267. 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. In: *Anais Brasileiros de Dermatologia* 2002; 77(1): 25-33.

268. 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).
269. Puavilai S, Noppakun N, Krisadaphong P, Charuwichitratana S, Leenutaphong V, Kulthanan K, Asawanonda P, Huiprasert P, Akaraphan R, Tresukosol P, Ploysangham T, Ophaswongse S, Ruangarnchanasetr S. Comparative study of the efficacy of topical corticosteroid: Five locally made and one brand name creams. In: *Journal of the Medical Association of Thailand* 2002; 85(7): 789-799.
270. Puschmann M, Melzer A, Welzel J. Großflächige Behandlung juckender, sebestatischer Dermatosen mit einer Polidocanol-Urea-Kombination. In: *Aktuelle Dermatologie* 2003; 29(3): 77-81.
271. Queille-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. In: *British Journal of Dermatology* 2001; 144(3): 507-513.
272. Raap U, Werfel T, Jaeger B, Schmid-Ott G. Atopische Dermatitis und psychischer Stress. In: *Hautarzt* 2003; 54: 925-929.
273. Rajendran SC, Wirth K. Immunomodulation in the treatment of atopic dermatitis. In: *Ärztezeitschrift für Naturheilverfahren* 1999; 40(5): 299-305.
274. Rajka G, Avrach W, Gartner 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. In: *Current therapeutic research, clinical and experimental* 1993; 54: 23-29.
275. Ramgolam V, Ang SG, Lai YH, Loh CS, Yap HK. Traditional Chinese medicines as immunosuppressive agents. In: *Annals of the Academy of Medicine* 2000; 29(1): 11-16.
276. Ranjbar A, Pizzulli A. Systemic treatment with sodium selenite, a new therapeutical concept for the treatment of atopic dermatitis in children. In: *International Pediatrics* 2001; 16(2): 96-104.
277. Raszeja-Kotelba B, Furmanowska A. Clinical results of treatment with E-45 cream. Comparative, double blind studies in patients with dry skin. In: *Przegląd Dermatologiczny* 2000; 87(1): 49-52.
278. Rathjen D, Thiele K, Staab D, Helberger Ch. Die geschätzten Kosten von Neurodermitis bei Kindern. In: *Zeitschrift für Gesundheitswesen* 2000; 8(1): 14-25.
279. Ravenscroft JC. Study to assess the effect of short-term topical Strasse treatment on the prevalence of fusidic acid resistant (FusR) *S. aureus* in eczema patients. In: *British Journal of Dermatology* 2000; 143(Supplement 57): 68 (Kurzzusammenfassung).
280. Reidhav I, Svensson A. Betamethasone valerate versus mometasone furoate cream once daily in atopic dermatitis. In: *Journal of Dermatological Treatment* 1996; 7: 87-88.
281. 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. In: *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2003; 17: 180 (Kurzzusammenfassung).
282. 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. In: *British Journal of Dermatology* 2004; 150(3): 554-562.
283. 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. In: *British Journal of Dermatology* 2005; 152(6): 1282-1289.
284. Reitamo S, Rissanen J, Remitz A, Granlund H, Erkko P, Elg P, Autio P, Lauerma AI. Tacrolimus ointment does not affect collagen synthesis: results of a single-center randomized trial. In: *Journal of Investigative Dermatology* 1998; 111(3): 396-398.
285. 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. In: *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2002; 109(3): 547-555.

286. Reitamo S, Van L, Ho V, Harper J, Ruzicka T, Kalimo K, Cambazard F, Rustin M, Taieeb A, Gratton D, Sauder D, Sharpe G, Smith C, Jünger M, De P. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone acetate ointment in children with atopic dermatitis. In: *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2002; 109(3): 539-546.
287. Reitamo SS, Ortonne JP, Petersen CS, ADODHUCH, Helsinki F, AD: H, Nice F, ADoDBH, UoCC, Denmark]. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with hydrocortisone treatment in adults with moderate-to- severe atopic dermatitis. 11th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology 2002 (Konferenzbeitrag).
288. Remitz A, Kyllonen H, Granlund H, Reitamo S. Tacrolimus ointment reduces staphylococcal colonization of atopic dermatitis lesions. In: *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2001; 107(1): 196-197.
289. 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. In: *Lancet* 2001; 357(9273): 2012-2016.
290. Ricci G, Patrizi A, Bendant B, Menna G, Varotti E, Masi M. Clinical effectiveness of a silk fabric in the treatment of atopic dermatitis. In: *British Journal of Dermatology* 2004; 150(1): 127-131.
291. Richelli C, Piacentini GL, Sette L, Bonizzato MC, Andreoli A, Boner AL. Clinical efficacy and tolerability of clobetasone 17-butyrate 0.5% lotion in children with atopic dermatitis. In: *Current therapeutic research, clinical and experimental* 1990; 47: 413-417.
292. Richert L, Weber R, Doelfs P, Tscheulin D, Augustin M. [Treatment costs of dermatologic inpatients Diagnosis-based cost calculation in a university dermatology clinic]. In: *Hautarzt* 2004.
293. 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. In: *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2003; 17: 180 (Kurzzusammenfassung).
294. Riedl-Seifert R (Hrsg.). Expert Report zu Bufexamac. München 1996.
295. Rosenfeldt V, Benfeldt E, Nielsen SD, Michaelsen KF, Jeppesen DL, Valerius NH, Paerregaard A. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in children with atopic dermatitis. In: *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2003; 111(2): 389-395.
296. Rudikoff D, Lebwohl M. Atopic dermatitis. In: *Lancet* 1998; 351(9117): 1715-1721.
297. 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. In: *New England Journal of Medicine* 1997; 337(12): 816-821.
298. Saeedi M, Morteza-Semnani K, Ghoreishi MR. The treatment of atopic dermatitis with licorice gel. In: *The Journal of dermatological treatment* 2003; 14(3): 153-157.
299. Salo H, Pekurinen M, Granlund H, Nuutinen M, Erkkö P, Reitamo S. An economic evaluation of intermittent cyclosporin A therapy versus UVAB phototherapy in the treatment of patients with severe atopic dermatitis. In: *Acta Dermato-Venereologica* 2004; 84(2): 138-141.
300. Schachner L, Ling NS, Press S. A statistical analysis of a pediatric dermatology clinic. In: *Pediatric Dermatology* 1983; 1(2): 157-164.
301. 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. In: *Pediatrics* 2005; 116(3): e334-e342.
302. Schäfer T. Evidence-based Medicine (EBM) und Allergie-Prävention: Gibt es evidenzbasierte Empfehlungen zur Prävention allergischer Erkrankungen? In: *Allergo Journal* 2002; 11(5): 312-319.
303. 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 (Leitlinie der Evidenzklasse S3 des Aktionsbündnisses Allergieprävention). In: *Allergo Journal* 2004; 13(3): 252-260.
304. 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. In: *Phytomedicine* 2003; 10(Supplement): 31-37.

305. Schiffner R, Schiffner-Rohe J, Gerstenhauer M, Hofstadter F, Landthaler M, Stolz W. Differences in efficacy between intention-to-treat and per-protocol analyses for patients with psoriasis vulgaris and atopic dermatitis: clinical and pharmaco-economic implications. In: *British Journal of Dermatology* 2001; 144(6): 1154-1160.
306. Schiffner R, Schiffner-Rohe J, Landthaler M, Stolz W. Treatment of atopic dermatitis and impact on quality of life - A review with emphasis on topical non-corticosteroids. In: *PharmacoEconomics* 2003; 21(3): 159-179.
307. Schiffner R, Schiffner-Rohe J, Landthaler M, Stolz W. [How large is the loss of effectiveness of a treatment procedure between "theory" and "practice"? Evaluating health economics basic data within the scope of a trial model of ambulatory synchronous balenophototherapy of atopic eczema]. In: *Hautarzt* 2002; 53(1): 22-29.
308. 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. In: *Dermatology* 2002; 204(1): 56-59.
309. Schoetzau A, Filipiak-Pittroff B, Koletzko S, Franke K, Von B, Grübl A, Bauer CP, Berdel D, Reinhardt D, Wichmann HE. Effect of exclusive breast-feeding and early solid food avoidance on the incidence of atopic dermatitis in high-risk infants at 1 year of age. In: *Pediatric allergy and immunology* 2002; 13(4): 234-242.
310. Scholten S. Der tätigkeitsgeprüfte Hautschutzplan. In: *Dermatosen* 2000; 48: 188-199.
311. Sherriff A, Golding J. Hygiene levels in a contemporary population cohort are associated with wheezing and atopic eczema in preschool infants. In: *Archives of Disease in Childhood* 2002; 87(1): 26-29.
312. Shibeshi D. Pattern of skin disease at the Ethio-Swedish Pediatric Hospital Addis Ababa, Ethiopia. In: *Pediatric dermatology* 2000; 17(5): 357-359.
313. Shum KW, Lawton S, Williams HC, Docherty G, Jones J. The British Association of Dermatologists audit of atopic eczema management in secondary care. Phase 1: Audit of service structure. In: *British Journal of Dermatology* 1999; 141(3): 430-437.
314. Sikorski J, Renfrew MJ, Pindoria S, Wade A. Support for breastfeeding mothers: a systematic review. In: *Paediatric and perinatal epidemiology* 2003; 17(4): 407-417.
315. Simpson CR, Anderson WJA, Helms PJ, Taylor MW, Watson L, Prescott GJ, Godden DJ, Barker RN. Coincidence of immune-mediated diseases driven by TH1 and TH2 subsets suggests a common aetiology. A population-based study using computerized General Practice data. In: *Clinical & Experimental Allergy* 2002; 32(1): 37-42.
316. Smolkin I. Influence of early specific immunotherapy by house dust mite allergens on development of asthma in children with atopic dermatitis. In: *European Respiratory Journal* 2000; 16(Supplement 31): 310s.
317. 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. In: *Journal of the European Academy of Dermatology* 2001; 44(1): S39-S46.
318. Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. In: *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2003; 112(Supplement): S118-S127.
319. Sprikkelman AB, Heymans HSA, Van A. Development of allergic disorders in children with cow's milk protein allergy or intolerance in infancy. In: *Clinical & Experimental Allergy* 2000; 30(10): 1358-1363.
320. Squire RA, Goode K. A randomised, single-blind, single-centre clinical trial to evaluate comparative clinical efficacy of shampoos containing ciclopirox olamine (1.5%) and salicylic acid (3%), or ketoconazole (2%, Nizoral) for the treatment of dandruff/seborrhoeic dermatitis. In: *Journal of Dermatological Treatment* 2002; 13(2): 51-60.
321. Staab D. Die Kosten der Atopischen Dermatitis. In: *Pädiatrische Allergologie* 2003; 02: 19-20.
322. Staab D, von Rueden U, Kehrt R, Erhart M, Wenninger K, Kamtsiuris P, Wahn U. Evaluation of a parental training program for the management of childhood atopic dermatitis. In: *Pediatric allergy and immunology* 2002; 13(2): 84-90.
323. Stadler et.al. European Task Force on atopic Dermatitis. In: *Dermatology* 1993; 186: 23-31.
324. Steffan J, Alexander D, Brovedani F, Fisch RD. Comparison of cyclosporine A with methylprednisolone for treatment of canine atopic dermatitis: a parallel, blinded, randomized controlled trial. In: *Veterinary dermatology* 2003; 14(1): 11-22.

325. Stephens RB, Cooper A. The caseload, assessment and treatment of atopic dermatitis: A survey of Australian dermatologists. In: *The Australasian journal of dermatology* 1999; 40(4): 187-189.
326. Stern T, Bayerl C. Black seed oil ointment - A new approach for the treatment of atopic dermatitis? In: *Aktuelle Dermatologie* 2002; 28(3): 74-79.
327. Stevenson J. Relationship between behavior and asthma in children with atopic dermatitis. In: *Psychosomatic Medicine* 2003; 65(6): 971-975.
328. Stevenson J, Cornah D, Evrard P, Vanderheyden V, Billard C, Bax M, Van H. Long-term evaluation of the impact of the H1-receptor antagonist cetirizine on the behavioral, cognitive, and psychomotor development of very young children with atopic dermatitis. In: *Pediatric Research* 2002; 52(2): 251-257.
329. Stevinson C. Borage oil ineffective for atopic eczema. In: *Focus on Alternative and Complementary Therapies* 2000; 5(1): 21-22.
330. Stuetz A, Grassberger M, Meingassner JG. Pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981)--preclinical pharmacologic profile and skin selectivity. In: *Seminars in cutaneous medicine and surgery* 2001; 20(4): 233-241.
331. Su JC, Kemp AS, Varigos GA, Nolan TM. Atopic eczema: its impact on the family and financial cost. In: *Archives of Disease in Childhood* 1997; 76(2): 159-162.
332. Sudilovsky A, Muir JG, Bocobo FC. A comparison of single and multiple applications of halcinonide cream. In: *International Journal of Dermatology* 1981; 20(9): 609-613.
333. Szucs T. Sozioökonomische Aspekte der Neurodermitis in Deutschland. In: Riedl-Seifert R (Hrsg.) (Hrsg.). *Expert Report zu Bufexamac*. München 1995: 49-66.
334. Szybejko-Machaj G, Kubicka W, Kolodziej T, Bialynicki-Birula R, ADoDWMU, Wroclaw P. Pentoxifylline therapy of acute atopic dermatitis. 11th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology 2002 (Konferenzbeitrag).
335. 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. In: *British Medical Journal* 2003; 327(7428): 1385-1387.
336. Taçi D. Langzeitmanagement des atopischen Ekzems bei Kindern mit Calcineurininhibitoren. In: *Der Hautarzt* 2003; 54(5): 418-423.
337. Tharp MD. A comparison of twice-daily and once-daily administration of fluticasone propionate cream, 0.05%, in the treatment of eczema. In: *Cutis* 1996; 57(2 Suppl): 19-26.
338. 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. In: *British Medical Journal* 2002; 324(7340): 768-771.
339. Thumm EJ, Stoss M, Bayerl C, Schurholz T. Randomized trial to study efficacy of a 20% and 10% Hippophae rhamnoides containing creme used by patients with mild to intermediate atopic dermatitis. In: *Aktuelle Dermatologie* 2000; 26(8-9): 285-290.
340. 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. In: *International Journal of Dermatology* 2002; 41(3): 146-150.
341. Unholzer A, Schinzel S, Nietsch KH, Jung GE, Korting HC. Ciclopiroxolamine cream 1% in the treatment of seborrheic dermatitis: A double-blind, parallel-group comparison with ketoconazole and vehicle in a confirmatory trial. In: *Clinical drug investigation* 2002; 22(3): 167-172.
342. Van As F. Homeopathic principles not followed. In: *Canadian Veterinary Journal* 2002; 43(12): 908.
343. Van Der Meer JB, Glazenburg EJ, Mulder PG, Eggink HF, Coenraads PJ. The management of moderate to severe atopic dermatitis in adults with topical fluticasone propionate. In: *British Journal of Dermatology* 1999; 140(6): 1114-1121.
344. Van Leent EJ, Ebelin ME, Burtin P, Dorobek B, Spuls PI, Bos JD. Low systemic exposure after repeated topical application of Pimecrolimus (Elidel), SD Z ASM 981) in patients with atopic dermatitis. In: *Dermatology* 2002; 204(1): 63-68.
345. Van Leent EJ, Graber M, Thurston M, Wagenaar A, Spuls PI, Bos JD. Effectiveness of the ascomycin macrolactam SDZ ASM 981 in the topical treatment of atopic dermatitis. In: *Archives of Dermatology* 1998; 134(7): 805-809.

346. Vasilopoulos Y, Cork MJ, Murphy R, Williams HC, Robinson DA, Duff GW, Ward SJ, Tazi-Ahnini R. Genetic association between an AACC insertion in the 3'UTR of the stratum corneum chymotryptic enzyme gene and atopic dermatitis. In: *Journal of Investigative Dermatology* 2004; 123(1): 62-66.
347. 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. In: *Journal of the American Academy of Dermatology* 2005; 53(1): 147-149.
348. Verboom P, Hakkaart-Van R, Sturkenboom M, De Z, Rutten F, et a. The cost of atopic dermatitis in the Netherlands: an international comparison. In: *British Journal of Dermatology* 2002; 147(4): 716-724.
349. Vickers A. Evaluation of specific and non-specific effects in homeopathy: feasibility study for a randomised trial. In: *British Homoeopathic Journal* 2000; 89(Supplement 1): S48-S49.
350. 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. In: *Allergy* 2005; 60(4): 494-500.
351. Von Kobyletzki, C, Pieck KHJS. Medium dose UVA1 Cold Light Phototherapy in the treatment of severe Atopic Dermatitis. Proceedings of the 81st Annual Meeting of the Swiss Society of Dermatology & Venereology. Abstract 15. In: *Dermatology* 1999; 199(1): 83.
352. 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. In: *Der Hautarzt* 1999; 50(1): 27-33.
353. 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. In: *Pediatrics* 2002; 110(1 Pt 1): e2.
354. Walley T. Why health economics matter. In: *The journal of dermatological treatment* 1999; 10(S1): S3-S7.
355. Warner JO. A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of cetirizine in preventing the onset of asthma in children with atopic dermatitis: 18 months' treatment and 18 months' posttreatment follow-up. In: *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2001; 108(6): 929-937.
356. Weiss KB, Sullivan SD. Socio-economic burden of asthma, allergy, and other atopic illnesses. In: *Pediatric allergy and immunology* 1994; 5(6 Supplement): 7-12.
357. Wellington K, Jarvis B. Topical pimecrolimus: a review of its clinical potential in the management of atopic dermatitis. In: *Drugs* 2002; 62(5): 817-840.
358. Wendler D, Rackoff JE, Emanuel EJ, Grady C. The ethics of paying for children's participation in research. In: *The Journal of pediatrics* 2002; 141(2): 166-171.
359. Werfel T, Aberer W, Bieber T, Buhles N, Kapp A, Vieluf D. Leitlinie Atopische Dermatitis. 2003 URL: <http://leitlinien.net> (21.10.2005).
360. Werfel T, Aberer W, Bieber T, Buhles N, Kapp A, Vieluf D. Leitlinie Atopische Dermatitis Version 1 (17. 7. 2002 - Modifizierte Endversion). In: *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 2003; 1(7): 586-592.
361.) Werfel T, Aberer W, Bieber T, Buhles N, Kapp A, Vieluf D. Leitlinie Atopische Dermatitis. In: Korting HC, Callies R, Reusch M, Schlaeger M, Sterry W (Hrsg.). *Dermatologische Qualitätssicherung - Leitlinien und Empfehlungen*. 3. Auflage. München, Wien, New York 2003: 19-33.
362. 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 (DGAI). In: *Allergo Journal* 2002; 11: 386-393.
363. Werfel T, Kapp A. Ex-vivo Untersuchungen bei allergischen Erkrankungen. In: Przybilla B, Bergmann KC, Ring J (Hrsg.). *Praktische allergologische Diagnostik*. Stuttgart 2000: 69-76.
364. Werfel T, Kapp A. T-cells in atopic dermatitis. In: Leung D, Bieber T (Hrsg.). *Atopic Dermatitis*. New York 2002:
365. Werfel T, Kapp A. Atopic dermatitis and allergic contact dermatitis. In: Holgate ST, Church MK, Lichtenstein LM (Hrsg.). *Allergy*, 3. Auflage. London 2005:

366. Werfel T, Breuer K. Role of food allergy in atopic dermatitis. In: *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4(5): 379-385.
367. Werfel T, Breuer K, Rueff 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. In: *Allergy* 2006; 61(2): 202-205.
368. Weston S, Halbert A, Richmond P, Prescott SL. Effects of probiotics on atopic dermatitis: a randomised controlled trial. In: *Archives of Disease in Childhood* 2005; 90(9): 892-897.
369. 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. In: *Pediatrics* 2002; 110(6): 1133-1136.
370. Wickens K, Lane JM, Fitzharris P, Siebers R, Riley G, Douwes J, Smith T, Crane J. Farm residence and exposures and the risk of allergic diseases in New Zealand children. In: *Allergy* 2002; 57(12): 1171-1179.
371. Wienert V, Heusinger JH. Local treatment of hemorrhoidal disease and perianal eczema. Meta-analysis of the efficacy and safety of an *Escherichia coli* culture suspension alone or in combination with hydrocortisone. *52* 2002.
372. Williams H. Another vehicle-controlled study of 1% pimecrolimus in atopic dermatitis: How does it help clinicians and patients, and is it ethically sound? In: *Archives of Dermatology* 2002; 138(12): 1602-1603.
373. Williams HC. Evening primrose oil for atopic dermatitis. In: *British Medical Journal* 2003; 327(7428): 1358-1359.
374. Williams HC, Burney PG, Pembroke AC, Hay RJ. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. III. Independent hospital validation. In: *British Journal of Dermatology* 1994; 131(3): 406-416.
375. 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. In: *British Journal of Dermatology* 1996; 135(1): 12-17.
376. Wolff K. Quo vadis dermatology: A scenario for the future. In: *Journal of the American Academy of Dermatology* 2003; 48(4): 605-608.
377. Wolff K, Fleming C, Hanifin J, Papp K, Reitamo S, Rustin M, Shear N, Silny W, Korman N, Marks I, Cherill R, Emady-Azar S, Paul C. Efficacy and tolerability of three different doses of oral pimecrolimus in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis: a randomized controlled trial. In: *British Journal of Dermatology* 2005; 152(6): 1296-1303.
378. Wolff K, Stuetz A. Pimecrolimus for the treatment of inflammatory skin disease. In: *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2004; 5(3): 643-655.
379. Wolkerstorfer A, Wahn U, Kjellman NI, Diepgen TL, De L, Oranje AP. Natural course of sensitization to cow's milk and hen's egg in childhood atopic dermatitis: ETAC study group. In: *Clinical & Experimental Allergy* 2002; 32(1): 70-73.
380. Wong YW, Birch K, Ratnavel R, ADoDAH, UK]. New topical treatment for atopic eczema. 11th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology 2002 (Konferenzbeitrag).
381. Worm M, Henz BM. Unkonventionelle Therapieansätze der atopischen Dermatitis. In: *Pediatrics and Related Topics* 2000; 39(4): 307-313.
382. Yanase DJ, David-Bajar K. The leukotriene antagonist montelukast as a therapeutic agent for atopic dermatitis. In: *Journal of the European Academy of Dermatology* 2001; 44(1): 89-93.
383. Yang B, Kalimo KO, Tahvonon RL, Mattila LM, Katajisto JK, Kallio HP. Effect of dietary supplementation with sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides*) seed and pulp oils on the fatty acid composition of skin glycerophospholipids of patients with atopic dermatitis. In: *Journal Of Nutritional Biochemistry* 2000; 11(6): 338-340.
384. Yoon S, Lee J, Lee S. The therapeutic effect of evening primrose oil in atopic dermatitis patients with dry scaly skin lesions is associated with the normalization of serum gamma-interferon levels. In: *Skin Pharmacology and Applied Skin Physiology* 2002; 15(1): 20-25.
385. Yoshizawa Y, Kitamura K, Kawana S, Maibach HI. Water, salts and skin barrier of normal skin. In: *Skin research and technology* 2003; 9(1): 31-33.

386. Yosipovitch G, Sugeng MW, Chan YH, Goon A, Ngim S, Goh CL. The effect of topically applied aspirin on localized circumscribed neurodermatitis. In: *Journal of the American Academy of Dermatology* 2001; 45(6): 910-913.
387. Zenker S, Schuh T, Degitz K. Behandlung von Pruritus als Symptom von Hauterkrankungen mit dem Serotonin-Rezeptorantagonisten Ondasetron. In: *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 2003; 1(9): 705-710.
388. Zhai H, Brachman F, Pelosi A, Anigbogu A, Ramos MB, Torralba MC, Maibach HI. A bioengineering study on the efficacy of a skin protectant lotion in preventing SLS-induced dermatitis. In: *Skin research and technology* 2000; 6(2): 77-80.
389. Zhai H, Frisch S, Pelosi A, Neibart S, Maibach HI. Antipruritic and thermal sensation effects of hydrocortisone creams in human skin. In: *Skin Pharmacology and Applied Skin Physiology* 2000; 13(6): 352-357.
390. Zhang GD. [The clinical observation of Bacillus Calmette-Guerin polysaccharide nucleic acid combined with Kai Re Tan (Chinese herb) in the treatment of elderly chronic eczema]. In: *Chinese Journal of Gerontology* 2001; 21(3): 234.
391. Zhang W, Leonard T, Bath-Hextall F, Chambers CA, Lee C, Humphreys R, Williams HC. Chinese herbal medicine for atopic eczema. In: *Cochrane Database Syst.Rev.* 2005; (2): CD002291.
392. Zonneveld IM, De Rie MA, Beljaards RC, Van Der Rhee HJ, Wuite J, Zeegelaar J, Bos JD. The long-term safety and efficacy of cyclosporin in severe refractory atopic dermatitis: a comparison of two dosage regimens. In: *British Journal of Dermatology* 1996; 135(Supplement 48): 15-20.
393. Zuberbier T, Chong SU, Grunow K, Guhl S, Welker P, Grassberger M, Henz BM. The ascomycin macrolactam pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981) is a potent inhibitor of mediator release from human dermal mast cells and peripheral blood basophils. In: *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2001; 108(2): 275-280.
394. Zuckerman GB, Bielory L. Complementary and alternative medicine herbal therapies for atopic disorders. In: *The American Journal of Medicine* 2002; 113 Suppl 9A: 47S-51S.
395. Zug KA, McKay M. Eczematous dermatitis: a practical review. In: *American Family Physician* 1996; 54(4): 1243-1244.
396. 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. In: *Dermatology* 1999; 198(1): 56-60

Die systematische Bewertung medizinischer Prozesse und Verfahren, *Health Technology Assessment* (HTA), ist mittlerweile integrierter Bestandteil der Gesundheitspolitik. HTA hat sich als wirksames Mittel zur Sicherung der Qualität und Wirtschaftlichkeit im deutschen Gesundheitswesen etabliert.

Seit Einrichtung der Deutschen Agentur für HTA des DIMDI (DAHTA@DIMDI) im Jahr 2000 gehören die Entwicklung und Bereitstellung von Informationssystemen, speziellen Datenbanken und HTA-Berichten zu den Aufgaben des DIMDI.

Im Rahmen der Forschungsförderung beauftragt das DIMDI qualifizierte Wissenschaftler mit der Erstellung von HTA-Berichten, die Aussagen machen zu Nutzen, Risiko, Kosten und Auswirkungen medizinischer Verfahren und Technologien mit Bezug zur gesundheitlichen Versorgung der Bevölkerung. Dabei fallen unter den Begriff Technologie sowohl Medikamente als auch Instrumente, Geräte, Prozeduren, Verfahren sowie Organisationsstrukturen. Vorrang haben dabei Themen, für die gesundheitspolitischer Entscheidungsbedarf besteht.