

Topische antientzündliche Behandlung der Neurodermitis im Kindesalter

Barbara Fröschl, Danielle Arts, Christine Leopold



Schriftenreihe
Health Technology Assessment (HTA)
in der Bundesrepublik Deutschland

**Topische antientzündliche Behandlung der Neurodermitis
im Kindesalter**

Barbara Fröschl, Danielle Arts, Christine Leopold

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.

Herausgegeben vom

Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI)

Das DIMDI ist ein Institut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG).

Kontakt

Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des
Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information
(DAHTA@DIMDI)

Waisenhausgasse 36-38a

50676 Köln

Tel.: +49 221 / 4724-525

Fax: +49 221 / 4724-340

dahta@dimdi.de

www.dimdi.de

Schriftenreihe Health Technology Assessment, Bd. 60

ISSN: 1864-9645

2. Auflage 2008

© DIMDI. Köln, 2008. Alle Rechte vorbehalten.

INHALTSVERZEICHNIS

1 Verzeichnisse	1
1.1 Tabellenverzeichnis	1
1.2 Abbildungsverzeichnis	1
1.3 Abkürzungsverzeichnis	2
1.4 Glossar	3
2 Zusammenfassung	8
3 Abstract (Zusammenfassung englisch)	9
4 Kurzfassung	11
4.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund	11
4.2 Wissenschaftlicher Hintergrund.....	11
4.3 Forschungsfragen	11
4.4 Methodik.....	11
4.5 Ergebnisse	12
4.6 Diskussion.....	14
4.7 Schlussfolgerung / Empfehlung.....	14
5 Summary	15
5.1 Health political background	15
5.2 Scientific background	15
5.3 Research questions.....	15
5.4 Methods	15
5.5 Results	15
5.6 Discussion.....	17
5.7 Conclusions / Recommendations	18
6 Hauptdokument	19
6.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund	19
6.2 Wissenschaftlicher Hintergrund.....	20
6.2.1 Definition, Symptomatik.....	20
6.2.2 Klassifikation und Schweregrad.....	20
6.2.3 Pathogenese	21
6.2.4 Epidemiologie.....	21
6.2.5 Diagnostik.....	22
6.2.6 Therapie	22
6.2.6.1 Topische Kortikosteroide	24
6.2.6.2 Calcineurininhibitoren	25
6.2.7 Ökonomischer Hintergrund.....	25
6.3 Forschungsfragen	26
6.4 Methodik.....	27
6.4.1 Literatursuche.....	27
6.4.2 Selektionskriterien	28
6.4.2.1 Erstselektion	28
6.4.2.2 Zweitselektion	29
6.4.2.2.1 Medizinische Volltexte	29
6.4.2.2.2 Ökonomische Volltexte.....	30
6.4.2.2.3 Selektion von Volltexten zu ethischen und juristischen Aspekten.....	31
6.4.2.2.4 Handsuche	31
6.4.2.3 Bewertung der Studienqualität.....	31
6.4.2.3.1 Medizinische Volltexte	31
6.4.2.3.2 Ökonomische Volltexte.....	31

6.4.2.4	Datenauswertung und Datensynthese	32
6.4.2.4.1	Medizinische Volltexte	32
6.4.2.4.2	Ökonomische Volltexte	32
6.4.2.4.3	Ethische, soziale und juristische Aspekte	32
6.5	Ergebnisse	32
6.5.1	Ergebnisse der Literaturrecherche und -selektion	32
6.5.1.1	Ergebnisse der Erstselektion	32
6.5.1.2	Ergebnisse der Zweitselektion	32
6.5.1.3	Ergebnisse der Handsuche	33
6.5.1.4	Darstellung des Selektionsprozesses	34
6.5.2	Hauptergebnisse	34
6.5.2.1	Ergebnisse der medizinischen Bewertung	34
6.5.2.1.1	Topische Kortikosteroide	34
6.5.2.1.2	Calcineurininhibitoren	36
6.5.2.2	Ergebnisse der ökonomischen Bewertung	38
6.5.2.2.1	Ergebnisse der Studien zum Kostennutzenvergleich von Kortikosteroiden vs. topische Immunmodulatoren	39
6.5.2.2.2	Ergebnisse der Studien zur Kosteneffektivität von Pimecrolimus vs. Placebo	41
6.5.2.3	Ethische und soziale Aspekte	42
6.5.2.4	Juristische Aspekte	43
6.6	Diskussion	44
6.6.1	Diskussion der medizinischen Ergebnisse	44
6.6.2	Diskussion der ökonomischen Ergebnisse	45
6.6.3	Diskussion ethischer und sozialer Aspekte	45
6.6.4	Diskussion juristischer Aspekte	45
6.7	Schlussfolgerung / Empfehlung	45
7	Literaturverzeichnis	47
8	Anhang	58
8.1	Schlagworte	58
8.2	Datenbanken	58
8.3	Suchstrategie	58
8.4	Schweregradbeurteilungen der Neurodermitis	69
8.4.1	IGA (Investigator Global Assessment)	69
8.4.2	EASI (Eczema Area and Severity Index)	69
8.4.3	SCORAD (Severity Scoring of Atopic Dermatitis / Scoring of Atopic Dermatitis)	70
8.5	Klassifizierung der Wirkstoffen von Kortikosteroiden	70
8.6	Tabellen zu den medizinischen Ergebnissen	71
8.7	Tabellen zu den ökonomischen Ergebnissen	81

1 Verzeichnisse

1.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Topische und systemische Therapieoptionen bei Neurodermitis.....	23
Tabelle 2:	Übersicht über die Krankheitskosten von atopischer Dermatitis bei Kindern	26
Tabelle 3:	Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion der Zusammenfassungen	28
Tabelle 4:	Kriterien zur Selektion der medizinischen Volltexte	29
Tabelle 5:	Kriterien zur Selektion der ökonomischen Volltexte.....	30
Tabelle 6:	Ausgeschlossene Literatur	33
Tabelle 7:	Literaturrecherche in den HTA- und Cochrane-Datenbanken.....	58
Tabelle 8:	Suchstrategie in den Superbase-Datenbanken	59
Tabelle 9:	Investigator Global Assessment (IGA).....	69
Tabelle 10:	Europäische Klassifikation nach Wirkstärke der Kortikosteroiden	70
Tabelle 11:	Paller et al. 2003	71
Tabelle 12:	Hanifin et al. 2002	72
Tabelle 13:	Thomas et al. 2002	72
Tabelle 14:	Kirkup et al. 2003	72
Tabelle 15:	Jorizzo et al. 1995	73
Tabelle 16:	Reitamo et al. 2002	73
Tabelle 17:	Reitamo et al. 2004	74
Tabelle 18:	Boguniewicz et al. 1998	74
Tabelle 19:	Paller et al. 2001	75
Tabelle 20:	Schachner et al. 2005	75
Tabelle 21:	Drake et al. 2001	76
Tabelle 22:	Eichenfield et al. 2002	76
Tabelle 23:	Breuer et al. 2004.....	76
Tabelle 24:	Ho et al. 2003.....	77
Tabelle 25:	Wahn et al. 2006	77
Tabelle 26:	Kapp et al. 2002.....	78
Tabelle 27:	Siegfried et al. 2006	78
Tabelle 28:	Whalley et al. 2002.....	79
Tabelle 29:	Kempers et al. 2004	79
Tabelle 30:	Garside et al. 2005.....	81
Tabelle 31:	Pitt et al. 2006	83
Tabelle 32:	Coyle et al. 2004	84
Tabelle 33:	Ellis et al. 2006.....	86

1.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Vereinfachte Darstellung des Selektionsprozesses in der Superbase.....	28
Abbildung 2:	Darstellung des Selektionsprozesses.....	34

1.3 Abkürzungsverzeichnis

AD	Atopische Dermatitis
AUD	Australischer Dollar
AUS	Australien
BMV	Betamethasonvalerat
BS	Basistherapie
BVDD	Berufsverband Deutscher Dermatologen
cAMP	Zyklisches Adenosinmonophosphat (cyclic Adenosinmonophosphat)
CDLQI	Index für die Lebensqualität der Kindern mit dermatologischen Erkrankungen (Children's Dermatology Quality of Life Index)
CP	Clobetasolpropionat
D	Deutschland
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
DM	Deutsche Mark
DLQI	Index für die Lebensqualität dermatologischer Patienten (Dermatology Life Quality Index)
EASI	Index für die betroffene Körperoberfläche und den Schweregrad des Ekzems (Eczema Area and Severity Index)
EbM	Evidenzbasierte Medizin
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EU	Europäische Union
FDA	Arzneimittelzulassungsbehörde der Vereinigten Staaten (Food and Drug Administration)
GB	Großbritannien
GBP	Britische Pfund
HA	Hydrokortisonacetat
HC	Hydrocortison
HCB	Hydrocortisonbutyrat
HTA	Health Technology Assessment
ICER	Inkrementelle Kosten (incremental cost-effectiveness ratio)
IGA	Globale Beurteilung der Untersucher (Investigator Global Assessment)
IgE	Immunglobulin E
K. A.	Keine Angabe
mEASI	modifizierter Index für die betroffene Körperoberfläche und den Schweregrad des Ekzems (modified Eczema Area and Severity Index)
MM	Mometasonfuroat
MPA	Methylprednisolonaceponat
NF-kb	Nuklearer Faktor kappa B
NHS	Nationaler Gesundheitsdienst (National Health Service, Großbritannien)
OTC	Rezeptfreies Arzneimittel (Over The Counter)
PC	Prednicarbat
PIQoL-AD	Index für die Lebensqualität der Eltern von mit Neurodermitis betroffenen Kindern (Parent's Index of Quality of Life – Atopic Dermatitis)
QALY	Qualitätsbereinigtes Lebensjahr (Quality-adjusted-life-year)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RKI	Robert-Koch-Institut

Fortsetzung: Abkürzungsverzeichnis

SCORAD	Instrument zur standardisierten Beurteilung des Hautzustandes und Ausprägungsgrades bei Neurodermitis (Scoring of Atopic Dermatitis)
TIX	Therapeutischer Index
TRI	Triamcinolonacetonid
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
USD	United States Dollar
UV	Ultraviolett

1.4 Glossar

Aeroallergen	Inhalationsallergen.
Akuitätsparameter	Kenngröße zur Beurteilung des akuten Verlaufs einer Krankheit.
Anamnese	Erhebung der medizinischen Vorgeschichte einer Krankheit und der aktuellen Befindlichkeit eines Patienten.
Antibiotika	Wirkstoff aus Stoffwechselprodukten von Bakterien oder niederen Pilzarten, die andere Mikroorganismen im Wachstum hemmen oder abtöten.
Antientzündlich	Einer Entzündung entgegenwirkend.
Antihistaminika	Medikamente, die die Wirkung von Histamin bei allergischen Reaktionen blockieren.
Antiinflammatorisch	Entzündungshemmend.
Antikörper	Eiweißstoffe, wie z. B. Immunglobuline, die vom körpereigenen Immunsystem zur Abwehr körperfremder Fremdstoffe (Antigene) gebildet werden.
antomykotisch	Gegen Pilzkrankungen.
Antiseptika	Keimtötende Wirkstoffe.
Applikation	Verabreichung eines Arzneimittels.
Assessment	Auswertung der Evidenz.
Atopie	Genetische Disposition, Allergien zu entwickeln, das heißt, es besteht eine Überempfindlichkeit mit ererbter Veranlagung zu allergischer Rhinitis, allergischer Asthma und atopischem Ekzem (= Neurodermitis).
Atopische Dermatitis	Synonym für Neurodermitis.
Bias	In der Statistik bezeichnet Bias den systematischen Fehler im Gegensatz zum zufälligen Fehler.
Calcineurininhibitoren	Substanzgruppe, die einen Informationsstoff der Zelle (Calcineurin) blockiert.
Ceramid	Wichtiger Bestandteil der Fette in der Hornschicht, die zwischen den Hornzellen eingelagert sind.
Dennie-Morgan-Falte	Doppelte Falte am Augenunterlid.
Depigmentierung	Verlust der Hautfärbung (Pigmente).
Dermatitis	Intoleranzreaktion der Haut, die sich in Form von Rötung, Schuppung, Juckreiz, Hautverdickung (Lichenifikation) und nässenden Reaktionen äußert (Synonym für Ekzem).
Dermatology Life Quality Index	Patientenbasierter dermatologischer Lebensqualitätsindex.
Direkte Kosten	In Geldeinheiten bewerteter Ressourcenverbrauch, der in unmittelbarem Zusammenhang mit der medizinischen Versorgung anfällt, z. B. für ambulante und stationäre Leistungen, für Arznei-, Heil- und Hilfsmittel oder für die häusliche Pflege und Hilfe.

Fortsetzung: Glossar

Diskontierung	Verfahren, bei dem zukünftige Kosten und Effekte, die unmittelbar aus der medizinischen Leistung resultieren, auf den heutigen Zeitpunkt kleiner gerechnet werden. Der Diskontsatz kann sich an unterschiedlichen Größen (z. B. der Rendite langfristiger Staatspapiere oder an staatlichen Vorgaben) orientieren und liegt in der Praxis meistens zwischen 3 % und 5 %.
Disseminiert	Über den ganzen Körper oder bestimmte Körperregionen verteilt.
Eczema herpeticatum	Ausbreitung der Herpesinfektion über große Hautbezirke, meistens mit Fieber und Lymphknotenschwellung.
Effektivität	Grad für das Erreichen eines bestimmten therapeutischen Outputs in einer allgemeinen Patientenpopulation, die eine bestimmte Behandlung unter tatsächlichen oder durchschnittlichen Gebrauchsbedingungen im Falle einer bestimmten medizinischen Fragestellung erhält.
Effizienz	Wahl der Alternative, die bei einem vorgegebenen Mitteleinsatz den höchsten Zielerreichungsgrad erlangt oder die bei einem vorgegebenen Ziel die geringsten Mittel benötigt (Minimal- bzw. Maximalprinzip). Die Effizienz beinhaltet die Gegenüberstellung von Kosten (Mitteleinsatz) und Nutzen (medizinischer Output) im Gegensatz zur Effektivität.
Ekzem	Intoleranzreaktion der Haut, die sich in Form von Rötung, Schuppung, Juckreiz, Hautverdickung (Lichenifikation) und nässenden Reaktionen äußert (Synonym für Dermatitis).
Endogen	Von innen heraus.
Eosinophilen	Bestimmte Art weißer Blutkörperchen (eosinophile Granulozyten).
Erythem	Hautrötung.
Erythrodermie	Großflächige, abnorme Rötung der Haut (im engeren Sinn: Reizung der gesamten Haut).
Exazerbation	Akutes Wiederaufflammen oder eine neuerliche Verschlimmerung des Krankheitszustands.
Extrinsisch	Von außen her bewirkt; im Zusammenhang mit Neurodermitis ist die Gruppe von Patienten gemeint, die – im Gegensatz zu intrinsischer Neurodermitis – typische Immunglobulin E-vermittelte Allergien aufweisen.
Folikulitis	Entzündung der Haarbälge.
Galenik	Lehre der Verarbeitung von Arzneistoffen mit Hilfs- und Trägerstoffen zu Arzneimitteln.
Hautatrophie	Gewebeschwund der Haut mit Verschmälerung aller Schichten.
Hautreizung	Leichte Entzündung der Haut.
Hauttyp	Unterscheidung der Hauttypen entsprechend der Verträglichkeit von Sonnenstrahlung.
Hyperkeratosen	Hornhautverdickung mit pfropfförmigem Zentrum.
Hyperpigmentierung	Gesteigerte Färbung der Haut durch vermehrte Bildung von Hautfarbstoffen (Pigmenten).
Ichthyosis vulgaris	Fischschuppenkrankheit.
Immunglobulin E-Antikörper	Immunglobulin E, beteiligt insbesondere an der Parasitenabwehr und bei allergischen Reaktionen.
Immunmodulator	Das Immunsystem beeinflussender Wirkstoff.
Impetiginisierung	Sekundäre Infektion von Hautläsionen.

Fortsetzung: Glossar

Induration	Umschriebene oder diffuse krankhafte Verhärtung und Verdichtung eines Gewebes oder Organs durch reaktive Bindegewebs-hyperplasie.
Inkrementelle Kosten (ICER)	Differenz der Kosten zweier alternativer Therapieverfahren oder Programme. Wird zur Standardtherapie zusätzlich eine Alternativtherapie angewandt, so wird der Kostenunterschied zwischen Standardtherapie und Alternativtherapie als inkrementelle Kosten bezeichnet.
Indirekte Kosten	Verluste in der gesamtwirtschaftlichen Produktion, die durch krankheitsbedingte verminderte Arbeitsfähigkeit, Erwerbsunfähigkeit oder vorzeitigen Tod verursacht werden.
Inflammatorisch	Entzündliche Wirkung.
Intermittierend	Zeitweilig aussetzend.
Intertriginös	Areale, in denen Haut auf Haut liegt.
Intrinsisch	S. extrinsisch.
Inzidenz	Anzahl von Patienten, bei denen in einem bestimmten Zeitraum eine Krankheit neu diagnostiziert wurde.
Karzinogen	Ein Faktor (Stoff oder Einfluss), der Krebs erzeugen oder fördern kann.
Keratinozyten	Keratin-produzierende Zellen der Epidermis, die verhornendes Plattenepithel bilden.
Klimatherapie	Aufenthalt in Reizklima, meistens am Meer.
Kohorte	Bevölkerungsgruppen mit den gleichen Merkmalen.
Kortikosteroide	Steroidhormone
Kostenwirksamkeitsanalyse / Kosteneffektivitätsanalyse	Form der ökonomischen Evaluation, die die monetären Kosten und Effekte einer medizinischen Intervention dem nicht-monetär bewerteten Behandlungserfolg gegenüberstellt. Dieser kann in gewonnenen Lebensjahren, qualitätsbereinigten Lebensjahren zur Verbesserung der Lebensqualität von Kindern mit Neurodermitis dargestellt werden.
kutan	die Haut betreffend
Langerhanszellen	Dendritische Zellen der Epidermis, die der Antigenpräsentation dienen.
Läsion	Verletzung.
Leitlinie	Systematisch entwickelte Entscheidungshilfen über die angemessene ärztliche Vorgehensweise bei speziellen gesundheitlichen Problemen.
Leukotrienantagonisten	Medikamente, die der Wirkung von Leukotrien entgegenwirken
Lichenifikation	Verdickung der Haut
Lipophilie	Fettlöslichkeit
Lymphatisch	Auf die Lymphe bezogen.
Markov-Modell	Quantitatives Modell von Krankheitsentwicklungen, das die Sequenz und Häufigkeit möglicher Entwicklungszustände unter verschiedenen therapeutischen Szenarien beschreibt und damit die Konsequenzen von Therapieentscheidungen hinsichtlich einer Prognose übersichtlicher macht.
Mastzellen	Gewebeständige Zellen der körpereigenen Abwehr, die viele Botenstoffe, unter anderem Histamin, gespeichert haben.
Milchschorf	Nässender Hautausschlag auf Kopf und Wangen von Säuglingen.
Multifaktoriell	Durch mehrere Einflüsse bedingt.

Fortsetzung: Glossar

Multizentrisch	Von mehreren Studienzentren durchgeführt.
Mykose	Pilzkrankheit.
Neurodermitis	Ekzematische Hauterkrankung mit trockener Haut und Juckreiz. Synonyme: endogenes Ekzem, atopisches Ekzem, Neurodermitis atopica und atopische Dermatitis.
Neuroimmunologie	Wissenschaft, die sich mit Entstehung und Behandlung von immunologisch vermittelten Erkrankungen des Nervensystems und Einflüssen des Nervensystems auf immunologische Vorgänge beschäftigt.
Non-Compliance	Nicht-Befolgen einer ärztlichen Therapieanweisung.
Okklusion	Unter Verschluss (z. B. wenn Creme unter einem Verband aufgetragen wird).
Pädiatrisch	Die Kinderheilkunde betreffend.
Pathogenese	Die Pathogenese beschreibt die Entstehung einer physischen oder psychischen Erkrankung oder den Verlauf eines krankhaften Prozesses bis zu einer Erkrankung.
Perioral	In Umgebung der Mundöffnung.
Phosphodiesterase	Enzym, das den Abbau von cyclo-Guanosinmonophosphat bewirkt.
Photokarzinogenität	Die Eigenschaft einer Substanz, längerfristig in Kombination mit Licht Hauttumore auszulösen.
Phototherapie	Behandlung mit UV-Licht.
Placebo	Ein in seinen äußerlich feststellbaren Eigenschaften einem echten Arzneimittel gleichendes Präparat, das aber dessen eigentliche Wirkstoffe nicht enthält.
Polidocanol	Juckreizstillender Wirkstoff, der in Lotionen und Cremes gemischt werden kann.
Prävalenz	Häufigkeit des Auftretens einer bestimmten Erkrankung in einer Bevölkerungsgruppe.
Provokationsfaktor	Auslösender Faktor.
Pruritis	Juckreiz.
Psychosomatisch	Von seelischen Vorgängen beeinflusst.
Qualitätsbereinigtes Lebensjahr (QALY)	Konzept, bei dem die Zeit, die in einem Gesundheitszustand verbracht wird, multiplikativ mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gewichtet wird, die diesem Gesundheitszustand, meistens aus der Sicht des Patienten oder der Allgemeinbevölkerung, zugeordnet wird. Ein QALY ist ein bei vollständiger Gesundheit verbrachtes Lebensjahr.
Randomisiert	Aufteilung von Studienteilnehmern per Zufall auf zwei oder mehr Studienarme.
Remission	Vorübergehendes oder dauerhaftes Nachlassen von Krankheitszeichen.
Rezidiv	Rückfall.
Rezidivierend	Wiederkehrend.
Rhagaden	Hautrisse.
Rosacea	Akneähnliche chronische Hauterkrankung des Gesichts (Wangen, Nase und Stirn) mit fleckförmigen unnatürlichen Rötungen sowie schubweise auftretende Knötchen, Pusteln und oberflächlich erweiterte Äderchen.
Sekundärinfektion	Infektion auf oder in einem vorerkrankten Organ.
Sensibilisierung	Einleitung einer spezifischen Immunantwort.

Fortsetzung: Glossar

Sensitivitätsanalyse	Methode, mit deren Hilfe untersucht wird, welchen Einfluss Variationen in den Annahmen oder fehlende Präzision in den Schätzungen von Variablen auf das Ergebnis einer ökonomischen Evaluation haben. Unterschieden werden einfache Sensitivitätsanalysen, bei denen eine Variable oder Annahme geändert wird, und multiple Sensitivitätsanalysen, bei denen mehrere Annahmen oder Variablen simultan variiert werden.
Staphylococcus aureus	Bakterium, typischer Eitererreger.
Steroide	Sammelbegriff für verschiedene Stoffe, die im eigentlichen Sinn den Hormonen zuzuschreiben sind.
Steroidinduziert	Durch Steroide hervorgerufen.
Striae distensae	Hautdehnungsstreifen.
Superinfektion	Starke Sekundärinfektion.
Systemisch	Den Gesamtorganismus betreffend.
Systemische Therapie	Behandlungsmöglichkeit, bei der die Therapie durch Tabletten oder mittels Injektionen durchgeführt wird.
Topisch	Äußerlich.
Transkriptionsfaktor	Protein, das die Synthese der mRNA kontrolliert.
T-Zellen	T-Lymphozyten, eine Form weißer Blutkörperchen, die an der Immunabwehr beteiligt sind.
Zytokine	Körpereigene Substanzen, die von Zellen des Immunsystems produziert werden und eine Rolle bei der Steuerung der körpereigenen Abwehr spielen.

2 Zusammenfassung

Gesundheitspolitischer Hintergrund

In den Industrienationen sind ca. 2,5 % der Bevölkerung – der Großteil davon Kinder – von Neurodermitis betroffen. Mit einer Prävalenz bis zum Schulanfang von 8 bis 16 % stellt die Neurodermitis die häufigste chronische Hauterkrankung in Deutschland im Kindesalter dar.

Wissenschaftlicher Hintergrund

Im Mittelpunkt der Behandlung von Kindern mit Neurodermitis steht das Bemühen, das Austrocknen der Haut zu vermeiden, die Symptome (wie z. B. den Juckreiz und die Hautentzündungen) zu vermindern und Provokationsfaktoren zu identifizieren und zu vermeiden, um eine Verbesserung der Lebensqualität der Patienten zu erreichen und die Hauterkrankung unter Kontrolle zu halten. Zu den Behandlungsmöglichkeiten der Neurodermitis zählen sowohl topisch (äußerlich) als auch systemisch (innerlich) anwendbare Medikamente. Zur topischen antiinflammatorischen Behandlung der Neurodermitis ist der Einsatz von Kortikosteroiden eine seit Jahrzehnten durchgeführte Standardtherapie. 2002 wurde außerdem eine neue Wirkstoffgruppe, die Calcineurininhibitoren (die Wirkstoffe Tacrolimus und Pimecrolimus), die zur topischen antientzündlichen Behandlung angewandt wird, in Deutschland zugelassen. Die Neurodermitis stellt aufgrund ihrer hohen Prävalenz einen relevanten Kostenfaktor für das deutsche Gesundheitssystem dar. Für 1999 wurden allein die Kosten für die Behandlung von Neurodermitispatienten mit Kortikosteroiden auf 230 Mio. Euro pro Jahr für das deutsche Gesundheitssystem geschätzt. Werden andere direkte Kosten wie die für Krankenhausaufenthalte oder Arztpraxengebühren eingeschlossen, ergeben sich Kosten von ca. 3,57 Bio. Euro.

Fragestellung

Wie sind die Effektivität und die Effizienz der topischen antientzündlichen Behandlung der Neurodermitis im Kindesalter zu beurteilen?

Methodik

Die systematische Literatursuche (in 35 internationalen Datenbanken) ergibt 1335 Zusammenfassungen. Nach einem zweiteiligen Selektionsprozess mit definierten Kriterien verbleiben 24 Artikel zur Bewertung.

Ergebnisse

Von den 19 medizinischen bewerteten Volltexten liegen nur zwei zum direkten Vergleich der Effektivität und Sicherheit von Tacrolimus und Kortikosteroiden vor. Die beiden Studien besagen, dass Tacrolimussalbe stärker wirksam ist als Hydrokortisonacetat. Studien zum direkten Vergleich von Pimecrolimus mit Kortikosteroiden gibt es nicht. Zwei randomisierte kontrollierte Studien haben gezeigt, dass die intermittierende Anwendung von Pimecrolimus den Verbrauch von Kortikosteroiden reduzieren kann. Von den bewerteten ökonomischen Studien liegen zwei Modellrechnungen vor, die topische Kortikosteroide und Calcineurininhibitoren direkt vergleichen. Die zwei Modellrechnungen kommen zu dem Ergebnis, dass die Anwendung von topischen Kortikosteroiden bei Kindern mit milder bis moderater Neurodermitis effektiver und kostengünstiger ist als die Anwendung mit Pimecrolimus. Die Behandlung mit Tacrolimus weist zwar höhere Kosten, aber auch eine höhere Effektivität auf.

Diskussion

Topische Kortikosteroide haben fünf Jahrzehnte lang die Therapie der Patienten mit Neurodermitis maßgeblich bestimmt und sind durch mehrere Studien nachweislich indiziert. Die Wirksamkeit der neueren topischen Calcineurininhibitoren wurde bereits in mehreren Studien belegt. Weil Tacrolimus und Pimecrolimus erst vor wenigen Jahren zugelassen wurden, fehlen für diese Calcineurininhibitoren noch größere Erfahrungen aus der Praxis. In Bezug auf die ökonomischen Aspekte ist zu beachten, dass häufig argumentiert wird, Pimecrolimus sei kosteneffektiv, da die berechneten qualitätsbereinigten Lebensjahre unterhalb des immer wieder kolportierten Werts von 50000 USD liegen. Letztendlich liegt es aber immer im Ermessen der jeweiligen Entscheidungsträger in einer Gesellschaft, wie viel ihnen ein qualitätsbereinigtes Lebensjahr wert ist.

Schlussfolgerungen

Sowohl aus medizinischer als auch aus ökonomischer Sicht liegen derzeit noch nicht ausreichend Beweise vor, dass es für die Therapie von Kindern mit Neurodermitis neben Kortikosteroiden andere antientzündliche Präparate gibt, die effektiver und / oder effizienter sind. Für die Behandlung von Kindern mit Neurodermitis, die Kortikosteroide nicht vertragen oder nicht auf sie ansprechen, oder mit Läsionen an „hautempfindlichen“ Lokalisationen, scheinen Calcineurininhibitoren eine gute Alternative darzustellen.

3 Abstract

Health political background

In developed countries 2.5 % of the population - mainly children - are affected by atopic dermatitis. During the past few years its prevalence amongst school children has risen decisively and now lies between 8 to 16 %. It is the most frequent chronic skin disease amongst school-aged children.

Scientific background

Current methods of treating atopic dermatitis among children focus on containing and preventing the illness's further progression. Preventing dry skin, relieving symptoms (such as pruritis and inflammation of the skin) and identifying and avoiding provoking factors are elementary goals of treatment. Successful treatment can substantially increase the children's quality of life. Possible therapies of children affected by atopic dermatitis include both topically and systemically applied pharmaceuticals. During the past ten years the use of corticosteroids has been the standard topical anti-inflammatory therapy in case of aggravating inflammations. In 2002 a new group of pharmaceutical substances (topical calcineurin inhibitors tacrolimus and pimecrolimus) was authorised in Germany for topical anti-inflammatory treatment of patients. Because of its high prevalence atopic dermatitis represents a major expense factor to the German health care system. In 1999 the costs of the treatment of atopic dermatitis with corticosteroids in Germany amounted to 230 million Euro. If other direct costs for the treatment are included, for example hospitalisation or doctor appointments, the total costs amount to 3.57 billion Euro.

Research question

How effective and efficient are topical anti-inflammatory treatments of children with atopic dermatitis?

Methods

A systematic literature search was performed in 35 international databases which yielded 1335 articles. Following a two-part selection process according to predefined criteria 24 publications were included in the assessment.

Results

Of 19 randomised controlled clinical trials, which were included in the assessment, only two evaluated the effect of topical corticosteroids in comparison to tacrolimus, which is one of the calcineurin inhibitors. Both studies show that tacrolimus is more effective than hydrocortisone acetate in children with moderate to severe atopic dermatitis. No study was found that directly compares corticosteroids with pimecrolimus in the treatment of paediatric patients with atopic dermatitis. However, two trials show that an intermittent treatment with pimecrolimus can reduce the need for topical corticosteroids. Two publications focusing on the costs of atopic dermatitis, provide model calculations comparing the use of topical corticosteroids and calcineurin inhibitors. The calculations show that the treatment with pimecrolimus is inferior to the treatment with topical corticosteroids in children with mild to moderate atopic dermatitis. Furthermore the treatment with tacrolimus appears to be more expensive however also more effective in comparison to topical corticosteroids.

Discussion

During the past five decades topical corticosteroids have represented the first choice therapy when it comes to atopic dermatitis. Their effectiveness has been proven by several studies. Amongst newer generations of topical corticosteroids the occurrence of adverse side effects seems to be less frequent. Due to the fact that they have only recently been authorised experience with tacrolimus and pimecrolimus is limited. So far the only adverse side effect of the calcineurin inhibitors appears to be a burning sensation of the skin. One point for discussion concerns the economical aspects of the

treatment of atopic dermatitis. The cost-effectiveness of pimecrolimus has been based on the calculated costs per quality-adjusted life year, which were lower than the frequently hawked value of 50000 USD. It is up to policy makers to decide on the actual value of a quality-adjusted life year.

Conclusions / Recommendations

From a medical as well as an economical viewpoint, there appears to be insufficient evidence stating that inflammatory steroid-free substances are more effective and / or efficient than topical corticosteroids. Based on the results of the studies that have been included in this assessment therapies based on calcineurin inhibitors seem to constitute a good alternative in case a child is unresponsive or intolerable to topical corticosteroids and for the treatment of intertriginous areas.

4. Kurzfassung

4.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund

In den Industrienationen sind ca. 2,5 % der Bevölkerung – der Großteil davon Kinder – von Neurodermitis betroffen. In Deutschland leiden zwischen 2 und 10 % der Bevölkerung mehr oder weniger stark an dieser Erkrankung. Nach Angaben der Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und des Berufsverbandes Deutscher Dermatologen (BVDD) ist in Deutschland die Prävalenz der Neurodermitis bis zum Schulanfang in den letzten Jahrzehnten deutlich gestiegen und liegt derzeit zwischen 8 bis 16 %. Damit stellt sie die häufigste chronische Hauterkrankung im Kindesalter dar.

4.2 Wissenschaftlicher Hintergrund

Die Manifestation der Neurodermitis ist äußerst variabel: Klinische Unterschiede lassen sich sowohl im altersabhängigen Verlauf als auch im zeitgleichen Auftreten von verschiedenen primären und sekundären Symptomen erkennen. Der quälende Juckreiz tritt sowohl tagsüber, am stärksten aber abends und in der Nacht auf. Er ist für die meisten betroffenen Kinder das zentrale Problem der Neurodermitis.

Es gibt keine generelle Ursache für Neurodermitis, vielmehr spielen mehrere Einzelfaktoren zusammen. Zu diesen gehören sowohl endogene (persönliche) Faktoren (wie erbliche Veranlagung oder psychische Faktoren) als auch Umwelteinflüsse (wie Allergene und Hautreizungen).

Das Hauptziel der Therapie im Fall einer Neurodermitis ist es, die Hauterkrankung unter Kontrolle zu bekommen und zu reduzieren. Im Mittelpunkt der Behandlung von Kindern mit atopischer Dermatitis steht das Vermeiden des Austrocknens der Haut, das Erleichtern der Symptome (wie z. B. des Juckreizes und der Hautentzündungen) und das Identifizieren und Vermeiden von Provokationsfaktoren. Diese Maßnahmen werden gesetzt, um eine Verbesserung der Lebensqualität der Kinder zu erreichen. Die Behandlung muss individuell auf die betroffenen Kinder abgestimmt werden. Zu den Behandlungsmöglichkeiten der Neurodermitis zählen sowohl topisch (äußerlich) als auch systemisch (innerlich) anwendbare Medikamente. Zur topischen antiinflammatorischen Behandlung der Neurodermitis ist der Einsatz von Kortikosteroidpräparaten eine seit Jahrzehnten durchgeführte Standardtherapie. Vor einigen Jahren wurde außerdem eine neue Wirkstoffgruppe, die Calcineurininhibitoren (die Wirkstoffe Tacrolimus und Pimecrolimus), die zur topischen antientzündlichen Behandlung angewandt wird, zugelassen.

Die Neurodermitis stellt aufgrund ihrer hohen Prävalenz einen relevanten Kostenfaktor für das deutsche Gesundheitssystem dar. Für 1999 wurden allein die Kosten für die Behandlung von Neurodermitispatienten mit Kortikosteroiden auf 230 Mio. Euro pro Jahr für das deutsche Gesundheitssystem geschätzt. Schließt man andere direkte Kosten wie die für Krankenhausaufenthalte oder Arztpraxengebühren, kommt man auf ca. 3,57 Bio. Euro. Hinzu kommen verschiedenste Formen von Selbstbeteiligungen. Aufgrund der steigenden Prävalenz der Neurodermitis ist mit einem weiteren Anstieg der Kosten für das Gesundheitssystem zu rechnen.

4.3 Forschungsfragen

Als Forschungsfragen sind zu nennen: Welche medizinische Effektivität weisen die verschiedenen antientzündlichen topischen Wirkstoffen zur Behandlung der Neurodermitis in der Pädiatrie auf? Welche Risiken weisen diese therapeutischen Maßnahmen auf? Wie ist die ökonomische Effizienz der verschiedenen antientzündlichen topischen Wirkstoffe zur Behandlung der Neurodermitis in der Pädiatrie zu beurteilen? Welche ethischen, sozialen und juristischen Aspekte sind zu berücksichtigen?

4.4 Methodik

Vorliegender HTA-Bericht verfolgt die Methodik eines systematischen Literaturreviews. Aus der systematischen Literatursuche (DIMDI-HTA-Superbase sowie HTA- und Cochrane-Datenbanken, August 2006) resultieren 1335 Zusammenfassungen. Nach einem zweiteiligen Selektionsprozess nach einheitlichen, vorab definierten Kriterien verbleiben 19 Volltexte für die Beantwortung der medizinischen Fragestellung, fünf Texte werden für die ökonomische Fragestellung bewertet und acht Artikel werden der Behandlung der ethischen Aspekte zugeordnet. Für die Behandlung der juristischen Aspekte wer-

den relevante Gesetzestexte herangezogen. Diese Literatur wird gemäß festgelegter Kriterien bewertet. 26 Publikationen werden entsprechend durch Handsuche ergänzt.

4.5 Ergebnisse

Obwohl topische Kortikosteroide häufig in der Pädiatrie angewendet werden, wurden in den letzten Jahren überraschend wenige randomisierte kontrollierte Studien (RCT) zu deren Effektivität bei Kindern publiziert. Der Hauptteil der klinischen Studien zur topischen Anwendung von Kortikosteroiden bei Neurodermitis wird im Berichtszeitraum bis 2000 dargestellt und ist von mangelhafter Qualität. Von den insgesamt 19 RCT, die für den medizinischen Teil der Themenstellung von inhaltlicher Relevanz sind, untersuchen sieben die Effektivität von Kortikosteroiden in der Behandlung von Kindern mit Neurodermitis, entweder im Vergleich zu Placebo, zu anderen topischen Kortikosteroiden oder zu Tacrolimus (einem der Calcineurininhibitoren).

Ein RCT weist nach, dass im Vergleich zu Placebo, Fluocinolonacetonid (ein topisches Kortikosteroid) bei Kindern ab zwei Jahren einen größeren Therapieeffekt zeigt. Des Weiteren werden in dieser Studie keine Beweise für lokale Nebenwirkungen oder für eine Hemmung der Hypophysen-Nebennierenachse infolge der Fluocinolonacetonidtherapie gefunden. In einer zweiten Studie wird gezeigt, dass sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern (ab drei Monaten) nach Stabilisierung der Neurodermitiserkrankung das Risiko eines Rezidivs durch eine längere intermittierende Anwendung (über vier Wochen (vier Tage pro Woche) und danach über zusätzliche 16 Wochen (zwei Tage / Woche)) von Fluticasonpropionat signifikant gesenkt werden kann. Hinsichtlich Nebenwirkungen (wie beispielsweise Hautverdünnung) der Medikation, können bei längerer intermittierender Anwendung keine Unterschiede zwischen Fluticasonpropionat und Placebo gefunden werden. Zum Vergleich von verschiedenen Kortikosteroiden untereinander werden nur drei RCT bewertet. In diesen Studien wird die Behandlung mit Hydrokortison bei Kindern im Vergleich zu Betamethasonvalerat, Fluticasonpropionat bzw. Desonid evaluiert. Hydrokortison ist eines der meistangewendeten mildereren topischen Kortikosteroide. Die Anwendung dieses Wirkstoffs kann auf Basis der Studien auch bei kleinen Kindern als sicher betrachtet werden. Aus einer der Studien ergibt sich, dass eine kurze Behandlung mit Betamethasonvalerat gleich effektiv ist, wie eine längere Anwendung des mildereren Kortikosteroids Hydrokortison. Im Vergleich zu Fluticasonpropionat bzw. Desonidsalbe erscheint Hydrokortison weniger wirksam. Da es nur eine geringe Anzahl an qualitativ hochwertigen Studien zum Vergleich von verschiedenen topischen Kortikosteroiden gibt, werden in diesem HTA-Bericht nicht alle Kortikosteroide analysiert.

Es werden zwei RCT, beide mit demselben Erstautor, die einen Vergleich von Kortikosteroiden mit Tacrolimussalbe enthalten, bewertet. In beiden Studien zeigt sich, einerseits die Tacrolimussalbe signifikant wirksamer als Hydrokortisonacetat, da die mediane Reduktion des EASI-Score (Index für die betroffene Körperoberfläche und den Schweregrad des Ekzems), des mEASI-Score (eines modifizierten EASI-Score) und der betroffenen Körperoberfläche bei den mit Tacrolimus behandelten Kindern größer war. Andererseits wird in den beiden Tacrolimusgruppen signifikant öfter ein brennendes Gefühl auf der Haut gemeldet. Bei den meisten Kindern geht diese unerwünschte Nebenwirkung nach drei bis vier Tagen zurück. Bei anderen Nebenwirkungen der Therapie zeigen sich keine Unterschiede zwischen Tacrolimus und Hydrokortisonacetat. Es liegen keine RCT zu einem klinischen Vergleich von Kortikosteroiden vs. Pimecrolimus in der Behandlung von Kindern mit Neurodermitis vor.

Zwei Studien zeigen bei Kindern mit moderater bis schwerer Neurodermitis ein signifikant besseres Ansprechen auf die Therapie bei einer Behandlung mit Tacrolimus (0,03 %, 0,1 % und 0,3 %) im Vergleich zu Placebo. Allerdings ist in einer der beiden Studien die Inzidenz von brennender Haut, von Varicella und von Juckreiz in der 0,03%-Tacrolimus- höher als in der Placebogruppe. Zwischen den drei Wirkstoffmengen ergeben sich keine signifikanten Unterschiede. Die Aufnahme von Tacrolimus im Blut der Patienten scheint vereinbar mit einer minimalen systemischen Aufnahme des Wirkstoffs.

Zum Vergleich von Pimecrolimus mit Placebo liegen sieben Studien vor. Einige der oben genannten Studien haben in ihr Patientenkollektiv Kinder unter zwei Jahren aufgenommen. Zurzeit liegt in Deutschland aber noch keine offizielle Zulassung für Pimecrolimus zur Behandlung von Neurodermitis bei Kleinkindern (unter zwei Jahren) vor. Bei drei der Studien sind die Verbesserung der Neurodermitis und die mediane Reduktion des EASI-Score, des mEASI-Score und des IGA (Investigator

Global Assessment) -Score bei der Behandlung mit Pimecrolimus im Vergleich zu Placebo größer. In drei RCT wird die Effektivität von Pimecrolimus im Vergleich zu Placebo anhand der Inzidenz von Schüben und dem Zeitraum bis zum ersten Schub ab dem Beginn der Therapie beurteilt. In allen drei Studien ist der Anteil von Patienten ohne Schübe innerhalb von sechs bzw. zwölf Monaten signifikant größer in der Gruppe, die mit Pimecrolimus statt Placebo behandelt wird. Ebenso ist die mediane Zeit bis zum ersten Schub in der Pimecrolimus- signifikant länger als in der Placebogruppe. Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Nebenwirkungen. Zusätzlich besagen zwei der Studien, dass die Anwendung von Pimecrolimus den Verbrauch von Kortikosteroiden (die in den Studien zugelassen waren im Falle von Schüben) reduziert. Zum direkten Vergleich der Calcineurininhibitoren Tacrolimus und Pimecrolimus liegt eine Studie vor, die keine signifikanten Unterschiede in der Effektivität der beiden Behandlungen nachweisen kann.

In zwei Studien werden mögliche Veränderungen der Lebensqualität der betroffenen Kinder und ihrer Eltern durch Pimecrolimus bzw. Tacrolimus untersucht. Mehr als die Hälfte der mit Tacrolimus behandelten Patienten erfahren positive Effekte auf den Schweregrad des Juckreizes, auf das Selbstbewusstsein, die Gemütslage, das Schlafen und die Leistungen in der Schule. Pimecrolimus zeigt auch eine signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo in der Verbesserung der Lebensqualität der Eltern von Kindern mit Neurodermitis.

Von den insgesamt 14 für die ökonomische Themenstellung im weiteren Sinn relevanten Studien befassen sich neun mit den Kosten der Neurodermitis. Diese Studien werden für die Hintergrunddarstellung herangezogen. Bei den anderen fünf Texten handelt es sich bei zwei Publikationen um systematische Reviews. Einer dieser systematischen Reviews, behandelt in Bezug auf die Kosteneffektivität bei Kindern nur Studien, die für den gegenständlichen Bericht als Originalarbeiten vorliegen, weshalb auf diesen Bericht hier nicht näher eingegangen wird. Im zweiten systematischen Review wird eine umfangreiche Modellrechnung für Tacrolimus und Pimecrolimus bei Kindern und Erwachsenen modelliert. Die Modellrechnung kommt zu dem Ergebnis, dass die Anwendung von Pimecrolimus bei Kindern mit milder bis moderater Neurodermitis durch die Anwendung mit topischen Kortikosteroiden dominiert wird. Das heißt, die Kosten von Pimecrolimus sind, bei einer geringeren Effektivität, höher. Die Behandlung mit Tacrolimus weist in dieser Modellrechnung zwar höhere Kosten, aber auch eine höhere Effektivität als Kortikosteroide auf. Die inkrementellen Kosten pro qualitätsbereinigtem Lebensjahr (QALY) bewegen sich je nach Behandlungsstrategie und Körperregion (Gesicht oder Ganzkörper) zwischen 9083 GBP und 35669 GBP.

Die anderen drei Studien sind ebenfalls Modellrechnungen. Eine dieser Studien vergleicht ebenfalls Kosten und Nutzen von Pimecrolimus vs. Kortikosteroiden. Zusätzlich werden die inkrementellen Kosten pro QALY von Pimecrolimus vs. Placebo berechnet. Diese Studie kommt zum Ergebnis, dass die Anwendung von Pimecrolimus bei Kindern mit milder bis moderater Neurodermitis durch die Anwendung mit topischen Kortikosteroiden dominiert wird.

Die beiden anderen Studien berechnen die Kosteneffektivität von Pimecrolimus vs. Placebo (das heißt, die inkrementellen Kosten pro QALY für Pimecrolimus vs. Placebo). Beide berechnen in einem Markov-Modell die inkrementelle Kosteneffektivität von Pimecrolimus vs. Placebo. Bei beiden Strategien wird das Kortikosteroid erst ab einem definierten Schweregrad verabreicht. Während der Behandlung mit dem Kortikosteroid erfolgt keine Behandlung mehr mit Pimecrolimus.

Eine der Studien berechnet für die teilnehmenden Kinder inkrementelle Kosten aus Sicht des kanadischen Gesetzgebers von 1267 USD und aus Sicht der gesamten Gesellschaft von 1185 USD. Die inkrementellen QALY liegen bei 0,3. Die inkrementellen Kosten pro QALY liegen aus Sicht des kanadischen Gesetzgebers bei 40000 USD und aus Sicht der gesamten Gesellschaft bei 38000 USD.

Die andere Studie berechnet die inkrementellen Kosten pro QALY für die betroffenen Kinder mit 34108 USD.

Die soziale und ethische Diskussion geht vor allem auf psychosomatische Aspekte, die Verbesserung der Lebensqualität und Neurodermitisschulungen ein. Im Hinblick auf die psychosomatischen Aspekte bei Neurodermitiserkrankungen spielt vor allem die Beziehung zu den Eltern eine große Rolle.

In den Neurodermitisschulungen lernen Patienten als auch Angehörige einen besseren Umgang im täglichen Leben mit der Erkrankung als auch mit psychosozialen Einschränkungen.

In Bezug auf die Lebensqualität wird festgestellt, dass eine Behandlung mit den beiden neueren Wirkstoffen Tacrolimus und Pimecrolimus eine positive Auswirkung auf die Lebensqualität der Patienten mit sich bringt.

Zusätzlich zu herkömmlichen Behandlungen mit Calcineurininhibitoren (Tacrolimus und Pimecrolimus) und Kortisontherapie entscheiden sich Patienten häufig für eine Therapie mit rezeptfreien „Off Label Use“-Arzneimitteln, die jedoch in den meisten Fällen von den Patienten selbst bezahlt werden müssen.

4.6 Diskussion

Topische Kortikosteroide haben fünf Jahrzehnte lang die Therapie der Patienten mit Neurodermitis maßgeblich bestimmt und sind durch mehrere Studien nachweislich indiziert. Bei Kindern besteht bei längerer Anwendung von potenten topischen Kortikosteroiden und Anwendung auf sensiblen Hautarealen die Gefahr von Nebenwirkungen wie z. B. Hautatrophie. Derzeit, mit den neueren Kortikosteroiden, kommen, die früher zum Teil ausgeprägten Nebenwirkungen seltener vor.

Die Wirksamkeit der neueren topischen Calcineurininhibitoren wurde bereits in mehreren Studien belegt. Weil Tacrolimus und Pimecrolimus erst vor wenigen Jahren zugelassen wurden, fehlen für diese Calcineurininhibitoren noch größere Erfahrungen aus der Praxis. Bisher scheint deren einzige Nebenwirkung das mit der Zeit nachlassende Brennen auf der Haut bei / nach Anwendung zu sein. Für Tacrolimus war die längste Laufzeit der hier bewerteten Studien nur zwölf Wochen, weshalb über die Effekte einer Langzeitanwendung von Tacrolimus keine schlüssigen Aussagen erfolgen können. Die Datenlage zur möglichen Photokarzinogenität der Anwendung von Calcineurininhibitoren bei Menschen ist noch sehr dünn, weshalb die Bedeutung der Befunde der tierexperimentellen Studien für Menschen noch unklar ist.

Zum direkten Vergleich der Effektivität und Sicherheit von Tacrolimus und Kortikosteroiden liegen nur zwei Studien vor. Laut den Autoren dieser Studien ist bei Kindern mit moderater bis schwer ausgeprägter Neurodermitis die Tacrolimussalbe stärker wirksam als Hydrokortisonacetat. Studien zum direkten Vergleich von Pimecrolimus mit Kortikosteroiden gibt es leider nicht. Zwei RCT haben gezeigt, dass die intermittierende Anwendung von Pimecrolimus den Verbrauch von Kortikosteroiden reduzieren kann.

In Bezug auf die ökonomischen Aspekte ist zu diskutieren, dass vonseiten der Autoren Ellis et al. und Coyle et al. argumentiert wird, Pimecrolimus sei kosteneffektiv, da die berechneten QALY unterhalb des immer wieder kolportierten Werts von 50000 USD liegen. Letztendlich liegt es aber immer im Ermessen der jeweiligen Entscheidungsträger in einer Gesellschaft, wie viel ihnen ein QALY wert ist.

Hinsichtlich der ethischen und sozialen Aspekte wird angemerkt, dass Neurodermitispatienten häufig unter Ausgrenzung im Alltag leiden. Diese soziale Ausgrenzung könnte durch bessere Aufklärung vermieden werden.

In Bezug auf die juristischen Aspekte, bietet sich an, Alternativbehandlungen als anerkannte Behandlungsmöglichkeiten in die Therapie miteinzubeziehen.

4.7 Schlussfolgerung / Empfehlung

Sowohl aus medizinischer als auch aus ökonomischer Sicht liegen derzeit noch nicht ausreichend Beweise dafür vor, dass es für die Therapie von Kindern mit Neurodermitis neben Kortikosteroiden andere antientzündliche topische steroidfreie Präparate gibt, die effektiver und / oder effizienter sind. Aufgrund der in diesem HTA-Bericht analysierten und zusammengefassten Studienergebnisse stellen in der Behandlung von Kindern mit Neurodermitis Calcineurininhibitoren eine gute Alternative zu Kortikosteroiden dar, wenn das Kind keine Kortikosteroide verträgt oder nicht (mehr) ausreichend auf die Therapie mit diesen anspricht und bei der Behandlung von Läsionen an hautempfindlichen Lokalisationen.

5 Summary

5.1 Health political background

In developed countries around 2.5 % of the population – the majority children – is diagnosed with atopic dermatitis. In Germany already around 2 to 10 % of the population is affected. According to the guidelines of the German dermatologic society and the professional organisation of German dermatologists the prevalence of atopic dermatitis in school children has risen during the last few years. It is now between 8 to 16 %, meaning that it is the most frequent chronic skin disease at school age.

5.2 Scientific background

Atopic dermatitis has a variety of clinical presentations: Differences can be seen in the age-related course of the disease as well as in the incidence of primary and secondary signs and symptoms. For most children with atopic dermatitis the itching sensation (pruritis), which is generally most severe in the evening and at night, is the symptom which causes the most distress.

There does not exist one precise cause for atopic dermatitis, but it rather develops as a result of a combination of congenital and physiological factors and environmental influences.

Current methods of treating atopic dermatitis among children focus on containing and preventing the illness's further progression. Preventing dry skin, relieving symptoms (such as pruritis and inflammation of the skin) and identifying and avoiding provoking factors are elementary goals of treatment. Successful treatment can substantially increase the children's quality of life. Possible therapies of children affected by atopic dermatitis include both topically and systemically applied pharmaceuticals. During the past ten years the use of corticosteroids has been the standard topical anti-inflammatory therapy in case of aggravating inflammations. A few years ago a new group of pharmaceutical substances (the topical calcineurin inhibitors tacrolimus and pimecrolimus) was approved for the topical anti-inflammatory treatment of patients with atopic dermatitis.

Because of its high prevalence, atopic dermatitis forms a relevant expense factor for the German health care system. In 1999 the costs of the treatment of atopic dermatitis with corticosteroids in Germany amounted to 230 million Euro. If other direct costs for the treatment of atopic dermatitis, for example for hospitalisation or doctors visits, are included the total costs amount to 3.57 billion Euro. In addition to these costs patients (or their parents) also have to pay different forms of co-payments. Based on the fact that the prevalence of atopic dermatitis continues to rise, it is expected that the costs that can be accounted to this disease will further increase.

5.3 Research questions

The central questions in this study are the following: How clinically effective are corticosteroids compared to other anti-inflammatory pharmaceuticals in the treatment of pediatric patients with atopic dermatitis? What are the risks associated with these therapies? How economically effective are corticosteroids compared to other anti-inflammatory pharmaceuticals in the treatment of paediatric patients with atopic dermatitis? What ethical, social and juristical aspects are to be considered?

5.4 Methods

This Health Technology Assessment was conducted by applying the methods for a systematic literature review. The systematic literature search (DIMDI-HTA-superbase as well as HTA- and Cochrane-databases) yielded 1335 abstracts. Following a two-part selection process according to predefined criteria 19 medical, five economic and eight ethical publications were included in the assessment. Relevant legal acts regarding juridical aspects were also searched. Information extraction and assessment of the selected studies were performed according to pre-defined criteria. 26 publications were added by hand search.

5.5 Results

Even though topical corticosteroids are commonly used in the treatment of paediatric patients with atopic dermatitis, a surprisingly small number of randomised controlled clinical trials evaluating their effectiveness in this group of patients were identified. Most of the studies concerning the topical application of corticosteroids on children with atopic dermatitis have been published before the year

2000 and are of poor methodological quality. Of the 19 randomised controlled clinical trials which were included in the assessment seven evaluated topical corticosteroids in comparison to placebo, other topical corticosteroids or tacrolimus, which is one of the calcineurin inhibitors.

One of these studies concluded that in the treatment of children who are older than two years the topical corticosteroid flucinolone acetonide is more effective compared to placebo. The authors found no proof for adverse local side effects or for adrenal suppression attributable to the Flucinolone Acetonide therapy. A second trial demonstrated that in adult as well as pediatric patients (older than three months), once the disease has been stabilized, the risk of relapse of atopic dermatitis can be significantly reduced by extended intermittent dosing with fluticasone propionate. With regard to side effects (such as skin atrophy) no differences were found between fluticasone propionate and placebo in this study. Three selected studies comprised a comparison among different kinds of corticosteroids. These studies compared Hydrocortisone with betamethasone valerate, fluticasone propionate and desonide respectively. Hydrocortisone is one of the most applied milder corticosteroids. Based on these studies, the application of hydrocortisone in the treatment of small children can be considered as safe. From one of the studies, it can be concluded that treatment with betamethasone valerate over a short period is as effective as applying the milder corticosteroid hydrocortisone over a longer time period. Compared to fluticasone propionate and desonide hydrocortisone appears to be less effective. Due to the small number of randomised controlled clinical trials of sufficient quality within this field, not all available corticosteroids were analysed in the assessment.

Two trials which were documented by the same author and which contain a comparison of corticosteroids with tacrolimus were selected. Both these studies showed, through comparing disease severity scores and affected body surface areas, that tacrolimus is more effective than hydrocortisone acetate in children with moderate to severe atopic dermatitis. However, the children treated with tacrolimus more often experienced a burning sensation on the skin. In most cases this adverse local side effect disappeared after three to four days of treatment. Other side effects showed no differences between tacrolimus and hydrocortisone acetate. No studies comparing corticosteroids with pimecrolimus in the treatment of paediatric patients with atopic dermatitis were found.

Two studies showed that in treating children with moderate to severe atopic dermatitis tacrolimus is significantly more effective than placebo. On the other hand, in one of the two studies the incidence of a burning skin, of varicella and of pruritis was higher in the group of patients treated with tacrolimus. No differences were measured between the three available concentrations of tacrolimus. The observed tacrolimus blood concentrations in these studies were consistent with minimal absorption of the substance through the affected skin.

Seven of the included studies compared the calcineurin inhibitor pimecrolimus with placebo. Some of these studies also included children under two years of age, whereas in Germany pimecrolimus is currently only authorized for the treatment of children aged above two years. In three studies the median reductions of the disease severity scores were larger following treatment with pimecrolimus compared to placebo. In three other studies the effectiveness of pimecrolimus was assessed on the basis of the incidence of disease flares and the time passed between the onset of the therapy and the occurrence of the first flare. In all three studies the number of patients not experiencing a flare within six or twelve months after therapy start was significantly larger in the pimecrolimus group. Likewise, the median time passed until the first flare was significantly longer in the pimecrolimus group compared to the placebo group. With regard to treatment side effects no differences were found. In addition, the authors of two of the studies conclude that intermittent treatment with pimecrolimus can reduce the need for topical corticosteroids. Only one study directly compared tacrolimus with pimecrolimus. No significant differences were found between the two calcineurin inhibitors in this study.

Two studies analysed possible changes in the quality of life experienced by the children affected by atopic dermatitis or by their parents due to the treatment with tacrolimus or pimecrolimus. More than half of the children treated with tacrolimus reported positive effects of the therapy on their quality of life. Treatment with pimecrolimus appeared to have a beneficial effect on the parents' quality of life.

Fourteen publications were used for the description of the economic background, of which nine were engaged with the costs of atopic dermatitis. Of the five other studies that were included two are systematic reviews. One of these two systematic reviews included only studies considering cost-

effectiveness in paediatrics, which were all available as original papers. The authors of the second systematic review made a comprehensive model calculation for tacrolimus and pimecrolimus compared with topical corticosteroids. From this model calculation it was concluded that Pimecrolimus, when applied in the treatment of children with mild to moderate atopic dermatitis, is inferior to topical corticosteroids, in that the costs for a treatment with Pimecrolimus are higher whereas the effect is less. The treatment with Tacrolimus appeared also to be more expensive than that with topical corticosteroids, but also more effective. The incremental costs per quality-adjusted life year varied, depending on the treatment strategy and the affected part of the body, from 9083 GBP to 35669 GBP

The other three economic studies also contain model calculations. In one of these studies the costs and utility of pimecrolimus are evaluated in comparison to corticosteroids. In addition, they calculate the incremental costs of pimecrolimus vs. placebo per quality-adjusted life year. The authors of this study conclude that in the treatment of children with mild to moderate atopic dermatitis the application of Pimecrolimus is inferior to that of topical corticosteroids.

The two other studies provide a calculation of the cost-effectiveness of Pimecrolimus in comparison to placebo and corticosteroids. Both studies calculate in a Markov-model the incremental costs per quality-adjusted life year of pimecrolimus vs. placebo and corticosteroids. Topical corticosteroids were, in both studies, only applied in case of disease flares of a predefined severity. During the treatment with corticosteroids, Pimecrolimus was not applied. One of the studies calculated for the children included in the study population total incremental costs of 1,267 USD from the viewpoint of the Canadian legislators or 1,1185 USD from the viewpoint of the Canadian society. The incremental quality-adjusted life year was found to be 0.3. From the viewpoint of the Canadian legislators the incremental costs per quality-adjusted life year were estimated to be 40,000 US-Dollars, from the viewpoint of the Canadian society this was 38,000 USD. According to the other study, from the viewpoint of the American society the calculated incremental costs per quality-adjusted life year amounted to 34,108 USD.

The social and ethical aspects of atopic dermatitis mostly concern psychosomatics, improving of the quality of life of the patients and instructing patients and their relatives. With regard to the psychosomatic aspects the relation between the child and its parents is of particular importance. Instructing patients and their relatives can teach them how to deal with the disease and the psychosocial limitation it causes in everyday life. Regarding the quality of life it has been proven that treatment with the newer substances tacrolimus and pimecrolimus can have a positive effect.

In addition to the conventional treatment with corticosteroids and calcineurin inhibitors patients often opt for "off label use" pharmaceuticals. In most cases these pharmaceuticals are not reimbursed and have to be paid for by the patients, or their parents, themselves.

5.6 Discussion

For five decades topical corticosteroids has been the first choice therapy in the treatment of atopic dermatitis patients. Their effectiveness has been proven by several studies. In the treatment of children the long term application of topical corticosteroids or the application of topical corticosteroids on sensitive skin areas has been associated with side effects such as skin atrophy. Today, with the newer generations of topical corticosteroids the occurrence of these adverse side effects appears to be less frequent.

The effectiveness of the topical calcineurin inhibitors has also been proven in a number of studies. But since they have only been authorised a few years ago, experiences both tacrolimus and pimecrolimus are far less than those with topical corticosteroids. So far, the only adverse side effect of the calcineurin inhibitors appears to be a burning sensation of the skin, which tends to decrease and disappear over time. In the case of tacrolimus, the longest run time of the studies assessed was twelve weeks. Therefore, no conclusions could be drawn concerning the long-term application of tacrolimus. Likewise we lack evidence concerning the possible carcinogenicity of calcineurin inhibitors in humans.

Only two studies were identified which provided a direct comparison of calcineurin inhibitors (tacrolimus) and corticosteroids. According to the authors of these studies tacrolimus is more effective than hydrocortisone acetate in the treatment of children with moderate to severe atopic dermatitis. Randomised controlled trials comparing corticosteroids with pimecrolimus were not found. Two of the

assessed studies however concluded that the intermittent treatment with pimecrolimus can reduce the need for topical corticosteroids.

In relation to the economic aspects of the treatment of atopic dermatitis a point for discussion concerns the argument of the authors of two economic studies, who say that pimecrolimus is cost-effective because the calculated costs per quality-adjusted life year are lower than the frequently hawked value of 50,000 USD, whereas in the end it is up to policy makers to decide on the actual value of a quality-adjusted life year.

Considering the ethical and social aspects of atopic dermatitis, it is clear that atopic dermatitis can be quite burdensome on patients quality of life and that patients often face social exclusion in their everyday life. The latter could at least be reduced through providing the people who are not affected with more information about the disease, for example in school settings. Considering juridical aspects, treatment alternatives to the already mentioned conventional treatment should be considered.

5.7 Conclusions / Recommendations

From a medical as well as an economical viewpoint, there appears to be insufficient evidence stating that inflammatory steroid-free substances are more effective and / or efficient than topical corticosteroids. Based on the results of the studies that have been included in this assessment therapies based on calcineurin inhibitors seem to constitute a good alternative in case a child is unresponsive or intolerable to topical corticosteroids and for the treatment of intertriginous areas.

6 Hauptdokument

6.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund

In den letzten Jahrzehnten zählt die Neurodermitis zu den häufigsten Hauterkrankungen im Kindesalter. In den Industrienationen sind ca. 2,5 % der Bevölkerung von Neurodermitis betroffen. In Deutschland leiden zwischen 2 und 10 % der Bevölkerung mehr oder weniger stark an dieser Erkrankung^{45, 164}. Nach Angaben der Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und des Berufsverbandes Deutscher Dermatologen (BVDD) ist in Deutschland die Prävalenz der Neurodermitis bis zum Schulanfang in den letzten Jahrzehnten deutlich gestiegen und liegt derzeit zwischen 8 bis 16 %¹⁸². Damit stellt sie die häufigste chronische Hauterkrankung im Kindesalter dar.

Die Neurodermitis weist einen schubhaften Verlauf mit meistens typischen beugenbetonten ekzematöse Hautveränderungen auf. Es kommt zu Rötungen, Schwellungen, Bläschen- und Krustenbildungen, wobei die Symptome von Patient zu Patient variieren und einen altersabhängigen Verlauf aufweisen. Diese chronische entzündliche Hauterkrankung bedeutet für die Patienten eine stark eingeschränkte Lebensqualität durch einen andauernden Juckreiz, Dauermüdigkeit und die an sichtbaren Stellen oft unansehnliche Haut.

Die Ursachen der Neurodermitis sind bislang nicht eindeutig geklärt. Eine Reihe von Beobachtungen und Forschungsergebnissen sprechen für eine multifaktorielle Pathogenese. Dies bedeutet, dass der Entstehung und Ausprägung der Erkrankung das Zusammenwirken von genetischen Faktoren und Umwelteinflüssen zugrunde liegt.

Der grundlegende präventive Ansatz zur Verhinderung und Verbesserung des Gesundheitszustands bei Neurodermitis im frühen Säuglingsalter liegt in der Schaffung einer allergenarmen Umgebung (Hausstaubmilben, pelztragende Haustiere, Schimmelpilze) und zusätzlich einer schadstoffarmen Umgebung (Verzicht auf Rauchen in der Wohnung und im Auto, insbesondere auch schon während der Schwangerschaft)¹⁸². Gemäß einer evidenzbasierten Leitlinie zur Allergieprävention, die 2004 im Rahmen des Aktionsbündnisses Allergieprävention von der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie in Zusammenarbeit mit der DDG entwickelt wurde, kann das Risiko der Entstehung von Neurodermitis durch konsequentes viermonatiges Stillen bzw. Ernährung mit Extensivhydrolysat in diesem Zeitraum reduziert werden¹⁵⁷.

Zur Behandlung der Neurodermitis stehen grundsätzlich systemische (innerliche) und topische (äußerliche) therapeutische Maßnahmen zur Verfügung. Häufig besteht die Notwendigkeit zu einer Dauertherapie, die zu emotionalem Stress und Isolation im schulischen und sozialen Umfeld führt.

1999 betragen die Gesamtausgaben für Kortikosteroidbehandlung in Deutschland ungefähr 230 Mio. Euro, wobei sich die durchschnittlichen Krankheitskosten für atopische Ekzeme jährlich pro Patient auf 2468 Euro beliefen und die jährlichen Patientenausgaben 239 Euro ausmachten⁶⁶.

Bei der topischen antiinflammatorischen Behandlung der Neurodermitis ist der Einsatz von Kortisonpräparaten eine seit Jahrzehnten durchgeführte Standardtherapie. 2002 wurde außerdem eine neue Wirkstoffgruppe, die Calcineurininhibitoren (die Wirkstoffe Tacrolimus und Pimecrolimus), die zur antientzündlichen Behandlung angewandt wird, in der EU (EU = Europäische Union) zugelassen¹⁸². 2005 ordnete die amerikanische Arzneimittelbehörde (FDA) aber eine „Black Box“-Warnung wegen potenziellen Krebsrisikos der Calcineurininhibitoren an. Der Hintergrund dazu waren einige Berichte über Krebs bei Anwendern von Pimecrolimus und Tacrolimus sowie gleichartige immunsuppressive Effekte bei Tieren. Das Auftreten von Krebserkrankungen bei Menschen unter der Behandlung mit topischen Calcineurininhibitoren wurde aber bisher nicht überzufällig häufig beobachtet. Nichtsdestotrotz verfolgt auch die europäische Arzneimittelagentur (EMA) Hinweise auf Karzinogenität der Calcineurininhibitoren und rät zu größerer Vorsicht bei der Anwendung, da es Jahre dauern kann, bis Ergebnisse aus Langzeitstudien vorliegen.

6.2 Wissenschaftlicher Hintergrund

6.2.1 Definition, Symptomatik

Die Neurodermitis hat viele Namen, die alle dieselbe Hautkrankheit bezeichnen: endogenes Ekzem, atopisches Ekzem, atopische Dermatitis und Neurodermitis atopica.

Die Neurodermitis gehört zusammen mit Heuschnupfen und Asthma zu den atopischen Erkrankungen.

Die Manifestation der Neurodermitis ist äußerst variabel: Klinische Unterschiede lassen sich sowohl im altersabhängigen Verlauf als auch im zeitgleichen Auftreten von verschiedenen primären und sekundären Ekzemmorphologien erkennen. Im Säuglings- und Kindesalter zeigt sie sich vor allem an den Wangen als eine kleinschuppige Rötung, die zu einem nässenden Ekzem werden kann, dem sogenannten Milchschorf. Diese nässenden Ekzemherde trocknen und bilden gelblich-bräunliche Krusten. Neurodermitis kann bei Säuglingen aber auch die Streckseiten der Arme und Beine und sogar den Körper (Rumpf) betreffen¹⁴³. Etwa ab dem zweiten bis dritten Lebensjahr treten die Hautveränderungen, meistens als trockene, schuppige und juckende Herde in den Ellenbeugen und Kniekehlen sowie am Nacken und an den Handgelenken, auf¹⁴³. Im Erwachsenenalter kommt es zu wechselnden Ekzemen am Hals und an den Streckseiten der Arme und Beine. Grundsätzlich kann es in alle Lebensaltern vorkommen, dass die Neurodermitis so schwer ausgeprägt ist, dass prinzipiell die ganze Haut betroffen ist (Erythrodermie).

Der quälende Juckreiz, der tagsüber, aber am stärksten abends und nachts auftritt¹⁰⁵, ist für viele Patienten der zentrale Aspekt der Neurodermitis. Er spielt in jeder Phase der Erkrankung eine wichtige Rolle, was insbesondere problematisch ist, als das Kratzen die Krankheit verstärken kann. Häufige Komplikationen der Neurodermitis stellen Infektionen wie disseminierte Impetiginisation durch *Staphylococcus aureus*, virale Infektionen oder Mykosen dar.

Generell ist die Haut bei an atopischer Dermatitis erkrankten Patienten trockener als normale Haut. Sie besitzt eine verminderte Speicherfähigkeit für Feuchtigkeit und weist einen Mangel an bestimmten Hautfetten auf. Dadurch wird die Haut rau und neigt zur Schuppung. Außerdem verliert sie ihre wichtige Funktion als Barriere gegen Umweltstoffe. Zusätzlich ist die Regulierung weiterer Hautfunktionen wie Schweißbildung, Hautdurchblutung und Temperaturregelung gestört.

6.2.2 Klassifikation und Schweregrad

Bei atopischer Dermatitis lassen sich drei Krankheitsstadien beobachten: Im akuten ersten Stadium treten Ekzeme neu auf und bleiben einige Tage bis zu vier Wochen bestehen, ältere Hautschäden verschlechtern sich durch die neu hinzugekommenen. Hierbei stehen entzündliche Veränderungen wie Rötung (Erythem), Nässen und Krustenbildung im Vordergrund. Bei anhaltenden Entzündungen geht das akute in das subakute Stadium über, das Wochen bis Monate anhalten kann. Es kommt zu Rötungen, zur Bildung kleiner Knötchen und zur Schuppung der Haut. Schließlich geht die Neurodermitis in das chronische, dauerhafte Stadium über, das über Monate bis Jahre bestehen bleiben kann. Im chronischen Stadium ist das gleichzeitige Auftreten verschiedener Hautveränderungen möglich. Die Haut erscheint dicker, und ihre Felerung (Mosaik) tritt stärker hervor, ein Phänomen, das als Lichenifikation bezeichnet wird. Es kann zu vermehrter Schuppung, verstärkter Verhornung (Hyperkeratosen) und tiefen Hautrissen (Rhagaden) kommen, aber auch zur Veränderung der Hautfarbe: Sie wird blasser (Depigmentierung) oder dunkler (Hyperpigmentierung). Die drei Krankheitsstadien, die hier beschrieben wurden, können prinzipiell beim selben Patienten nebeneinander bestehen.

Ein signifikanter Anteil der Patienten weist via Immunglobulin E (IgE) vermittelte Sensibilisierungen gegen Aeroallergene und / oder Nahrungsmittelallergene auf. Die Form, in der eine Assoziation mit spezifischem IgE gefunden wird, wird extrinsische Form genannt. Bei der intrinsischen Form ist keine derartige Sensibilisierung nachzuweisen, aber die klinische Ausprägung ist oft identisch mit der extrinsischen Form.

Eine Verbesserung oder Verschlechterung der gesundheitlichen Verfassung bei atopischer Dermatitis wird in wissenschaftlichen Untersuchungen mittels Akuitätsparametern (sogenannte Hautscores) angezeigt. In Europa wird vor allem der Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD, Instrument zur standardisierten Beurteilung des Hautzustandes und Ausprägungsgrades bei Neurodermitis)¹⁶⁵ (vgl. 8.4.3

SCORAD (Severity Scoring of Atopic Dermatitis / Scoring of Atopic Dermatitis)), bei dem die Intensität der Hautveränderungen sowie deren flächenhaftes Ausmaß, aber auch subjektive Parameter (Schlaflosigkeit und Juckreiz) beobachtet werden, verwendet. Im amerikanischen Forschungsraum hat sich der Eczema Area and Severity Index (EASI, Index für die betroffene Körperoberfläche und den Schweregrad des Ekzems) (vgl. 8.4.2 EASI (Eczema Area and Severity Index)) durchgesetzt⁷⁵. Obwohl die Berechnung beider Scores auf ähnlichen Überlegungen beruht, lassen sich die Werte nicht direkt vergleichen. Ergänzend wird in klinischen Studien noch der gröbere IGA-Score (vgl. 8.4.1 IGA (Investigator Global Assessment)) verwendet. Im Anhang 8.4 (Schweregradbeurteilungen der Neurodermitis) werden die drei gebräuchlichen Scores im Detail dargestellt.

6.2.3 Pathogenese

Es gibt keine generelle Ursache für Neurodermitis, vielmehr spielen mehrere Einzelfaktoren zusammen. Zu diesen gehören sowohl endogene (persönliche) Faktoren (wie erbliche Veranlagung oder psychische Faktoren) als auch Umwelteinflüsse (wie Allergene und Hautreizungen).

Ein wichtiger Provokationsfaktor ist Hautreizung. Des Weiteren verursacht die Trockenheit der Haut deren besondere Empfindlichkeit auch gegenüber Reinigungsmaßnahmen oder mechanischer Reizung.

In vielen Fällen wird die Neurodermitis durch Allergien verschlimmert. Als Auslöser kommen Allergene wie Pollen, Schimmelpilzsporen, Tierhaare, Hausstaubmilben oder Nahrungsmittel infrage. Auch übermäßiges Schwitzen, Temperaturwechsel, Hautreizungen (durch Wolle, Kratzen) oder Infektionen durch Viren oder Bakterien können einen Neurodermitisschub auslösen.

Daneben kann die psychische Situation, in der sich der Betroffene befindet, für den Verlauf eines atopischen Ekzems eine Rolle spielen. Das Auslösen von typischen neurodermitischen Hauterscheinungen durch akute oder chronische Belastungssituationen ist möglich. Dennoch ist die Neurodermitis keine rein psychisch verursachte Erkrankung.

Für das Entstehen einer Atopie sind sowohl Umwelteinflüsse als auch Erbanlagen von großer Bedeutung¹⁰². Wenn beispielsweise beide Eltern Atopiker sind, ist die Wahrscheinlichkeit, dass ihr Kind auch Atopiker wird, sehr groß. Eine noch näher zu erforschen Veranlagung auf mehreren Genen, insbesondere das Filagrinen, scheint die davon Betroffenen für allergische Reaktionen anfälliger zu machen. Solchermaßen verdächtige Erbanlagen wurden in den letzten Jahren auf den Chromosomen 5 und 11 gefunden. Man geht davon aus, dass zahlreiche Gene zu einer Veranlagung zur Atopie führen können und letztendlich Umweltfaktoren darüber entscheiden, ob eine solche Veranlagung zu einer Erkrankung führt.

Bei der extrinsischen Variante (IgE-Produktion) der Neurodermitis gilt die Bedeutung von IgE-Antikörper tragenden Langerhanszellen, der Aktivierung von T-Zellen, Eosinophilen und Mastzellen sowie die Sekretion von gemischten Zytokinmustern in der Haut und die Aktivierung von B-Lymphozyten in lymphatischen Organen als gesichert^{105, 162, 182}. Außerdem spielen auch andere pathogenetische Faktoren wie erhöhte Phosphodiesteraseaktivität, Senkung von zyklischen Adenosinmonophosphat (cAMP) Störungen von Keratinozytenfunktion(en), veränderte neuroimmunologische Kontrolle der Hautentzündung sowie Barrierefunktionsstörungen der Haut infolge der Veränderungen (u. a. des Ceramidgehalts in der Hornschicht) eine bedeutende Rolle¹⁸². Bei der intrinsischen Form der Neurodermitis, die weder klinisch noch histologisch von der extrinsischen Form abzugrenzen ist, liegt die Bedeutung von T-Zellen für die kutane Entzündungsreaktion nahe, ist jedoch nicht eindeutig belegt. Insbesondere fehlen für die intrinsische Form Untersuchungen zur immunologischen Spezifität von Lymphozyten in läsionaler Haut^{105, 182}.

6.2.4 Epidemiologie

Die Neurodermitis gehört zu den häufigsten Hauterkrankungen. In den Industrienationen sind ca. 2,5 % der Bevölkerung von atopischer Dermatitis betroffen. In Deutschland, so schätzt man, leiden zwischen 2 und 10 % mehr oder weniger stark an dieser Erkrankung⁴⁵. Der deutsche Neurodermitisbund geht von etwa drei Mio. Betroffenen aus⁴⁵. Kinder sind dabei überdurchschnittlich häufig betroffen: Nach Angaben der Leitlinien der DDG und der BVDD liegt die Prävalenz bis zum Schulantritt derzeit bei zwischen 8 bis 16 %¹⁸². 65 % der Patienten bilden während des ersten Lebensjahres Symptome aus, 90 % entwickeln diese bis zum fünften Lebensjahr. Bei vielen Kindern kommt es aber mit zunehmendem Alter, besonders mit Eintritt der Pubertät, zu einer dauerhaften Remission der

Krankheit. Mindestens 30 % aller Kinder, die an atopischer Dermatitis erkrankt sind, entwickeln auch im Erwachsenenalter Ekzeme¹⁸³. Laut Leicht et al.¹⁰² ist dies allerdings bei ca. 80 % der Kinder mit atopischer Dermatitis der Fall.

Die Häufigkeit der Erkrankung hat sich in den letzten Jahren verdoppelt bis verdreifacht^{102, 105, 162}. Als Gründe dafür werden die Veränderungen der allgemeinen Lebensbedingungen, wie höhere Allergenvielfalt und weniger Infekte im frühen Kindesalter, angegeben. Eine weitere mögliche Ursache für diesen sprunghaften Anstieg sind paradoxerweise verbesserte Lebensumstände und steigende Hygiene. Atopische Erkrankungen scheinen häufiger Kinder mit höherem Sozialstatus, die in Städten leben, zu betreffen. So waren nach Angaben des Robert-Koch-Instituts (RKI) 1999 7,3 % der Kinder mit hohem, 6,1 % der Kinder mit mittlerem und 4,8 % der Kinder mit niedrigem Sozialstatus an atopischer Dermatitis erkrankt¹⁵⁰.

6.2.5 Diagnostik

Es gibt keine einzelne Untersuchungsmethode, um Neurodermitis sicher nachzuweisen. Der behandelnde Arzt wendet, um eine sichere Diagnose stellen zu können, im Normalfall eine Kombination aus Beobachtungen und Untersuchungen an. Hierfür zieht der behandelnde Arzt die Krankengeschichte, in der sich häufig Allergien oder erbliche Veranlagung zu Neurodermitis (Verwandte mit dieser Erkrankung) finden, heran und führt eine gründliche körperliche Untersuchung durch.

Oft geben Hautveränderungen Hinweise darauf, ob es sich um eine Neurodermitis handelt oder nicht. Außerdem weisen verschiedene körperliche Merkmale, die bei Patienten mit atopischer Dermatitis verstärkt auftreten, wie z. B. vertiefte, bizarre Handlinien (sogenannte Ichthyosishände), eine doppelte Falte am Augenunterlid (sogenannte Dennie-Morgan-Falte) oder verstärkte Schatten im Bereich der Augen (übernächtiges Aussehen) auf eine Neurodermitis hin. Nach Hanifin und Rajka⁷⁴ müssen drei der vier Hauptkriterien Pruritis, typische Morphologie und Verteilung, chronischer oder chronisch rezidivierender Verlauf sowie atopische Eigen- oder Familienanamnese und drei Minorakriterien (aus einem Spektrum von elf Nebenkriterien) vorliegen. Die von Hanifin und Rajka publizierten Diagnosekriterien haben sich international durchgesetzt, sind aber zunächst nicht validiert worden. Eine englischen Arbeitsgruppe entwickelte Diagnosekriterien, die für verschiedene Patientenkollektive validiert wurden¹⁸⁵.

Zusätzlich werden in der Regel Hauttests und Blutuntersuchungen durchgeführt, um die Empfindlichkeit für bestimmte Fremdstoffe zu testen. Ziel der Hauttests ist es herauszufinden, ob der Körper auf bestimmte Substanzen mit einer überschießenden Immunantwort reagiert. Übliche Substanzen, die dabei untersucht werden, sind Blütenpollen, Hausstaubmilben, Nahrungsmittel oder Tierhaare. Für die Durchführung der Tests werden Flüssigkeiten, in denen diese Allergene gelöst sind, durch kleine Kratzer in die Haut eingebracht oder mit Pflastern auf der Haut befestigt.

In einer Blutprobe kann nach den Abwehrstoffen gesucht werden, die die Entzündungsreaktion der Haut hervorrufen. Durch bestimmte Laboruntersuchungen kann die Menge an IgE bestimmt werden, die bei Allergien, aber auch bei der extrinsischen Form der Neurodermitis, erhöht ist. In einem weiteren Schritt ist es möglich, den Fremdstoff (Allergen), gegen den das IgE gerichtet ist, zu identifizieren.

6.2.6 Therapie

Die Therapie der Neurodermitis erfolgt in der Regel ambulant. In ambulanten Behandlungseinrichtungen und Tageskliniken werden insbesondere Kombinationsbehandlungen bzw. ambulante Rehabilitationsmaßnahmen durchgeführt. Stationäre Aufenthalte sind bei schweren Schüben der Neurodermitis, bei schweren Komplikationen (schwere bakterielle Superinfektionen der Haut, Eczema herpeticatum), für psychosomatische Behandlung, oder im Einzelfall zur Abklärung von Provokationsfaktoren notwendig. Im Fall einer schweren, chronischen Neurodermitis findet auch die Rehabilitation oft in stationären Behandlungseinrichtungen statt.

Das Hauptziel ist es, die Hauterkrankung unter Kontrolle zu bekommen und zu reduzieren. Im Mittelpunkt der Behandlung von Kindern mit atopischer Dermatitis steht das Vermeiden des Austrocknens der Haut, das Erleichtern der Symptome (wie z. B. des Juckreizes und der Hautentzündungen), das Identifizieren und Vermeiden von Provokationsfaktoren, um eine Verbesserung der Lebensqualität der Kinder zu erreichen.

Die Behandlung der Neurodermitis erfordert eine Vielzahl von Maßnahmen und muss individuell auf die betroffenen Kinder abgestimmt werden. Zu den Behandlungsmöglichkeiten der Neurodermitis zählen sowohl topische (äußerlich) als auch systemische (innerlich) anwendbare Medikamente, die in Tabelle 1 (Topische und systemische Therapieoptionen bei Neurodermitis) aufgelistet sind. Zusätzlich stehen die Photo- bzw. die Klimatherapie zur Verfügung, wobei bei Kinder unter zwölf Jahren eine Phototherapie nur in Ausnahmefällen und bei strenger Indikationsstellung durchgeführt werden sollte¹⁸². Im Fall von Komplikationen kann eine antibakterielle (bei Impetiginisierung), eine antivirale (bei Infektionen) oder eine antimykotische Therapie durchgeführt werden¹⁸².

Die verschiedenen topischen Therapiemaßnahmen werden in den Leitlinien der DDG und BVDD gemäß ihrer Wirkungsweise in drei Stufen unterteilt:

Stufe 1 / Basistherapie: Als Basistherapie wird bei atopischer Dermatitis der regelmäßige Einsatz von rückfettenden Externa und Ölbädern empfohlen.

Stufe 2 / Spezifische Wirkstoffe: Die Wirkungsweise von therapeutischen Maßnahmen der Stufe zwei ist spezifisch auf die Behandlung einzelner Symptome ausgerichtet. So werden z. B. Antibiotika gegen Sekundärinfektionen und Antihistamine gegen den Juckreiz eingesetzt.

Stufe 3 / Antientzündliche Wirkstoffe: Zur topischen antiinflammatorischen Behandlung von entzündlichen Exazerbationen ist der Einsatz von Kortikosteroidpräparaten eine seit Jahrzehnten durchgeführte Standardtherapie. Vor einigen Jahren wurde außerdem eine neue Wirkstoffgruppe, die Calcineurininhibitoren (die Wirkstoffe Tacrolimus und Pimecrolimus), die zur antientzündlichen Behandlung angewandt wird, zugelassen¹⁸².

Dieses Stufenschema ist nicht in dem Sinn zu verstehen, dass die unterschiedlichen Therapiestufen nacheinander angewendet werden sollen. Die Therapiestufen können beim selben Patienten an unterschiedlichen Hautarealen gleichzeitig angewendet werden. Der Schwerpunkt dieses Berichts liegt auf die topischen Wirkstoffen der Stufe drei: Kortikosteroide und Calcineurininhibitoren. Die Anwendung von Teerpräparaten in der Behandlung von Neurodermitis bei Kindern ist in Deutschland nicht erlaubt.

Tabelle 1: Topische und systemische Therapieoptionen bei Neurodermitis

Topische und systemische Therapieoptionen bei Neurodermitis
<p>Topische Therapie</p> <p>Basistherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wasser-in-Öl, Öl-in-Wasser-Emulsionen bei trockener Haut • Harnstoffhaltige Emulsionen • Gegebenenfalls Ölbäder <p>Spezifische Wirkstoffe</p> <ul style="list-style-type: none"> • Polidocanol (gegen Juckreiz) • Synthetische Gerbstoffe (tanninartig; gegen Juckreiz, besonders in intertriginösen Arealen), zur Anwendung auch an Händen und Füßen • Antiseptika (z. B. Clorhexidin, Triclosan) • Antibiotika (Fusidinsäure, Erythromycin) bei Zeichen der klinisch sichtbaren Impetiginisierung • Antimykotika (z. B. Imidazolderivate) bei Hinweisen auf die immunpathogenetische Bedeutung von <i>Pityrosporum ovale</i> (insbesondere bei der „Head and Shoulder“-Variante) • Salicylsäure (Hände und Füße) bei Hyperkeratosen <p>Antientzündliche Wirkstoffe</p> <ul style="list-style-type: none"> • Topische Kortikosteroide (Klasse I bis III), Klasse II meistens ausreichend, Ausnahme: Palmoplantarekzeme • Topische Calcineurininhibitoren (Tacrolimus, Pimecrolimus) • Teerpräparate; nur bei chronischen Hautveränderungen, nicht bei Kindern

Fortsetzung Tabelle 1: Topische und systemische Therapieoptionen bei Neurodermitis

Systemische Therapie

- Antihistaminika
- Steroide; nur ausnahmsweise (bei großflächiger Ausprägung der Neurodermitis; als Stoßtherapie über zwei bis vier Tage ohne schrittweise Reduktion der Dosis oder als zwei- bis vierwöchige Therapie mit schrittweiser Dosisreduktion)
- Cyclosporin; zugelassen zur Therapie der schwer ausgeprägten Neurodermitis, empfohlen über maximal sechs Monate in der niedrigsten therapeutisch wirksamen Dosis mit anschließender Reduktion über einen Zeitraum von ca. drei Monaten
- Andere Immunsuppressiva (Azathioprin, Mycophenolatmofetil); im Ausnahmefall bei schwerer atopischer Dermatitis und mangelnden Alternativen; aufgrund von Erfahrungen in Praxis wirksam bei der schwer ausgeprägten Neurodermitis; es fehlen jedoch kontrollierte klinische Studien und die offizielle Zulassung für diese Indikation
- Leukotrienantagonisten; aufgrund von Erfahrungen in der Praxis teilweise wirksam bei Neurodermitis; es fehlen jedoch kontrollierte klinische Studien und die offizielle Zulassung für diese Indikation

Quelle: Werfel et al.¹⁸²**6.2.6.1 Topische Kortikosteroide**

Zur topischen antiinflammatorischen Behandlung von entzündlichen Exazerbationen ist der Einsatz von Kortikosteroiden eine seit Jahrzehnten durchgeführte Standardtherapie. Eine Schlüsselwirkung der topischen Kortikosteroide stellt die Hemmung der Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF- κ B und die daraus resultierende Hemmung der Bildung von inflammatorischen Zytokinen dar. Die topischen Kortikosteroide werden in den meisten europäischen Ländern gemäß ihrer Wirkstärke in vier Wirkstoffklassen (Klasse I (schwach wirksam), Klasse II (mittelstark wirksam), Klasse III (stark wirksam) und Klasse IV (sehr stark wirksam)) unterteilt, die sich in Bezug auf ihre Struktur, ihre Wirkstoffkonzentration und den Grad ihrer Lipophilie unterscheiden. Im Anhang in Tabelle 10 (Europäische Klassifikation nach Wirkstärke der Kortikosteroiden) werden die gebräuchlichen Kortikosteroiden, sortiert nach den vier Wirkstoffklassen, dargestellt. Im angloamerikanischen Schrifttum werden topische Kortikosteroide im inversen Sinn in sieben Klassen eingeteilt. Im Kindesalter sollten in der Regel lediglich Präparate der Wirkstoffklassen I und II (nach der europäischen Klassifikation) eingesetzt werden. Aufgrund der langjährigen Erfahrung mit topischen Kortikosteroiden wurden von der DDG Leitlinien für die örtliche Behandlung mit diesen Präparaten entwickelt¹¹⁰.

Topische Kortikosteroide erwiesen sich in der Kurzzeitanwendung als sehr gut wirksam, mit minimalen Nebeneffekten, und zwar unter der Voraussetzung, dass die korrekte Klasse der topischen Kortikosteroide und die richtige pharmazeutische Form (z. B. Salbe oder Schaum) verwendet werden³⁶. Nebenwirkungen gibt es vor allem bei längerer Anwendung von stark wirksamen Kortikosteroiden, wenn mildere Kortikosteroide mit einer relativ hohen Konzentration oder wenn Kortikosteroide ununterbrochen über einen längeren Zeitraum in intertriginösen Bereichen angewendet werden. Unerwünschte Nebenwirkungen der topischen Kortikosteroide können von lokaler oder systemischer Art sein⁴⁰. Die am meisten Besorgnis erregende lokale Nebenwirkung stellt die Hautatrophie dar. Andere lokale Nebenwirkungen bei einer längeren Anwendung von Kortikosteroiden sind z. B. ein Verlust der Pigmentierung, Striae distensae und Hautatrophie⁹⁹. Systemische Nebenwirkungen sind relativ selten, können aber in einzelnen Fällen über die Hemmung der Hypophysennebennierenachse und Nebennierenrindeninsuffizienz zu einer Wachstumshemmung bei Kindern führen⁹⁹. Sowohl Wachstumshemmung als auch das Cushing-Syndrom wurden bei Kindern, die über einen längeren Zeitraum mit topischen Hydrokortison behandelt wurden, erhöht wahrgenommen⁹⁹. In den letzten Jahren wurden aber neue, relativ starke topische Kortikosteroide entwickelt, wobei die Chance auf eine Hemmung der Hypophysennebennierenachse sehr gering ist. Eines dieser topischen Kortikosteroide ist Fluticasonpropionat. Generell nimmt das Risiko unerwünschter Nebenwirkungen bei allen Kortikosteroiden mit einer verlängerten Anwendung und bei Anwendung auf einer relativ großen Körperoberfläche und in intertriginösen Bereichen zu. In intertriginösen Bereichen wie Leiste, Skrotum, Kiefer, Hals, und Gesicht ist die Absorption der topischen Kortikosteroide durch die Haut größer als in andere Bereichen, und damit die Chance auf die Entwicklung von unerwünschten Nebeneffekten höher⁷⁸. Das Gesicht stellt einen besonderen Problembereich dar, weil hier eine Anwendung von Kortikosteroiden zu einer perioralen Dermatitis oder einer steroidinduzierten Rosacea führen kann. Des Weiteren führen hier Verdünnungen der Haut schneller zu möglicherweise bleibenden Veränderungen⁷⁸.

Die Anwendung topischer Kortikosteroide ist bei Kindern auf sensiblen Hautarealen und bei der Langzeitanwendung mit der Gefahr von typischen Nebenwirkungen wie Hautatrophie und Striae verbunden. Säuglinge und Kleinkinder besitzen eine im Vergleich zu Erwachsenen zwei- bis dreifach größere Körperoberfläche (bezogen auf das Körpergewicht), sodass sich ein erhöhtes Risiko systemischer Nebenwirkungen bei großflächigem Einsatz (> 20 % Körperoberfläche) von topischen Kortikosteroiden ergibt⁷⁸. Zusätzlich findet sich vor allem im Gesichtsbereich, den intertriginösen Arealen sowie unter Windelokklusion eine höhere Wirkstoffpenetration und somit eine gesteigerte Kortikosteroidresorption.

Bei Eltern von erkrankten Kindern ist häufig eine irrationale Kortisonphobie und daraus resultierend eine Non-Compliance zu beobachten, der oft eine Angst vor schweren systemischen oder lokalen Nebenwirkungen zugrunde liegt⁴⁰.

6.2.6.2 Calcineurininhibitoren

Mit der Einführung der beiden neuen antientzündlichen Wirkstoffe Tacrolimus und Pimecrolimus, stehen Alternativen zur herkömmlichen Kortikosteroidtherapie zur Verfügung. Die beiden Calcineurininhibitoren binden an Makrophilin und hemmen die Phosphatase Calcineurin, was zu einer Hemmung der Aktivierung von T-Zellen führt^{23, 127, 170}. Anders als Kortikosteroide greifen Calcineurininhibitoren selektiv, das heißt ohne Beeinträchtigung der Kollagensynthese und damit ohne Gefahr für Hautatrophie, in das Entzündungsgeschehen ein⁵. Die häufigste Nebenwirkung der Calcineurininhibitoren ist ein Brennen auf der Haut. In der Regel verschwindet diese Nebenwirkung jedoch innerhalb einer Woche nach Behandlungsbeginn. Eventuelle Spätfolgen bei Langzeitanwendung von Calcineurininhibitoren über Jahrzehnte sind gegenwärtig noch nicht sicher einzuschätzen.

2004 wurde von der DDG und dem BVDD eine Leitlinie für die Behandlung des atopischen Ekzems mit topischen Calcineurininhibitoren erstellt¹⁰⁹. In dieser Leitlinie wird zwischen der Behandlung von Kindern (über zwei Jahre alt) und Erwachsenen unterschieden und auch jeweils differenziert, ob es sich um eine milde, moderate oder schwere Symptomatik handelt.

Tacrolimus (Protopic-0,03%- bzw. 0,1%-Salbe) ist in Deutschland seit Februar 2002 für Kinder (0,03 % ab dem dritten Lebensjahr, 0,1 % ab dem 16. Lebensjahr) mit moderater bis schwerer Neurodermitis zugelassen. Pimecrolimus (Elidel-1%-Creme) ist in Deutschland seit Oktober 2002 für Kinder ab dem zweiten Lebensjahr mit milder bis moderater Neurodermitis zugelassen^{133, 170}.

6.2.7 Ökonomischer Hintergrund

Die Neurodermitis ist aufgrund ihrer hohen Prävalenz ein relevanter Kostenfaktor für das deutsche Gesundheitssystem. So schätzten z. B. Gieler et al.⁶⁶ die Kosten für die Behandlung von Patienten mit atopischer Dermatitis allein mit Kortikosteroiden auf 230 Mio. Euro pro Jahr für das deutsche Gesundheitssystem. Schließt man andere direkte Kosten ein wie die für Krankenhausaufenthalte oder Arztpraxengebühren, kommen die Autoren auf ca. 3,57 Bio. Euro. Hinzu kommen jene Kosten, die von den Patienten (bzw. ihren Eltern) selbst in verschiedenster Form von Selbstbeteiligungen getragen werden müssen. Aufgrund der steigenden Prävalenz der atopischen Dermatitis ist mit einem weiteren Anstieg der Kosten für das Gesundheitssystem zu rechnen.

Insgesamt liegen vier Studien zu den Kosten (direkte und / oder indirekte) der atopischen Dermatitis bei Kindern vor (s. Tabelle 2: Übersicht über die Krankheitskosten von atopischer Dermatitis bei Kindern), zwei davon (Rathjen et al.¹⁴⁴ und Weinmann et al.¹⁷⁸) beziehen sich auf Deutschland.

Rathjen et al.¹⁴⁴ haben die direkten und indirekten Kosten pro Kind und Jahr aus einer Stichprobe von 204 Berliner Kindern mit schwerer und moderater Neurodermitis (Kinder mit einem SCORAD von mindestens 20¹⁶⁵) errechnet. Es wird außerdem berechnet, wie viel an direkten Kosten von den Eltern und wie viel von der Krankenkasse getragen wird. Die direkten Kosten umfassen ambulante Betreuung, Medikamente, Krankenhausaufenthalte, Diät, Kuraufenthalte, krankheitsbedingte Reisen, Sanierungsmaßnahmen am Wohnort und Wohnungswechsel wegen der Erkrankung, die indirekten Kosten den Verdienstaufschlag der Eltern sowie Zeitkosten, die durch die Erkrankung entstehen.

Weinmann et al.¹⁷⁸ berechnen die direkten Kosten der atopischen Dermatitis (Arztgebühren, Medikamente, stationäre Aufenthalte, Rehabilitationsaufenthalte) unterteilt nach Schweregrad der Erkrankung (nach SCORAD¹⁶⁵) für 210 deutsche Kinder der Geburtenkohorte 1990. Die Werte wurden von den Autoren in USD umgerechnet. Für die Höhe der Kosten, die in den beiden Studien berechnet wurden, s. Tabelle 2 (Übersicht über die Krankheitskosten von atopischer Dermatitis bei Kindern).

In Tabelle 2 (Übersicht über die Krankheitskosten von atopischer Dermatitis bei Kindern) findet sich eine Auflistung von Publikationen zu Kosten der Neurodermitis bei Kindern.

Tabelle 2: Übersicht über die Krankheitskosten von atopischer Dermatitis bei Kindern

Autoren	Bezugs-land	Jahr ***	Patientenpopula-tion	Kostenart	Kosten pro Jahr und Patient	Kosten für das Gesundheits-system pro Jahr
Rathjen et al. ¹⁴⁴	D	K. A.	204 Kinder mit mittelschwerer und schwerer Dermatitis	Direkte Kosten	5041,21 DM (2577,52 Euro*)	
				Davon private Kosten	2714 DM (1387,65 Euro*)	
				Indirekte Kosten	3605,75 DM (1843,59 Euro*)	
Weinmann et al. ¹⁷⁸	D	1996	210 Kinder aus der Geburtenkohorte 1990 mit milder, moderater und schwerer AD	Direkte Kosten	Milde AD: 164 USD (130,04 Euro**) Mittelschwere AD: 417 USD (330,66 Euro**) Schwere AD: 911 USD (722,39 Euro**)	
Emerson et al. ⁵⁷	GB	1995 bis 1996	1761 Kinder zwischen einem und fünf Jahren	Direkte Kosten	79,59 GBP (118,34 Euro**)	47 Mio. GBP (69,88 Mio. Euro**)
				Davon private Kosten	28,94 GBP (43,03 Euro**)	
Su et al. ¹⁶⁸	AUS	K. A.	48 Kinder zwischen drei Monaten und 15 Jahren, zehn mit schwerer, 20 mit mittelschwerer und 18 mit milder AD	Direkte Kosten	Milde AD: 330 AUD (197,21 Euro**) Mittelschwere AD: 818 AUD (488,85 Euro**) Schwere AD: 1255 AUD (750,1 Euro**)	
				Indirekte Kosten	Milde AD: 150 AUD (89,64 Euro**) Mittelschwere AD: 894 AUD (534,27 Euro**) Schwere AD: 1290 AUD (770,93 Euro**)	

AD = Atopische Dermatitis. AUD = Australischer Dollar. AUS = Australien. D = Deutschland. DM = Deutsche Mark.

GB = Großbritannien. GBP = Pfund Sterling. K. A. = Keine Angabe. USD = United States Dollar.

* Umgerechnet mit dem offiziellen Wechselkurs bei der Umstellung auf den Euro.

** Umgerechnet mit dem Wechselkurs von Oktober 2006 der österreichischen Nationalbank.

*** Jahr, aus dem die Daten zur Berechnung der Kosten stammen.

Quelle: GÖG / ÖBIG - eigene Darstellung.

Wie aus Tabelle 2 (Übersicht über die Krankheitskosten von atopischer Dermatitis bei Kindern) ersichtlich, variieren die Kosten, je nachdem welche Kostenfaktoren mit einberechnet wurden, stark. Auch bestehen Unterschiede in der Patientenpopulation hinsichtlich des Schweregrades der Erkrankung und des Alters, die Auswirkungen auf die Höhe der Kosten haben. Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass aufgrund der verschiedenen Gesundheitssysteme Ergebnisse aus anderen Ländern nicht direkt auf Deutschland übertragbar sind.

6.3 Forschungsfragen

Im zu erstellenden Bericht werden die medizinische Effektivität und die ökonomische Effizienz der verschiedenen antientzündlichen topischen Wirkstoffe (z. B. Kortikosteroide und Calcineurinhhibitoren) zur Behandlung der Neurodermitis in der Pädiatrie unter Berücksichtigung von Risiken und Nebenwirkungen behandelt. Zielgruppe sind Kinder und Jugendliche bis 16 Jahre.

Die vom DIMDI übermittelte Fragestellung „Kortisontherapie der atopischen Dermatitis in der Pädiatrie – ein Health Technology Assessment-Bericht zu Nutzen, Risiko und Langzeitimplikationen“ wurde aus folgenden Gründen angepasst:

Die Wirkungsweise von therapeutischen Maßnahmen der Stufe zwei ist spezifisch auf die Behandlung einzelner Symptome ausgerichtet, weshalb Wirkstoffe der Stufe zwei und drei (antiendzündliche Wirkstoffe) nicht direkt miteinander vergleichbar sind. Zu den antientzündlichen Wirkstoffen gehören Kortikosteroide (zu denen unter anderem Kortison gehört), Calcineurininhibitoren, Teer- und Zinkpräparate. Therapeutische Maßnahmen der Stufe 1 (Basistherapie) und 2 (spezifische Wirkstoffe) werden im vorliegenden Bericht deshalb nur dann behandelt, wenn sie in Kombination mit einem Wirkstoff der Stufe drei angewendet werden.

Als Forschungsfragen sind zu nennen:

Welche medizinische Effektivität weisen die verschiedenen antientzündlichen topischen Wirkstoffe zur Behandlung der Neurodermitis in der Pädiatrie auf? Welche Risiken weisen diese therapeutischen Maßnahmen auf?

Wie ist die ökonomische Effizienz der verschiedenen antientzündlichen topischen Wirkstoffe zur Behandlung der Neurodermitis in der Pädiatrie zu beurteilen?

Welche ethischen, sozialen und juristischen Aspekte sind zu berücksichtigen?

Der vorliegende HTA-Bericht diskutiert verschiedene topische antientzündliche Therapiemaßnahmen ausschließlich bei Kindern und unterscheidet sich daher vom HTA-Bericht von Werfel et al.¹⁸³ von 2006, in dem alle unterschiedlichen Facetten der Therapie der Neurodermitis sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen dargestellt werden.

6.4 Methodik

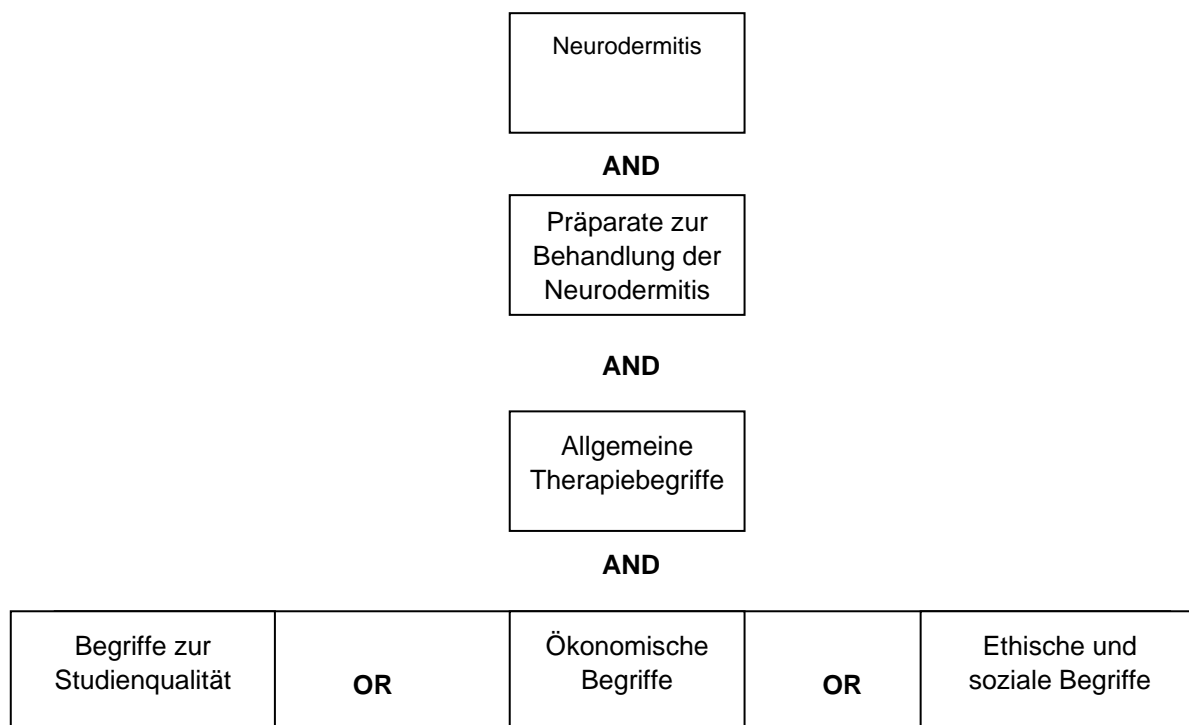
6.4.1 Literatursuche

Es wird eine systematische Literatursuche in der Superbase sowie in HTA- und Cochrane-Datenbanken durchgeführt. Aufgrund der unterschiedlichen Verschlagwortung in den beiden Datenbankgruppen werden zwei Suchstrategien formuliert.

Für die Suche in der Superbase (vgl. Tabelle 8, Suchstrategie in den Superbase-Datenbanken, im Anhang) werden sechs Schlagwortgruppen gebildet. Für die Suche nach für den Bericht relevanten Texten wird eine Gruppe mit Begriffen zur Neurodermitis, eine Gruppe mit verschiedenen Medikamenten zur Therapie der Neurodermitis und eine Gruppe mit allgemeinen therapeutischen Begriffen gebildet; die drei Blöcke werden mit UND verknüpft. Für den medizinischen Teil werden diese drei Blöcke mit Begriffen zur Studienqualität verknüpft.

Für den ökonomischen, ethischen und sozialen Teil werden die drei Blöcke jeweils mit ökonomischen bzw. ethischen Schlagworten mit UND verknüpft.

Eine Einschränkung der Suche in der Superbase erfolgt über die Jahreszahl, Zusammenfassungen werden ab dem Publikationsjahr 1995 bestellt; es werden des Weiteren nur deutsch- oder englischsprachige Publikationen berücksichtigt.



Quelle: GÖG / ÖBIG - eigene Darstellung.

Abbildung 1: Vereinfachte Darstellung des Selektionsprozesses in der Superbase

Für die Suche in den HTA-Cochrane-Datenbanken (vgl. Tabelle 7, Literaturrecherche in den HTA- und Cochrane-Datenbanken, im Anhang) werden medizinische Begriffe mit Therapiebegriffen verknüpft.

In einem ersten Schritt werden die so ermittelten Literaturzitate anhand beschriebener Erstselektionskriterien (vgl. Kapitel 6.4.2.1 Erstselektion) und in einem weiteren Schritt die Volltexte gemäß definierter Kriterien (vgl. Kapitel 6.4.2.2 Zweitselektion) von zwei mit den Methoden der evidenzbasierten Medizin (EbM) vertrauten Personen unabhängig voneinander selektiert.

6.4.2 Selektionskriterien

6.4.2.1 Erstselektion

Für die Auswahl der Zusammenfassungen zur Bestellung der Volltexte wurden die folgenden in Tabelle 3 (Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion der Zusammenfassungen) dargestellten Selektionskriterien verwendet:

Tabelle 3: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion der Zusammenfassungen

Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion der Zusammenfassungen
Einschlusskriterien
Medizinische Einschlusskriterien
E1 Grundvoraussetzungen erfüllt (laut „Abstract“, Titel bzw. „Keyword“)
E2 Randomisierte Studien
E3 HTA-Berichte / systematische Übersichtsarbeiten / Metaanalysen
E4 Epidemiologische Untersuchung
E5 Wissenschaftlicher Hintergrund (z. B. zu den verschiedenen Medikamenten und Nebenwirkungen)
Ökonomische Einschlusskriterien
E6 Studien mit Gegenüberstellung von Kosten und Wirksamkeit / Nutzwert / Nutzen
E7 Studien mit Kostenanalyse
E8 Behandlung von Kosten im weiteren Sinn
Weitere Einschlusskriterien
E9 Behandlung ethischer Aspekte

Fortsetzung: Tabelle 3: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion der Zusammenfassungen

<p>Ausschlusskriterien</p> <p>Formale Kriterien</p> <p>A1 Studien, die nicht in deutscher oder englischer Sprache publiziert sind</p> <p>A2 Duplikate</p> <p>Medizinische Kriterien</p> <p>A3 Andere Erkrankung / Ekzem als Schwerpunkt</p> <p>A4 Andere Medikamente / Therapie (z. B. nicht entzündungshemmende Medikamente wie Antihistamine und Antibiotika, Phototherapie)</p> <p>A5 Andere Zielgruppe, z. B. Erwachsene (Personen die älter als 16 Jahre alt sind)</p> <p>A6a Andere Fragestellung (bzw. anderer medizinischer Schwerpunkt)</p> <p>A6b Diagnostische Studien</p> <p>A6c Folgeerkrankungen (z. B. bakterielle Infektionen)</p> <p>A7 Relevante medizinische Studien mit Fallzahl < 100 Personen</p> <p>Ökonomische Kriterien</p> <p>A8 Studien, die kein medizinisches Einschlusskriterium erfüllen, ohne Gegenüberstellung von Kosten, Kostenanalyse bzw. Behandlung von Kosten im weiteren Sinn und Wirksamkeit / Nutzwert / Nutzen</p> <p>Studiendesign</p> <p>A9 Kongresspräsentationen, Poster, Kommentare, „Letters“ etc. (das heißt, „Abstracts“, die keine eigentliche Publikation bzw. Studie im Hintergrund haben)</p> <p>A10 Fallstudien</p> <p>A11 Nicht passendes Studiendesign, z. B. retrospektive Studien, nicht-systematischer Review, klinische, nicht-randomisierte Studien</p> <p>A12 Studien mit nicht humanmedizinischem Themenschwerpunkt (tierexperimentelle Studien) bzw. In-vitro- Studien</p>
--

Quelle: GÖG / ÖBIG - eigene Darstellung.

Eine Handsuche wurde im Internet („Guidelines“ etc.) durchgeführt.

6.4.2.2 Zweitselektion

6.4.2.2.1 Medizinische Volltexte

Die vorliegenden Volltexte wurden anhand der in Tabelle 4 (Kriterien zur Selektion der medizinischen Volltexte) angeführten Selektionskriterien kontrolliert. Volltexte, die nicht gemäß den medizinischen Selektionskriterien eingeschlossen werden konnten, wurden hinsichtlich ihrer Relevanz zur Darstellung des medizinischen Hintergrunds geprüft.

Tabelle 4: Kriterien zur Selektion der medizinischen Volltexte

Kriterien zur Selektion der medizinischen Volltexte
<p>Einschlusskriterien</p> <p>Medizinische Einschlusskriterien</p> <p>E1 Grundvoraussetzungen erfüllt (laut „Abstract“, Titel bzw. „Keyword“)</p> <p>E2 Randomisierte Studien</p> <p>E3 HTA / systematische Übersichtsarbeiten / Metaanalysen</p> <p>E4 Epidemiologische Untersuchung</p> <p>E5 Wissenschaftlicher Hintergrund (z. B. zu den verschiedenen Medikamenten und Nebenwirkungen)</p>

Fortsetzung Tabelle 4: Kriterien zur Selektion der medizinischen Volltexte

<p>Ausschlusskriterien Formale Kriterien A1 Studien, die nicht in deutscher oder englischer Sprache publiziert sind A2 Duplikate Medizinische Kriterien A3 Andere Erkrankung / Ekzem als Schwerpunkt A4 Andere Medikamente / Therapie (z. B. nicht entzündungshemmende Medikamente wie Antihistamine und Antibiotika, Phototherapie) A5 Andere Zielgruppe, z. B. Erwachsene (Personen die älter als 16 Jahre alt sind) A6a Andere Fragestellung (bzw. anderer medizinischer Schwerpunkt) A6b Diagnostische Studien A6c Folgeerkrankungen (z. B. bakterielle Infektionen) A7 Relevante medizinische Studien mit Fallzahl < 100 Personen Studiendesign A9 Kongresspräsentationen, Poster, Kommentare, „Letters“ etc. (das heißt „Abstracts“, die keine eigentliche Publikation bzw. Studie im Hintergrund haben) A10 Fallstudien A11 Nicht passendes Studiendesign, z. B. retrospektive Studien, nicht-systematischer Review, klinische, nicht-randomisierte Studien A12 Studien mit nicht humanmedizinischem Themenschwerpunkt (tierexperimentelle Studien) bzw. In-vitro-Studien</p>

Quelle: GÖG / ÖBIG - eigene Darstellung.

6.4.2.2.2 Ökonomische Volltexte

Die dem ökonomischen Teil zugeordneten Volltexte werden anhand der in Tabelle 5 (Kriterien zur Selektion der ökonomischen Volltexte) angeführten Selektionskriterien geprüft. Die medizinischen Ein- und Ausschlusskriterien werden weiter mitberücksichtigt, da einige dem ökonomischen Teil zugeordnete Artikel in der Erstselektion nur aufgrund des Titels ausgesucht werden konnten und im Folgenden aufgrund medizinischer Kriterien ausgeschlossen wurden.

Tabelle 5: Kriterien zur Selektion der ökonomischen Volltexte

Kriterien zur Selektion der ökonomischen Volltexte
<p>Einschlusskriterien Ökonomische Kriterien E3 HTA-Berichte / systematische Übersichtsarbeiten / Metaanalysen E6 Studien mit Gegenüberstellung von Kosten und Wirksamkeit / Nutzwert / Nutzen E7 Studien mit Kostenanalyse E8 Behandlung von Kosten im weiteren Sinn Ausschlusskriterien Formale Kriterien A1 Studien, die nicht in deutscher oder englischer Sprache publiziert sind A2 Duplikate Medizinische Kriterien A3 Andere Erkrankung / Ekzem als Schwerpunkt A4 Andere Medikamente / Therapie (z. B. nicht entzündungshemmende Medikamente wie Antihistamine und Antibiotika, Phototherapie) A5 Andere Zielgruppe, z. B. Erwachsene (Personen die älter als 16 Jahre alt sind) A6a Andere Fragestellung (bzw. anderer medizinischer Schwerpunkt) A6b Diagnostische Studien A6c Folgeerkrankungen (z. B. bakterielle Infektionen) A7 Relevante medizinische Studien mit Fallzahl <100 Personen Ökonomische Kriterien A8 Studien, die kein medizinisches Einschlusskriterium erfüllen, ohne Gegenüberstellung von Kosten, Kostenanalyse bzw. Behandlung von Kosten im weiteren Sinn und Wirksamkeit / Nutzwert / Nutzen Studiendesign A9 Kongresspräsentationen, Poster, Kommentare, „Letters“ etc. (das heißt „Abstracts“, die keine eigentliche Publikation bzw. Studie im Hintergrund haben) A10 Fallstudien A11 Nicht passendes Studiendesign, z. B. retrospektive Studien, nicht-systematischer Review, klinisch nicht-randomisierte Studien A12 Studien mit nicht humanmedizinischem Themenschwerpunkt (tierexperimentelle Studien) bzw. In-vitro-Studien</p>

Quelle: GÖG / ÖBIG - eigene Darstellung.

6.4.2.2.3 Selektion von Volltexten zu ethischen und juristischen Aspekten

Volltexte, die weder gemäß medizinischen noch ökonomischen Selektionskriterien eingeschlossen werden konnten, wurden vor Ausschluss hinsichtlich ihrer Relevanz zur Darstellung ethischer bzw. juristischer Aspekte der Fragestellung geprüft.

6.4.2.2.4 Handsuche

Für die Hintergrunddarstellung wird eine Handsuche im Internet („Guidelines“, Stellungnahmen der Fachgesellschaften und relevanter öffentlicher Akteure etc.) durchgeführt, des Weiteren werden die Referenzlisten ausgewählter Publikationen überprüft und relevante Artikel beschafft.

Da vor allem juristische Aspekte aus der Recherche in Literaturdatenbanken nicht beantwortbar sind, werden relevante Gesetzestexte durch Handsuche ergänzt.

6.4.2.3 Bewertung der Studienqualität

6.4.2.3.1 Medizinische Volltexte

Bei der Bewertung der medizinischen Volltexte haben sich die Autorinnen auf RCT beschränkt, bei denen in einer Studiengruppe von mindestens 100 Kindern im Alter von null bis 16 Jahren ein topischer antientzündlicher Wirkstoff zur Behandlung von atopischer Dermatitis mit entweder einem oder mehreren anderen topischen antientzündlichen Wirkstoffen oder Placebo verglichen wurde. Es wurden ausschließlich prospektive Studien in die Auswertung aufgenommen. Die Studienqualität wird anhand folgender Kriterien bewertet:

1. Wurde eine ausreichend formulierte und beantwortbare Frage gestellt?
2. Wurde das Spektrum an eingeschlossenen Personen bzw. Patienten beschrieben, und ist es adäquat? (Rekrutierung, Einschluss- und Ausschlusskriterien definiert / beschrieben, demographische Daten angegeben?)
3. Wurden Effektivität und / oder Nebenwirkungen der Therapie objektiv bewertet?
4. War die Zuweisung der Therapieverfahren zu den eingeschlossenen Patienten ausreichend randomisiert?
5. Wurden alle eingeschlossenen und randomisierten Patienten analysiert?
6. War die Art der Therapie für den Analytiker unbekannt (ausreichendes „Blinding“ der Untersucher)?

Die letzten drei Kriterien dienen dazu, eventuelle Bias in den Studien zu erkennen.

6.4.2.3.2 Ökonomische Volltexte

Publikationen, die für die Bewertung infrage kommen, werden gemäß der von Drummond et al.⁵¹ empfohlenen „Zehn-Punkte-Checkliste für die Bewertung von ökonomischen Evaluationen“ geprüft. Da für ökonomische Studien keine einheitlichen Bewertungskriterien vorliegen, wird die Checkliste als Hilfestellung bei der qualitativen Bewertung ökonomischer Modellrechnungen herangezogen.

Die Zehn-Punkte-Checkliste enthält folgende Bewertungskriterien:

1. Wurde eine ausreichend formulierte und beantwortbare Frage gestellt? Wurden sowohl Kosten als auch Effekte untersucht? Wurden Alternativen verglichen? Wurde die Perspektive für die Analyse angeführt?
2. Wurden die vergleichbaren Alternativen ausreichend beschrieben?
Wurden beispielsweise alle relevanten Alternativen dargestellt?
3. Wurde die Wirksamkeit der Maßnahme begründet? Wurden die Ergebnisse auf Basis von randomisierten kontrollierten Studien gewonnen? Wurde reflektiert, was unter Alltagsbedingungen geschieht? Wurden Beobachtungsstudien herangezogen?
4. Wurden alle wesentlichen und relevanten Kosten und Wirkungen für jede Alternative identifiziert? Wurden alle relevanten Perspektiven angeführt? (Hierzu zählen die volkswirtschaftliche Perspektive, die Perspektiven des Finanziers der Gesundheitsdienstleistung und der Patienten.) Wurden Kapital- ebenso wie Umsetzungskosten berücksichtigt?
5. Wurden Kosten und Wirkungen in physischen Einheiten angeführt? Beispielsweise Anzahl Pflegestunden, Anzahl Arztbesuche, Anzahl verordnete Medikamente, entgangene Produktivität pro Stunde oder Tag, verwendete Preise / Kosten.

6. Wurden Kosten und Wirkungen glaubwürdig bewertet? Wurden Marktpreise herangezogen? Wenn ja, welche? Wurden administrative Preise (Tarife) herangezogen? Woher stammen die Kostendaten?
7. Wurden Kosten und Wirkungen für unterschiedliche Zeithorizonte angepasst? Wurden Kosten und Wirkungen, die in der Zukunft anfallen, auf den gegenwärtigen Wert diskontiert? Wurde der Diskontsatz angegeben und argumentiert, warum dieser verwendet wurde?
8. Wurde eine inkrementelle Analyse der Kosten und Wirkungen der Alternativen angeführt? Wurden beispielsweise zusätzliche bzw. inkrementelle Kosten einer Alternative mit den Kosten der anderen verglichen?
9. Wurden Untersuchungen zur Validität der Abschätzungen von Kosten und Wirkungen durchgeführt? Wurden eine Sensitivitätsanalyse oder angemessene statistische Analysen durchgeführt?
10. Beinhaltet die Studie alle für Anwender relevanten Fragestellungen? Wurden beispielsweise Kostenwirksamkeitsverhältnisse dargestellt? Wurden die Ergebnisse mit anderen Autoren verglichen und mögliche Abweichungen diskutiert? Wurde angesprochen, ob die Ergebnisse auf andere Settings übertragbar sind? Diskutierte die Studie andere relevante Fragestellungen, z. B. ethische? Wurden Angelegenheiten der Umsetzung diskutiert? Welche finanziellen Auswirkungen sind zu erwarten?

6.4.2.4 Datenauswertung und Datensynthese

6.4.2.4.1 Medizinische Volltexte

Die wesentlichen Parameter der Methodik und die Ergebnisse der ausgewählten Literatur werden in tabellarischer Form aufgelistet. Die Bewertung erfolgt sowohl tabellarisch (s. dazu Kapitel 8.6) als auch textlich (s. dazu Punkt 6.5.2.1). Die für den medizinischen Hintergrund relevanten Publikationen werden textlich dargestellt.

6.4.2.4.2 Ökonomische Volltexte

Methodik und Ergebnisse der bewerteten Literatur werden hinsichtlich wichtiger Parameter in tabellarischer Form aufgearbeitet. Die Ergebnisse von Publikationen, die der Hintergrunddarstellung zugeordnet sind, werden textlich dargestellt. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf deutsche Verhältnisse wird geprüft.

6.4.2.4.3 Ethische, soziale und juristische Aspekte

Neben der Aufbereitung von aus der Literatur gewonnenen Informationen zu ethischen und juristischen Aspekten werden gegebenenfalls aus Sicht des Autorenteam relevanten Aspekte genannt und deskriptiv dargestellt.

Für die juristische Betrachtung werden relevante Aspekte in Gesetzestexten recherchiert und textlich vorgestellt.

6.5 Ergebnisse

6.5.1 Ergebnisse der Literaturrecherche und -selektion

6.5.1.1 Ergebnisse der Erstselektion

Anhand der Suche in den beiden Datenbankgruppen werden 1335 Zusammenfassungen bestellt und geliefert.

Nach einer Selektion der Zusammenfassung, anhand der in Tabelle 3 (Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion der Zusammenfassungen) genannten Selektionskriterien werden 177 Zusammenfassungen als Volltext bestellt, wovon 128 dem Bereich der medizinischen, 36 der ökonomischen Bewertung und 13 Artikel der ethischen Betrachtung zugeordnet werden.

6.5.1.2 Ergebnisse der Zweitselektion

Zum Zeitpunkt der Zwischenberichtserstellung liegen 165 Volltexte vor, zwölf sind Problemsuchaufträge, die nicht als Volltext beschafft werden können.

Nach einer Selektion der Volltexte anhand der in Kapitel (6.4.2.2 Zweitselektion) dargestellten Selektionskriterien werden 115 Texte ausgeschlossen und 50 Publikationen für die Berichtserstellung herangezogen. Im Folgenden wird die ausgeschlossene Literatur tabellarisch dargestellt:

Tabelle 6: Ausgeschlossene Literatur

Autoren	Ausschlussgrund
Chapman et al. ³⁸ ; Kaufmann et al. ⁹² ; Wellington et al. ¹⁷⁹	Duplikate
Caroll et al. ³⁰ ; Diepgen et al. ⁴⁷	Andere Erkrankung / Ekzem als Schwerpunkt
Berardesca et al. ¹² ; Daigle et al. ⁴³ ; Griffiths et al. ⁷¹ ; Mastrandrea ¹¹² ; Mastrandrea ¹¹³ ; Schempp et al. ¹⁵⁹	Andere Medikamente / Therapie
Abramovits et al. ² ; Cato et al. ³¹ ; Jenner et al. ⁸⁶ ; Luger et al. ¹⁰⁸ ; Milavec-Puretic et al. ¹¹⁵ ; Nashan et al. ¹²⁶ ; Poyner ¹⁴² ; Salo et al. ¹⁵⁵	Andere Zielgruppe
Barbier et al. ¹⁰ ; Eichenfield et al. ⁵⁴ ; Gradwell et al. ⁶⁸ ; Green et al. ⁷⁰ ; Green et al. ⁶⁹ ; Harms et al. ⁷⁷ ; Lucky et al. ¹⁰⁷ ; Lynn et al. ¹¹¹ ; Olesen et al. ¹³¹ ; Pampura ¹³⁷ ; Roseeuw et al. ¹⁵¹	Andere Fragestellung
Allen et al. ⁴ ; Arkwright et al. ⁷ ; Oldhoff et al. ¹³⁰	Relevante medizinische Studien mit Fallzahl < 100
Anderson et al. ⁶ ; Boucher ²¹ ; Centre for Reviews and Dissemination ³² ; Centre for Reviews and Dissemination ³³ ; Centre for Reviews and Dissemination ³⁴ ; Centre for Reviews and Dissemination ³⁵ ; Feldman ⁶⁰ ; Hansen et al. ⁷⁶ ; Hoare et al. ⁸¹ ; Leo et al. ¹⁰³ ; Rustin ¹⁵³ ; Williams ¹⁸⁶ ; Williams ¹⁸⁷ ; N. N. ¹²⁰ ; N. N. ¹¹⁹ ; N. N. ¹²² ; N. N. ¹²⁴	Kongresspräsentationen, Poster, Kommentare, „Letters“ etc
Campbell et al. ²⁹	Fallstudien
Abramovits ¹ ; Akhavan et al. ³ ; Beck ¹¹ ; Bergman et al. ¹³ ; Boguniewicz et al. ¹⁷ ; Boguniewicz ¹⁵ ; Boguniewicz et al. ¹⁸ ; Bornhövd et al. ²⁰ ; Breuer et al. ²⁴ ; Charman ³⁹ ; Dissemmond et al. ⁴⁸ ; Eichenfield et al. ⁵² ; Epstein et al. ⁵⁸ ; Galli et al. ⁶³ ; Gianni et al. ⁶⁵ ; Hanifin et al. ⁷³ ; Jacob et al. ⁸⁵ ; Judge ⁸⁹ ; Jolles ⁸⁷ ; Kang et al. ⁹⁰ ; Kawashima ⁹³ ; Kusnick ⁹⁷ ; Laude ¹⁰⁰ ; Lawton ¹⁰¹ ; Lübbe ¹⁰⁶ ; McKenna et al. ¹¹⁴ ; Möhrenschrager et al. ¹¹⁶ ; Norris ¹²⁸ ; Novak et al. ¹²⁹ ; Oranje et al. ¹³² ; Paller et al. ¹³⁵ ; Papp et al. ¹³⁸ ; Paul et al. ¹³⁹ ; Reitamo et al. ¹⁴⁶ ; Riedl-Seifert ¹⁴⁸ ; Rosenfeldt et al. ¹⁵² ; Rütter et al. ¹⁵⁴ ; Schiffner et al. ¹⁶⁰ ; Skaehill ¹⁶³ ; Sturgill et al. ¹⁶⁷ ; Sunderkötter et al. ¹⁶⁹ ; Thestrup-Pedersen ¹⁷¹ ; Trammell et al. ¹⁷³ ; Verboom ¹⁷⁴ ; Weinberg ¹⁷⁷ ; Wellington et al. ¹⁸⁰ ; Won et al. ¹⁸⁹ ; Woo et al. ¹⁹⁰ ; N. N. ¹¹⁸ ; N. N. ¹²¹ ; N. N. ¹²³ ; N. N. ¹²⁵	Nicht passendes Studiendesign
Bigby ¹⁴ ; Bonifazi ¹⁹ ; Chang et al. ³⁷ ; Daugird ⁴⁴ ; Feldman et al. ⁵⁹ ; Frohna ⁶² ; George et al. ⁶⁷ ; Hoey ⁸² ; Housman et al. ⁸³ ; Steinhorst ¹⁶⁶ ; Wellington et al. ¹⁸¹ ; N. N. ¹¹⁷	Nicht geliefert

Quelle: GÖG / ÖBIG - eigene Darstellung.

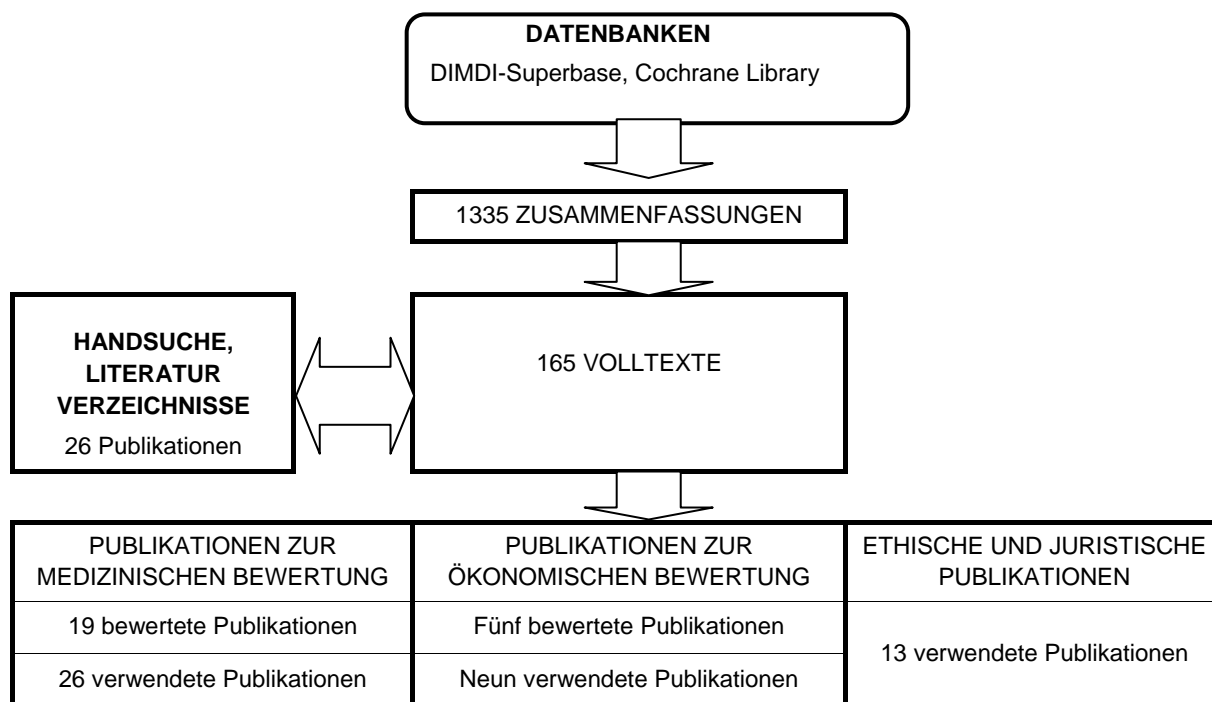
Eine Liste mit der eingeschlossenen und ausgeschlossenen Literatur findet sich im Anhang.

6.5.1.3 Ergebnisse der Handsuche

Im Zuge der Internetrecherche und Prüfung von Literaturreferenzen der vorliegenden Studien werden 26 Publikationen per Handsuche ergänzt.

6.5.1.4 Darstellung des Selektionsprozesses

In folgender grafischer Darstellung soll der Selektionsprozess veranschaulicht werden.



Quelle: GÖG / ÖBIG - eigene Darstellung.

Abbildung 2: Darstellung des Selektionsprozesses

6.5.2 Hauptergebnisse

6.5.2.1 Ergebnisse der medizinischen Bewertung

Anhand der in Tabelle 4 (Kriterien zur Selektion der medizinischen Volltexte) aufgelisteten Selektionskriterien werden 16 RCT^{16, 22, 50, 53, 79, 88, 91, 95, 96, 134, 145, 147, 156, 172, 176, 184}, die den Einschlusskriterien entsprechen und für den medizinischen Teil der Themenstellung von inhaltlicher Relevanz sind, identifiziert; diese werden für die Bewertung herangezogen. Drei RCT^{72, 136, 161} werden durch Handsuche ergänzt.

Sieben dieser insgesamt 19 Studien^{72, 88, 96, 136, 145, 147, 172} untersuchen die Effektivität von Kortikosteroiden in der Behandlung von Kindern mit Neurodermitis, entweder im Vergleich zu Placebo^{72, 136}, zu anderen topischen Kortikosteroiden^{88, 96, 172} oder zum Calcineurininhibitor Tacrolimus^{145, 147}.

2002 wurden die Calcineurininhibitoren (Pimecrolimus und Tacrolimus) in Deutschland für die Behandlung von Erwachsenen und Kindern zugelassen. Im Hinblick auf die positiven Ergebnisse der Behandlung mit Tacrolimus im Vergleich zu Hydrokortison in den Studien von Reitamo et al.^{145, 147} werden in der medizinischen Bewertung elf RCT^{16, 22, 50, 53, 79, 91, 134, 156, 161, 176, 184} herangezogen, in denen die Effektivität von Calcineurininhibitoren im Vergleich zu Placebo bei der Behandlung von Kindern mit Neurodermitis untersucht wird.

Zur Darstellung des medizinischen Hintergrundes werden 13 Volltexte^{5, 23, 36, 39, 80, 99, 102, 105, 127, 133, 143, 162, 170} herangezogen. Eine dieser Publikationen betrifft einen HTA-Bericht von Hoare et al.⁸⁰ von 2000. Ein zweiter HTA-Bericht von Werfel et al.¹⁸³, der sich mit den verschiedenen Therapiemöglichkeiten bei Neurodermitis auseinandersetzt, und weitere 13 Publikationen^{45, 61, 74, 75, 78, 109, 110, 150, 157, 165, 182, 185, 188} werden durch Handsuche ergänzt.

6.5.2.1.1 Topische Kortikosteroide

Obwohl topische Kortikosteroide häufig in der Pädiatrie angewendet werden, wurden überraschend wenige RCT über deren Effektivität bei Kindern publiziert. Wie bereits von Werfel et al.¹⁸³ erwähnt, wird der Hauptteil der klinischen Studien zur topischen Anwendung von Kortikosteroiden bei Neurodermitis im Berichtszeitraum bis 2000 dargestellt. Im Berichtszeitraum ab 1995 werden sieben

RCT^{72, 88, 96, 136, 145, 147, 172} zur Evaluierung der Effektivität von Kortikosteroiden in der Behandlung von Kindern mit Neurodermitis mit einer Studiengruppe von über 100 Kindern im Alter von null bis 15 Jahren gefunden. Diese RCT werden im Anhang 8.6 (Tabellen zu den medizinischen Ergebnissen) in Tabellen dargestellt und aufgrund ihrer Fragestellungen in drei Gruppen eingeteilt: Vergleich topische Kortikosteriode zu Placebo, topische Kortikosterioide vs. andere topische Kortikosterioide und topische Kortikosterioide vs. Tacrolimus.

Vergleich topischer Kortikosteriode mit Placebo

Nach Einschätzung von Hoare et al.⁸⁰ ist die Qualität der vor 2000 publizierten Studien in diesem Bereich mangelhaft. Nichtsdestotrotz konnten Hoare et al. wie Werfel et al.¹⁸³ den Schluss ziehen, dass im Vergleich zu Placebo topische Kortikosterioide einen deutlichen Therapieeffekt zeigen. Dies wurde auch in einem RCT von Paller et al.¹³⁶ (vgl. Tabelle 11 (Paller et al. 2003)) von 2003 bestätigt. Paller et al. haben in einem RCT mit 94 Kindern zwischen zwei und zwölf Jahren gezeigt, dass die Anwendung vom topischen Kortikosteroid Fluocinolonacetonid in Erdnussöl bei Kindern ab zwei Jahren effektiv und ohne höhere Risiken auf unerwünschte Nebenwirkungen ist. Der Anteil der Patienten, bei denen sich der Schweregrad der Neurodermitis auf 75 % verbesserte, war signifikant ($p < 0,001$) größer in der Fluocinolon- (54,3 %) als in der Placebogruppe (12,2 %). Außerdem wurden in dieser Studie keine Beweise für lokale Nebenwirkungen oder eine Hemmung der Hypophysen-Nebennierenachse infolge der Fluocinolonacetonidtherapie gefunden.

Eine Ursache der mangelhaften Qualität der von Hoare et al.⁸⁰ untersuchten Studien war, dass fast alle sich auf einen sehr kleinen Zeitraum bezogen. Hanifin et al.⁷² zeigt, wie in Tabelle 12 (Hanifin et al. 2002) dargestellt, dass sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern (231 Kinder ab drei Monaten alt) nach Stabilisierung der Neurodermitiserkrankung das Risiko eines Rezidivs durch eine längere intermittierende Anwendung (über vier Wochen (vier Tage / Woche) und danach über zusätzliche 16 Wochen (zwei Tage / Woche)) von Fluticasonpropionat signifikant gesenkt werden kann. Bei den Kindern war, nachdem sich der Schweregrad der Neurodermitis stabilisiert hatte, die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs bei Anwendung von Fluticasonpropionat im Vergleich zu Placebo 8,1-mal geringer. Hinsichtlich von Nebenwirkungen (wie beispielsweise Hautatrophie) der Medikation, gab es bei längeren intermittierenden Anwendungen keine Unterschiede zwischen Fluticasonpropionat und Placebo.

Topische Kortikosterioide vs. andere topische Kortikosterioide

In dieser Gruppe wurden drei RCT^{88, 96, 172} bewertet. In zwei diesen Studien wurde die Behandlung mit Hydrokortison bei Kindern im Vergleich zu einem anderen topischen Kortikosteroid (Betamethasonvalerat und Desonid) evaluiert. Hydrokortison 1 % ist eines der meistangewendeten mildereren topischen Kortikosteroiden, und ihre Anwendung wird generell, auch bei kleinen Kindern, als sicher betrachtet. Aus der Studie von Thomas et al.¹⁷² (vgl. Tabelle 13 (Thomas et al. 2002)) ergab sich, dass eine kurze Behandlung mit einem starken Kortikosteroid (0,1 % Betamethasonvalerat) gleich effektiv ist, wie eine längere Anwendung des milden Kortikosteroids Hydrokortison, um eine milde bis moderate Neurodermitis bei Kindern zu kontrollieren. In zwei anderen RCT von Kirkup et al.⁹⁶ (Tabelle 14 (Kirkup et al. 2003)) und Jorizzo et al.⁸⁸ (vgl. Tabelle 15 (Jorizzo et al. 1995)) erschien Hydrokortison aber weniger wirksam als Fluticasonpropionat bzw. Desonidsalbe. In einer Studie von Wolkerstorfer et al.¹⁸⁸, die allerdings eine sehr geringe Anzahl von Patienten ($n = 22$) umfasst, wurde festgestellt, dass die einmal tägliche Anwendung von Fluticasonpropionat zumindest gleich effektiv und sicher ist als eine zweimal tägliche Anwendung von Clobetasonbutyrat (ein weniger starkes topisches Kortikosteroid). Die relative Ungefährlichkeit von Fluticasonpropionat wurde ebenfalls in einer kleinen ($n = 32$) offenen und nicht vergleichenden Studie von Friedlander et al.⁶¹ nachgewiesen. Aufgrund ihres Studiendesigns wurden die zwei letztgenannten Studien aber nicht in die medizinische Bewertung mitaufgenommen.

Die Studien von Kirkup et al.⁹⁶, Thomas et al.¹⁷² und Jorizzo et al.⁸⁸ bestätigten, dass im Vergleich zu den anderen in den Studien analysierten topischen Kortikosteroiden Hydrokortison gleich viele oder weniger unerwünschte Nebenwirkungen hat.

Da es nur eine geringen Anzahl an qualitativ guten Studien zum Vergleich von verschiedenen topischen Kortikosteroiden gibt, sind nicht alle in den Leitlinien der DDG¹¹⁰ kategorisierten Kortikosterioide analysiert worden, und so können hier, wie auch in den HTA-Berichten von Hoare et al.⁸⁰ und

Werfel et al.¹⁸³, keine Empfehlungen zum besten topischen Kortikosteroid gegeben werden. Für die Behandlung mit Kortikosteroiden kann am besten auf die Leitlinie der DDG mit dem Titel Topische Dermatotherapie mit Glukokortikoiden – Therapeutischer Index verwiesen werden. Hier wurde aus der zur Verfügung stehenden Literatur ein therapeutischer Index entwickelt, in dem für die in Deutschland am häufigsten verordneten topisch angewandten Glukokortikosteroide (Betamethason Valerat, Clobetasolpropionat, Hydrokortison, Hydrokortisonbutyrat, Mometasonfuroat, Methylprednisolonaceponat, Prednicarbat und Triamcinolonacetonid) eine Relation zwischen objektiv erfassten erwünschten und unerwünschten Wirkungen erstellt wurde¹¹⁰.

6.5.2.1.2 Calcineurininhibitoren

Von den hier bewerteten RCT sind der Grossteil bereits in den systematischen Reviews von Ashcroft et al.⁸, Cheer et al.⁴¹ und Iskjedan et al.⁸⁴ eingeschlossen. Sowohl Ashcroft et al. als auch Iskjedan et al. folgern aus den Ergebnissen der herangezogenen RCT, dass Tacrolimus und Pimecrolimus beide effektiv sind, wobei laut Ashcroft et al. Tacrolimus gleich effektiv und Pimecrolimus weniger effektiv als starke Kortikosteroiden (wie z. B. Betamethason und Hydrokortisonbutyrat) ist. Laut den Autoren der drei oben erwähnten Reviews besteht aber Bedarf an weiteren Studien zum direkten Vergleich zwischen Tacrolimus und Pimecrolimus bzw. mildereren Kortikosteroiden sowie Pimecrolimus und zur Evaluierung der Wirksamkeit von Calcineurininhibitoren bei Patienten, die auf die Therapie mit topischen Kortikosteroiden schlecht ansprechen.

Cheer et al.⁴¹ haben für ihre systematische Bewertung die 2001 noch relativ geringen Anzahl von verfügbaren RCT zu Tacrolimus herangezogen und folgern daraus, dass Tacrolimus 0,03 % in der Behandlung von Kindern mit moderater bis schwerer Neurodermitis gut wirksam und verträglich ist.

Topische Kortikosteroide vs. Tacrolimus

In dieser Gruppe wurden zwei RCT von Reitamo et al.^{145, 147} bewertet, die beide einen Vergleich von Kortikosteroiden mit Tacrolimussalbe enthielten. Leider wurde noch kein RCT, in dem Kortikosteroide im Vergleich zu Pimecrolimus evaluiert werden, publiziert.

In der ersten Studie von Reitamo et al.¹⁴⁷ (vgl. Tabelle 16, Reitamo et al. 2002) wurden 560 Kinder mit moderat bis schwer ausgeprägter Neurodermitis mit 0,03 % Tacrolimus, mit 0,1 % Tacrolimus oder mit Hydrokortisonacetat über drei Wochen zweimal täglich behandelt. Nach drei Wochen zeigten sich beide Stärken der Tacrolimussalbe signifikant wirksamer als Hydrokortisonacetat, da die mediane Reduktion des EASI-Score und des mEASI-Score (ein modifizierter EASI-Score) bei den mit Tacrolimus behandelten Kindern größer war. Zusätzlich scheint bei Kindern die höhere Konzentration Tacrolimus wirksamer als die niedrigere zu sein. Andererseits wurde in den beiden Tacrolimusgruppen signifikant öfter ein brennendes Gefühl auf der Haut gemeldet. Bei anderen Nebenwirkungen der Therapie zeigten sich aber keine Unterschiede zwischen Tacrolimus 0,1 % bzw. 0,03 % und Hydrokortisonacetat.

In einer späteren Studie von Reitamo et al.¹⁴⁵ (vgl. Tabelle 17, Reitamo et al. 2004) mit 624 Kindern mit moderat bis schwer ausgeprägter Neurodermitis über drei Wochen wurde die Wirksamkeit von ein- vs. zweimal täglicher Anwendung von Tacrolimus 0,03 % mit der Wirksamkeit von Hydrokortisonacetat verglichen. Wie in der ersten Studie von Reitamo et al. war auch in dieser Studie die mediane Reduktion des EASI-Score, des mEASI-Score und der betroffenen Körperoberfläche in den beiden Tacrolimusgruppen größer als in der Hydrokortisonacetatgruppe. Die zweimal täglich erfolgende Applikation von Tacrolimus erbrachte dabei signifikant bessere Ergebnisse als die einmal tägliche; hiervon profitierten insbesondere schwer betroffene Patienten. In den ersten zwei bis drei Tagen der Behandlung war die Nebenwirkung des Brennens der Haut größer bei den mit Tacrolimus als bei den mit Hydrokortisonacetat behandelten Kindern. Bei den meisten Kindern war diese unerwünschte Nebenwirkung allerdings nach drei bis vier Tagen wieder verschwunden.

RCT zu einem klinischen Vergleich von Kortikosteroiden vs. Pimecrolimus in der Behandlung von Kindern mit Neurodermitis liegen noch nicht vor.

Vergleich Tacrolimus zu Placebo

Zwei Studien von Boguniewicz et al.¹⁶ (vgl. Tabelle 18, Boguniewicz et al. 1998) und Paller et al.¹³⁴ (vgl. Tabelle 19, Paller et al. 2001) zeigten bei Kindern mit moderater bis schwerer Neurodermitis ein signifikant besseres Ansprechen auf die Therapie bei einer Behandlung mit Tacrolimus (0,03 % bzw. 0,1 % bzw. 0,3 %) im Vergleich zu Placebo. In der Studie von Boguniewicz et al.¹⁶ wurden 180 Kinder

zweimal täglich über 22 Tagen entweder mit Tacrolimus 0,03 %, Tacrolimus 0,1 %, Tacrolimus 0,3 % oder Placebo behandelt. Am Ende der Behandlung war die Reduktion des mEASI-Score in alle drei Tacrolimusgruppen größer im Vergleich zur Placebogruppe. Zwischen den drei Wirkstoffmengen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Die Ergebnisse der Studie von Paller et al.¹³⁴ mit 351 Kindern mit moderater bis schwerer Neurodermitis zeigen einerseits eine signifikant größere Reduktion des EASI-Score, der betroffenen Körperoberfläche, des Juckreizes und anderer Symptome nach einer Behandlung mit entweder 0,03 % oder 0,1 % Tacrolimus im Vergleich zu Placebo. Andererseits war aber die Inzidenz von brennender Haut, Varicella und Juckreiz in der 0,03%-Tacrolimus- höher als in der Placebogruppe.

In einer sechswöchigen, randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Studie von Schachner et al.¹⁵⁶ (vgl. Tabelle 20, Schachner et al. 2005) wurden 317 Kinder mit milder bis moderater Neurodermitis zweimal täglich mit 0,03 % Tacrolimus oder Placebo behandelt. Nach sechs Wochen wurde bei Behandlung mit Tacrolimus eine signifikant höhere Verbesserung des Hautzustandes im Vergleich zu Placebo wahrgenommen. Die Reduktion des EASI-Score, der betroffenen Körperoberfläche und des Juckreizes war höher in der Tacrolimusgruppe. Von unerwünschten Nebenwirkungen, wie etwa einem brennenden Gefühl auf der Haut waren die Patienten beider Studiengruppen gleichermaßen betroffen.

Ein wichtiger Faktor in der topischen antientzündlichen Behandlung von Kindern mit Neurodermitis ist die systemische Aufnahme des Wirkstoffs. In der Studie von Boguniewicz et al.¹⁶ wurde für Tacrolimus in nur 2,8 % (7 / 254) der Blutproben ein Blutwert von über 1 ng / ml erfasst. Reitamo et al.¹⁴⁷ erfassten bei 1,6 % (3 / 188) der mit 0,03 % Tacrolimus behandelten Kinder, bzw. bei 11,3 % (21 / 186) der mit 0,1 % Tacrolimus behandelten Kinder einen Blutwert von über 1 ng / ml, wobei die Konzentrationen von über 1 ng / ml vorübergehend waren. Die gemessenen Tacrolimusblutwerte in dem RCT von Paller et al.¹³⁴ waren vereinbar mit einer minimalen systemischen Aufnahme des Wirkstoffs.

Neurodermitis kann das Leben der betroffenen Kinder, vor allem in Bezug auf ihre psychische Verfassung, stark beeinflussen. Drake et al.⁵⁰ (vgl. Tabelle 21, Drake et al. 2001) folgerten, basierend auf einer Studie mit 632 Erwachsenen und 352 Kindern mit moderater bis schwerer Neurodermitis, dass Tacrolimus in allen Altersgruppen mit einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität assoziiert wird. Von über 60 % der mit Tacrolimus behandelten Patienten wurden positive Effekte auf den Schweregrad des Juckreizes, auf das Selbstbewusstsein, die Gemütslage, das Schlafen und die Leistungen in der Schule / Arbeit gemeldet.

In vier der oben genannten RCT wurde Tacrolimus 0,1 % bei Kindern unter 16 Jahren angewendet. In Deutschland wurde Tacrolimus 0,1 % aber nur für Personen ab dem 16. Lebensjahr mit moderat bis schwer ausgeprägter Neurodermitis zugelassen.

Vergleich Pimecrolimus zu Placebo

Zum Vergleich von 1 % Pimecrolimus mit Placebo liegen sieben Studien vor, wovon sechs^{22, 53, 79, 91, 161, 176} die klinische Effektivität und die Sicherheit von Pimecrolimus testen und einer¹⁸⁴ die möglichen Veränderungen der Lebensqualität durch Pimecrolimus untersucht.

Eichenfield et al.⁵³ (vgl. Tabelle 22, Eichenfield et al. 2002) behandelten 403 Kinder (ein bis 17 Jahre) mit milder bis moderater Neurodermitis über einen Zeitraum von sechs Wochen zweimal täglich mit Pimecrolimus oder Placebo. Sowohl der Anteil der Patienten mit einer signifikanten Verbesserung der Neurodermitis als auch die mediane Reduktion des mEASI-Score war höher bei der Behandlung mit Pimecrolimus. Eine ebenfalls größere Reduktion der EASI und IGA-Score bei einer Behandlung mit Pimecrolimus im Vergleich zu Placebo wurde sowohl von Breuer et al.²² (vgl. Tabelle 23, Breuer et al. 2004) als auch von Ho et al.⁷⁹ (vgl. Tabelle 24, Ho et al. 2003) in einem RCT mit 196 bzw. 186 Kindern im Alter von drei bis 23 Monaten wahrgenommen.

Wahn et al.¹⁷⁶ (vgl. Tabelle 25, Wahn et al. 2006), Kapp et al.⁹¹ (vgl. Tabelle 26, Kapp et al. 2002) und Siegfried et al.¹⁶¹ (vgl. Tabelle 27, Siegfried et al. 2006) beurteilen die Effektivität von Pimecrolimus im Vergleich zu Placebo anhand der Inzidenz von Schüben und des Zeitraums bis zum ersten Schub seit dem Beginn der Behandlung. In diesen drei Studien wurden 713 Kinder (zwei bis 17 Jahre)¹⁷⁶ bzw. 251 Kinder (drei bis 23 Monate)⁹¹ bzw. 275 Kinder (drei Monate bis elf Jahre)¹⁶¹ mit den ersten Symptomen und Anzeichen von Neurodermitis zweimal täglich entweder mit Pimecrolimus oder mit

Placebo behandelt. Interventionen mit mittelstarken topischen Kortikosteroiden waren im Fall eines akuten Schubes zugelassen. Die Dauer der Studien von Wahn et al. und von Kapp et al. betrug ein ganzes Jahr, die Studie von Siegfried et al. hatte eine Laufzeit von sechs Monaten. In allen drei Studien war der Anteil von Patienten ohne Schübe innerhalb von sechs bzw. zwölf Monaten signifikant größer in der mit Pimecrolimus behandelten Gruppe. Ebenso war die mediane Zeit bis zum ersten Schub in der Pimecrolimus- in allen drei Studien signifikant länger als in der Placebogruppe. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den Nebenwirkungen der Behandlung mit Pimecrolimus im Vergleich zu Placebo. Festgestellt wurde, dass eine (längere) Anwendung von Pimecrolimus sicher und effektiv ist^{91, 161, 176}. Zusätzlich ergaben die RCT von Wahn et al. und Siegfried et al., dass die Anwendung von Pimecrolimus den Verbrauch von Kortikosteroiden (die in den Studien im Fall von Schüben zugelassen waren) reduziert.

Einige der oben genannten Studien haben in ihr Patientenkollektiv Kinder unter zwei Jahren aufgenommen. Zurzeit liegt aber in Deutschland noch keine offizielle Zulassung von Pimecrolimus zur Behandlung von Neurodermitis bei Kleinkindern unter zwei Jahren vor.

In einer Untergruppe des Studienkollektivs des RCT von Eichenfield et al.⁵³ wurde von Whalley et al.¹⁸⁴ (vgl. Tabelle 28, Whalley et al. 2002) die Lebensqualität von Eltern (von Kindern mit Neurodermitis) mit einem strukturierten Fragebogen erfragt. Hier zeigte sich eine signifikante Überlegenheit von Pimecrolimus gegenüber Placebo in der Verbesserung der Lebensqualität der Eltern.

Vergleich Tacrolimus und Pimecrolimus

Zum direkten Vergleich der Calcineurininhibitoren Tacrolimus und Pimecrolimus liegt eine Studie von Kempers et al.⁹⁵ (vgl. Tabelle 29, Kempers et al. 2004) vor. Kempers et al. vergleichen primär die lokalen Nebenwirkungen der beiden Präparate in einer Gruppe von 141 Kindern im Alter von zwei bis 17 Jahren. Am vierten Tag der Behandlung wurde bei Anwendung von Pimecrolimus 1 % in 24 % der Fälle und bei Anwendung von Tacrolimus 0,03 % in 26 % der Fälle das Auftreten einer oder mehrerer Nebenwirkungen gemeldet. In beiden Behandlungsgruppen wurde im Laufe der Zeit die Inzidenz von Nebenwirkungen reduziert, aber die Reduktion war größer in der Pimecrolimusgruppe. Es wurden keine signifikanten Unterschiede in der Effektivität der beiden Behandlungen festgestellt.

6.5.2.2 Ergebnisse der ökonomischen Bewertung

Anhand der im Kapitel Ökonomische Volltexte aufgelisteten Selektionskriterien werden fünf Volltexte^{42, 56, 64, 140, 141} identifiziert, die für die Bewertung von inhaltlicher Relevanz erscheinen.

Bei zwei Publikationen Garside et al.⁶⁴ und Penalzoza et al.¹⁴⁰, handelt es sich um systematische Reviews. Einer dieser systematischen Reviews, Penalzoza et al.¹⁴⁰, behandelt in Bezug auf die Kosteneffektivität bei Kindern nur Studien, die für den vorliegenden Bericht als Originalarbeiten vorliegen, weshalb auf diesen Bericht hier nicht näher eingegangen wird. Im zweiten systematischen Review, Garside et al.⁶⁴, wird eine umfangreiche Kostennutzwertanalyse für Tacrolimus und Pimecrolimus bei Kindern und Erwachsenen modelliert. Die anderen drei, Ellis et al.⁵⁶, Pitt et al.¹⁴¹ und Coyle et al.⁴², sind Modellrechnungen. Zwei dieser Studien, Ellis et al.⁵⁶ und Coyle et al.⁴², berechnen die Kosteneffektivität von Pimecrolimus vs. Placebo (das heißt die inkrementellen Kosten pro qualitätsbereinigtem Lebensjahr (QALY) für Pimecrolimus vs. Placebo). Die dritte Studie, Pitt et al.¹⁴¹ vergleicht Kosten und Nutzen von Pimecrolimus vs. Kortikosteroiden. Zusätzlich werden die inkrementellen Kosten pro QALY von Pimecrolimus vs. Placebo berechnet.

Diese Studien dienen der Beantwortung der Frage nach der Effizienz der Kortikosteroidtherapie im Vergleich zu anderen antientzündlichen Wirkstoffen zur Behandlung der Neurodermitis in der Pädiatrie.

Sechs weitere Artikel^{9, 55, 94, 98, 175, 178} befassen sich allgemein mit den Kosten der Neurodermitis in verschiedenen europäischen Ländern und den USA. Zusätzlich werden ein Artikel¹⁴⁴ zu den Kosten der Neurodermitis bei Kindern in Deutschland, einer aus Großbritannien⁵⁷ und einer aus Australien, durch Handsuche ergänzt. Alle diese Kostenstudien werden für die Hintergrunddarstellung herangezogen.

6.5.2.2.1 Ergebnisse der Studien zum Kostennutzenvergleich von Kortikosteroiden vs. topische Immunmodulatoren

Garside et al. 2005

Garside et al.⁶⁴ erstellten einen systematischen Review zur Effektivität der Behandlung mit Pimecrolimus vs. Kortikosteroide bzw. von Tacrolimus vs. Kortikosteroide bei Kindern (zwei bis 16 Jahre) und Erwachsenen (über 16 Jahre) mit milder bis moderater bzw. moderater bis schwerer atopischer Dermatitis. Für die Berechnung der Kosteneffektivität erstellten die Autoren eine Kostennutzwertanalyse der beiden Calcineurininhibitoren vs. Kortikosteroide. Außerdem wurde ein Modell zum Vergleich Pimecrolimus vs. Placebo entwickelt, wobei die Zielgruppe dieses zusätzlichen Modells Personen waren, die topische Kortikosteroide nicht vertragen oder nicht auf sie ansprechen. Die Analyse wurde aus Perspektive des nationalen Gesundheitsdienstes (NHS) (des Kostenträgers in GB) erstellt.

Es wurden insgesamt acht hypothetische Patientengruppen von Kindern und Erwachsenen modelliert. Im Folgenden wird nur noch auf die vier Gruppen von Kindern eingegangen, da die Therapie Erwachsener nicht Gegenstand dieses Berichts ist. Die vier Kohorten von Kindern umfassen:

- Kinder mit mildem bis moderatem Ekzem im Gesicht.
- Kinder mit mildem bis moderatem Ekzem am Körper.
- Kinder mit moderatem bis schwerem Ekzem im Gesicht.
- Kinder mit moderatem bis schwerem Ekzem am Körper.

Für jede dieser Kohorten wurden drei Therapiestrategien hinsichtlich ihrer Kosteneffizienz verglichen, wobei bei mildem bis moderatem Ekzem Pimecrolimus und bei moderatem bis schwerem Ekzem Tacrolimus (dies entspricht der Zulassung in GB) angewendet wurde:

- Basisstrategie: Behandlung mit Kortikosteroiden.
- Vergleichsstrategie 1: Kortikosteroide als erste und Pimecrolimus (bei mildem oder moderatem Ekzem) bzw. Tacrolimus (bei schwerem Ekzem) als zweite Behandlung (bei Versagen der ersten).
- Vergleichsstrategie 2: Pimecrolimus (bei mildem oder moderatem Ekzem) bzw. Tacrolimus (bei schwerem Ekzem) als erste und Kortikosteroide als zweite Behandlung (bei Versagen der ersten).

Zusätzlich wurde für eine Kohorte von Kindern mit mildem bis moderatem Ekzem (sowohl Gesicht als auch Körper) die Kosteneffektivität von Pimecrolimus vs. Hautpflegemittel (z. B. Feuchtigkeitscremen, Ölbäder, usw.) errechnet.

Das Markov-Modell hat eine Laufzeit von 14 Jahren, wobei sich ein Modellzyklus über einen Monat erstreckt. Am Ende jedes Zyklus werden Kosten und Nutzwerte errechnet.

In das Modell geht der Therapieerfolg (Nutzen) mit der Übergangswahrscheinlichkeit zwischen drei Kategorien des Hautzustands ein:

Unter Kontrolle: ein IGA von 0 oder 1, sodass keine Medikation mehr notwendig ist

Verbesserung: 50 prozentige Verbesserung des Hautzustands, Beibehalten der jeweiligen Therapie.

Therapieversagen: Es wird keine Verbesserung des Hautzustandes von mindestens 50 % erreicht, deshalb wird die Therapie gewechselt.

Jedem dieser drei Therapiestadien werden Kosten und Nutzwerte zugeordnet. Das heißt, das Modell (bzw. der Therapieerfolg) orientiert sich in erster Linie am Behandlungsstatus (und nicht an dem der Erkrankung). Die Übergangswahrscheinlichkeiten zum Therapieerfolg basieren auf klinischen Studien und wo solche nicht vorhanden auf Schätzungen von Experten. Die ins Modell eingehenden Kosten setzen sich aus den Medikamentenkosten (aus Sicht des NHS) und den Kosten für Arztbesuche zusammen. Die Kosten wurden mit 6 % und die Nutzwerte mit 1,5 % diskontiert.

Eine Sensitivitätsanalyse hinsichtlich Wirksamkeit, Kosten und Nutzwerten wurde durchgeführt.

Hinsichtlich der Ergebnisse kommen die Autoren zu der Erkenntnis, dass Pimecrolimus sowohl als erste als auch als zweite Behandlungsstrategie (Vergleichsgruppe 1 und 2) von der Behandlungsstrategie „Nur Kortikosteroide“ (Basisstrategie) in beiden Gruppen (Ekzem im Gesicht oder Ekzem am

Körper) dominiert wird. Das heißt, die Kosten von Pimecrolimus sind höher bei einer geringeren Effektivität. In der Gruppe mit moderatem bis schwerem Ekzem am Körper zeigt sich, dass die Behandlung mit Tacrolimus zwar höhere Kosten, aber auch eine höhere Effektivität aufweist. Die inkrementellen Kosten pro QALY von Vergleichsstrategie 1 zur Basisstrategie liegen bei 14175 GBP und von Vergleichsgruppe 2 bei 9083 GBP. Bei Kindern mit moderatem bis schwerem Ekzem im Gesicht dominiert die Basisstrategie Vergleichsstrategie 1. Bei Vergleichsstrategie 2 liegen die inkrementellen Kosten pro QALY zur Basisstrategie bei 35669 GBP.

Im Modell Pimecrolimus vs. Hautpflegemittel liegen die inkrementellen Kosten pro QALY für eine Behandlung mit Pimecrolimus bei 9684 GBP. Für eine übersichtliche Darstellung der Ergebnisse s. Tabelle 30 im Anhang.

An der Studie ist zu kritisieren, dass keine Definition bzw. Abgrenzung von mildem, moderatem und schwerem Ekzem vorgenommen wird.

Pitt et al. 2006

Pitt et al.¹⁴¹ entwickeln in ihrer Studie ein Modell zur Abschätzung des Kostennutzwertverhältnisses von Pimecrolimus vs. topische Kortikosteroide zur Behandlung von mildem bis moderatem Ekzem bei Kindern (zwei bis 16 Jahre) und Erwachsenen. Außerdem wurde ein Modell zum Vergleich Pimecrolimus vs. Placebo entwickelt, wobei die Zielgruppe dieses zusätzlichen Modells Personen waren, die topische Kortikosteroide nicht vertragen oder nicht auf sie ansprechen. Die Analyse wurde aus Perspektive des NHS (des Kostenträgers in GB) erstellt. Dem Modell von Pitt et al. und dem von Garside et al. scheint dasselbe Markov-Modell zugrunde zu liegen.

Es wurden vier hypothetische Patientengruppen von Kindern und Erwachsenen modelliert. Im Folgenden wird nur noch auf die zwei Gruppen von Kindern eingegangen, da die Therapie Erwachsener nicht Gegenstand dieses Berichts ist. Die zwei Kohorten von Kindern umfassen:

- Kinder mit mildem bis moderatem Ekzem im Gesicht.
- Kinder mit mildem bis moderatem Ekzem am Körper.

Für jede dieser Kohorten wurden drei Therapiestrategien hinsichtlich ihrer Kosteneffizienz verglichen:

- Basisstrategie: Behandlung mit unterschiedlich starken Kortikosteroiden.
- Vergleichsstrategie 1: Kortikosteroide als erste und Pimecrolimus als zweite Behandlung (bei Versagen der ersten).
- Vergleichsstrategie 2: Pimecrolimus als erste und Kortikosteroide als zweite Behandlung (bei Versagen der ersten).

Zusätzlich wurde für eine Kohorte von Kindern mit mildem bis moderatem Ekzem (sowohl Gesicht als auch Körper) die Kosteneffektivität von Pimecrolimus vs. Hautpflegemittel (z.B. Feuchtigkeitscremen, Ölbäder, usw.) errechnet.

Das Markov-Modell hat eine Laufzeit von 14 Jahren, wobei sich ein Modellzyklus über einen Monat erstreckt. Am Ende jedes Zyklus werden Kosten und Nutzwerte errechnet. In das Modell geht der Therapieerfolg (Nutzen) mit der Übergangswahrscheinlichkeit zwischen drei Kategorien des Hautzustands ein:

Unter Kontrolle: ein IGA von 0 oder eins, sodass keine Medikation mehr notwendig ist.

Verbesserung: 50 prozentige Verbesserung des Hautzustands, Beibehalten der jeweiligen Therapie.

Therapieversagen: Es wird keine Verbesserung des Hautzustandes von mindestens 50 % erreicht, deshalb wird die Therapie gewechselt.

Jedem dieser drei Therapiestadien werden Kosten und Nutzwerte zugeordnet. Das heißt, das Modell (bzw. den Therapieerfolg) orientiert sich in erster Linie am Behandlungsstatus (und nicht an dem der Erkrankung). Die Daten zur Effektivität sind in erster Linie einem systematischen Review entnommen; wo keine Daten vorhanden waren, wurden prospektive Studien und Expertenmeinungen herangezogen. Die ins Modell eingehenden Kosten setzten sich aus den Medikamentenkosten (aus Sicht des NHS) und den Kosten für Arztbesuche zusammen. Die Kosten und Nutzwerte wurden mit 3,5 % diskontiert.

Eine Sensitivitätsanalyse hinsichtlich Kosten, Nutzwert und Wahrscheinlichkeit des Behandlungsstatuswechsels werden durchgeführt, wobei sich zeigt, dass eine Veränderung der Kosten einen großen Einfluss auf das Ergebnis hat.

Das Modell zeigte, dass die Therapie mit Pimecrolimus in allen Szenarien von der Therapie mit „Nur Kortikosteroiden“ (Basisstrategie) dominiert wird.

Im Modell Pimecrolimus vs. Hautpflegemittel liegen die inkrementellen Kosten pro QALY für eine Behandlung mit Pimecrolimus bei 11909 GBP. Für eine übersichtliche Darstellung der Ergebnisse s. Tabelle 31 (Pitt et al. 2006) im Anhang.

6.5.2.2.2 Ergebnisse der Studien zur Kosteneffektivität von Pimecrolimus vs. Placebo

Coyle et al. 2004

Coyle et al.⁴² berechnen in dieser Studie die inkrementelle Kosteneffektivität von Pimecrolimus und Kortikosteroid vs. Placebo und Kortikosteroid. Bei beiden Strategien wird das Kortikosteroid erst ab einem gewissen Schweregrad – wenn Schübe auftreten – verabreicht. Während der Behandlung mit dem Kortikosteroid erfolgt keine Behandlung mit Pimecrolimus mehr. Die Studie beschäftigt sich mit einer Gruppe von Kindern und einer Gruppe von Erwachsenen. Auf die Ergebnisse zu den Erwachsenen wird im Folgenden nicht eingegangen, da dies nicht Thema dieses Berichts ist. Welche spezifischen Kortikosteroide verabreicht werden, wird von den Autoren nicht näher beschrieben. Es wird eine hypothetische Patientenkohorte (Kinder zwischen zwei und 17 Jahren mit einem Krankheits Schweregrad von 2 oder 3 IGA) gebildet. Diese wird in zwei randomisierte Gruppen aufgeteilt. Die erste Gruppe (n = 386) bekommt Elidel (Pimecrolimus) und im Fall des Auftretens von Schüben Kortikosteroide, die zweite Gruppe (n = 186) bekommt Placebo und im Fall des Auftretens von Schüben Kortikosteroide. Die Analyse erfolgt aus der Perspektive des kanadischen Gesetzgebers und aus Sicht der gesamten Gesellschaft (das heißt es werden auch die Kosten der privaten Haushalte berücksichtigt).

Das Modell erstreckt sich auf 360 Tage, wobei es sieben Zyklen gibt, deren Länge zwischen acht und 90 Tagen variiert. Am Ende jedes Zyklus wird der Schweregrad der Erkrankung festgestellt. Für die Messung des Schweregrades wird auf Grundlage des IGA-Scores in vier Kategorien (nach Schweregrad) eingeteilt. Jeder dieser Kategorien werden die geschätzten Kosten pro Tag und ein geschätzter Nutzwert pro Tag zugeordnet.

Für die Berechnung der Nutzwerte wandeln die Autoren die Bewertung des primären klinischen Outcomes IGA auf einer visuellen Analogskala in Nutzwerte um. Dafür wird die Funktion $(1 - u) = (1 - v)^a$ mit dem Wert $a = 1,95$ (wobei $a > 1$ für risikoaverses Verhalten, v für die Werte der visuellen Analogskala und u für die Nutzenwerte steht) herangezogen. Dieser Wert wurde einer kanadischen Studie entnommen.

Die Kosten umfassen Arztbesuche, Arzneimittelausgaben, private Ausgaben für Arzneimittel und Produktivitätsverluste der Eltern infolge von Arbeitsausfällen.

Es wurde eine Sensitivitätsanalyse hinsichtlich der Nutzwerte (a wurde zwischen 1,6 und 2,3 variiert) und der Kosten (50 % nach oben und nach unten) und des Arzneimittelverbrauchs durchgeführt.

Für die teilnehmenden Kinder betragen die inkrementellen Kosten aus Sicht des kanadischen Gesetzgebers 1267 USD und aus Sicht der gesamten Gesellschaft 1185 USD. Die inkrementellen QALY liegen bei 0,3. Die inkrementellen Kosten pro QALY liegen aus Sicht des kanadischen Gesetzgebers bei 40000 USD und aus Sicht der gesamten Gesellschaft bei 38000 USD (eine genauere Darstellung der Ergebnisse findet sich in Tabelle 32, Coyle et al. 2004 im Anhang).

Die Autoren der Studie Coyle et al. sind der Meinung, dass die Behandlung mit Pimecrolimus kosteneffektiv ist, da das errechnete QALY unter dem in verschiedenen Quellen kolportierten Grenzwert von 50000 USD⁴² pro QALY liegt. Allerdings wird keine Originalquelle für die Berechnung bzw. Herkunft dieses Werts angegeben.

Zu kritisieren ist an der Studie von Coyle et al., dass verschiedene Angaben bezüglich Stichprobenbildung, Selektion und Studiendesign der zugrundeliegenden klinischen Studie fehlen.

Ellis et al. 2006

Ellis et al.⁵⁶ berechnen in dieser Studie in einem Markov-Modell die inkrementelle Kosteneffektivität von Pimecrolimus und Kortikosteroid vs. Placebo und Kortikosteroid. Bei beiden Strategien wird das

Kortikosteroid erst ab einem Schweregrad von vier verabreicht. Während der Behandlung mit dem Kortikosteroid erfolgt keine Behandlung mit Pimecrolimus mehr. D. h., die Behandlung mit Pimecrolimus wird nicht direkt mit der Behandlung mit Kortikosteroiden verglichen.

Die Studienteilnehmer (Kinder zwischen zwei und 17 Jahren) wurden 2 : 1 randomisiert, wobei die eine Gruppe (n = 474) eine Therapie mit Pimecrolimus erhielt und die andere (n = 237) ein Placebo. Pimecrolimus wurde in den IGA-Kategorien 2 und 3 verabreicht. In beiden Gruppen wurde ab einem IGA-Score von 4 mit Kortikosteroiden behandelt. Begleitend wurde außerdem in beiden Gruppen die Einnahme von Antihistaminen gestattet. Die Studie erfolgte aus Sicht des US-amerikanischen Gesetzgebers.

In der Studie gibt es sieben Zyklen (wobei die Zykluslänge zwischen acht und 90 Tagen variiert). Am Ende jedes Zyklus wird der Schweregrad der Erkrankung festgestellt. Für die Messung des Schweregrades wird auf Grundlage des IGA-Scores in vier Kategorien eingeteilt: IGA 0 / 1, IGA 2, IGA 3, IGA 4 / 5 (s. dazu Tabelle 33 (Ellis et al. 2006)) Jeder dieser Kategorien werden die geschätzten Kosten pro Tag und ein geschätzter Nutzwert pro Tag zugeordnet. Bei einer Änderung der Kategorie (das heißt des Schweregrads der Erkrankung) wird die Änderung bei der Halbwertszeit des Zyklus angenommen.

Für die Berechnung der Nutzwerte wandeln die Autoren die Bewertung des primären klinischen Outcomes IGA auf einer visuellen Analogskala in Nutzwerte um. Dafür wird die Funktion $(1 - u) = (1 - v)^a$ mit dem Wert $a = 1,6$ (wobei $a > 1$ für risikoaverses Verhalten, v für die Werte der visuellen Analogskala und u für die Nutzenwerte steht)) verwendet. Diese Daten wurden einer Befragung von Eltern entnommen.

Für die Kostenschätzung werden nur die direkten medizinischen Kosten (Medikamente und Arztbesuche) herangezogen.

Es wurde eine Sensitivitätsanalyse hinsichtlich der Nutzwerte (a wird zwischen 1,0 und 2,3 variiert) und der Arztbesuche (Erhöhung / Verringerung um 50 %) durchgeführt.

Die totalen durchschnittlichen Kosten pro Patient und Jahr betragen in der Pimecrolimusgruppe 2581 USD und bei Patienten, die mit der konventionellen Therapie behandelt wurden, 1253 USD. Die Nutzwerte wurden entsprechend den IGA-Kategorien 0 / 1, 2,3, 4 / 5 mit 0,98, 0,95, 0,88 und 0,72 geschätzt. Daraus wurden die inkrementellen Kosten pro QALY für die Behandlung von Patienten mit Pimecrolimus vs. Konventionelle Behandlung mit 34108 USD berechnet (eine genauere Darstellung der Ergebnisse findet sich in Tabelle 33, Ellis et al. 2006 im Anhang).

Die Studienautoren Ellis et al. Sind der Meinung, dass die Behandlung mit Pimecrolimus kosteneffektiv ist, da das errechnete QALY unter dem in verschiedenen Quellen kolportierten Grenzwert von 50000 USD⁵⁶ pro QALY liegt. Allerdings wird keine Originalquelle für die Berechnung dieses Grenzwerts angegeben.

6.5.2.3 Ethische und soziale Aspekte

Für den Bereich der ethischen und sozialen Betrachtung werden acht Volltexte^{46, 50, 104, 149, 158, 164, 184, 191} herangezogen. Vier davon^{46, 149, 158, 164} befassen sich mit Neurodermitisschulungen, zwei Publikationen^{50, 184} beleuchten die Auswirkungen von bestimmten medikamentösen Behandlungen auf die Lebensqualität der Patienten, und die restlichen zwei Artikel^{104, 191} beschreiben die Relevanz der psychosomatischen Aspekte, die unter anderem durch erschwerende Lebenssituationen oder emotionale Belastungen ausgelöst werden, in der Neurodermitisbehandlung. Durch eine zusätzliche Hand-suche konnten keine weiteren Publikationen zu ethischen und sozialen Betrachtungen eruiert werden.

Ergebnisse

Durch die bereits erwähnten Aspekte einer Neurodermitiserkrankung, nämlich ständigen Juckreiz, verändertes Hautbild und häufiges Fehlen in der Schule, kann es zu Problemen im sozialen Umfeld kommen, das das Gefühl des Ausgeschlossenenseins des Patienten noch verstärkt. Diese Aspekte werden vor allem in den Neurodermitisschulungen angesprochen und Lösungsansätze für Patienten und deren Eltern erlernt. Diese Schulungen haben sich in den letzten Jahren als etabliertes Therapieverfahren bei Patienten mit Neurodermitis entwickelt. Um einen Einblick in Neurodermitisschulungen zu erhalten, werden unter anderem die Publikationen Ring et al.¹⁴⁹, Diepgen et al.⁴⁶, Scheewe¹⁵⁸ und Staab et al.¹⁶⁴ betrachtet. Diese Publikationen beschreiben die inhaltlichen Schwerpunkte und Zielsetzungen der Schulungen, in denen ein verbessertes Krankheitsmanagement als

auch ein leichter Umgang mit psychosozialen Einschränkungen erlernt wird. Hauptthemen der Schulungen sind der Juckreiz und die Hilflosigkeit im Umgang mit äußeren und inneren Auslösern wie Allergenen und Dystress. Neurodermitisschulungen folgen meistens dem Präventionsmodell von Squyres¹⁴⁹, in dem vier Stufen (Gesundheitsprophylaxe, primäre Prävention, Prävention und tertiäre Prävention) unterschieden werden. Die Indikation der Patientenschulungen wird in der Regel eingesetzt, wenn Basistherapie und fachärztliche Maßnahmen keinen Erfolg versprechen. Die Neurodermitisschulungen setzen ein Team an qualifizierten Neurodermitistrainern und ein organisatorisch gut qualifiziertes Institut voraus. Neurodermitisschulungen werden regelmäßig mittels Qualitätssicherungsmaßnahmen, die von der Bundesarbeitsgemeinschaft Neurodermitisschulung e. V. und der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Prävention durchgeführt werden, überprüft.

Drake et al.⁵⁰ untersuchen die Auswirkungen der Therapie mit Tacrolimus auf die Lebensqualität der Patienten. An dieser dreiwöchigen klinischen Studie nahmen 985 Patienten teil. Es wurden drei verschiedene Indizes angewendet (Dermatology Life Quality Index, Children's Dermatology Life Quality Index, Health-related Quality of Life Index), die jeweils die Lebensqualität von Hauterkrankten messen. Es gab eine Gruppe, die mit Tacrolimus behandelt wurde, und eine Placebogruppe. Die Studie ergab, dass vor allem unter Kindern und Kleinkindern, die mit Tacrolimus behandelt wurden, eine signifikante Verbesserung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität erzielt werden.

In der Studie von Whalley et al.¹⁸⁴ wurden vor allem die Auswirkungen einer Therapie mit Pimecrolimus auf die Lebensqualität der Eltern, deren Kinder an Neurodermitis erkrankt sind, untersucht. In der sechswöchigen klinischen Studie konnte nachgewiesen werden, dass die Behandlung mit Pimecrolimus eine vorteilhafte Auswirkung auf die Lebensqualität von Eltern hat, deren Kinder an Neurodermitis erkrankt sind.

Lerda und Angelini¹⁰⁴ und Zuberbier et al.¹⁹¹ betrachten vor allem die psychosomatischen Gesichtspunkte bei einer Neurodermitiserkrankung. Hier werden vor allem die Aspekte der psychischen Faktoren und der belastenden Lebensereignisse als Auslöser oder Beschleuniger für Neurodermitiserkrankungen untersucht. In den beiden Studien werden die psychischen Faktoren unter anderem auf die Beziehung zwischen Kind und Eltern zurück geführt. Weitere Ansichten, die in den beiden Studien betrachtet werden, sind emotionale Belastungen bis hin zu ängstlich-depressiven Syndromen, die die Folge einer Neurodermitiserkrankung sein können.

In den letzten fünf Jahrzehnten konnte die Behandlung mit topische Kortikosteroide erheblich verbessert werden. Ärzte und Patienten können mögliche Nebenwirkungen immer besser einschätzen und schöpfen immer mehr Vertrauen in diese Behandlungsmethode.

6.5.2.4 Juristische Aspekte

Im Rahmen der Zweitsektion wird dem Bereich der juristischen Betrachtung ein Artikel²⁵ zugeordnet. Des Weiteren werden relevante Aspekte in Gesetzestexten recherchiert und textlich dargestellt.

Wie bereits erwähnt wurde, ist Tacrolimus (Protopic-0,03- bzw. -0,1%-Salbe) in Deutschland seit Februar 2002 für Kinder (0,03 % ab dem dritten Lebensjahr, 0,1 % ab dem 16. Lebensjahr) mit moderater bis schwerer atopischer Dermatitis zugelassen. Seit Oktober 2002 ist Pimecrolimus (Elidel-1%-Creme) in Deutschland für Kinder ab dem zweiten Lebensjahr mit milder bis moderater Neurodermitis zugelassen^{133, 170}.

In einer Bekanntmachung des Bundesausschusses für Ärzte und Krankenkassen vom 4. September 2003^{26, 28} wurden die Therapiehinweise nach Nr. 14 der Arzneimittelrichtlinien zur topischen Behandlung mit Pimecrolimus bei Patienten ab zwei Jahren mit milder bis moderater Neurodermitis genau publiziert. In einer weiteren Bekanntmachung des Bundesausschusses vom 4. September 2003 wurden Therapiehinweise zur topischen Behandlung mit Tacrolimus veröffentlicht. In diesen Therapiehinweisen werden Informationen zur Indikation, Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise, zu Kosten, Wirkung und Risiken gegeben.

Brunne et al.²⁵ beschreiben das Dilemma zwischen ärztlicher Verpflichtung, dermatologische Patienten bestmöglich zu behandeln, und den fehlenden rechtlichen Voraussetzungen, da in der Dermatologie sehr oft Arzneimittel im „Off Label Use“, also zulassungsüberschreitend, eingesetzt werden. Der Grund hierfür liegt meistens darin, dass bei einer Vielzahl von Erkrankungen für Standardtherapeutika keine Zulassungsstudien für Kinder und Erwachsene durchgeführt oder die Zulassungen nicht beantragt wurden. Dies lässt sich durch eine geringe Zahl an Patienten, die für

diese Zulassungsstudien rekrutiert werden, und durch nicht ausreichend initiierten Studien, um einen Zulassungsantrag zu erstellen, begründen. Diese Arzneimittel können jedoch eine optimale Ergänzung zu bereits ausgeschöpften Therapiemöglichkeiten sein. Diese Option ist allerdings durch das Bundessozialgerichtsurteil vom März 2002²⁷ erheblich erschwert worden, da die Verordnung von „Off Label“-Arzneimitteln nur noch unter sehr eingeschränkten Bedingungen möglich ist. 2006 kam es zu einer Erleichterung der Verschreibungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off Label Use) durch einen Beschluss des gemeinsamen Bundesausschusses vom 18. April.

Eine weitere Hürde für Patienten stellt die gesetzliche Regelung vom 1. April 2004 dar, in der festgelegt wurde, dass rezeptfreie Arzneimittel (OTC-Produkte) zur Behandlung von Neurodermitis nicht mehr – oder nur in seltenen Ausnahmen – von der gesetzlichen Krankenkasse bezahlt werden. Dies wird auch vom Deutschen Neurodermitis Bund stark kritisiert, da die Kosten dieser sehr notwendigen Arzneimittel in diesen Fällen von den Patienten getragen werden müssen.

Die Deutsche Dermatologische Gesellschaft veröffentlichte 2003 (zuletzt überarbeitet 2005) Leitlinien zu topischen Dermatotherapie mit Glukokortikoiden¹¹⁰. In den Leitlinien wird, basierend auf der zur Verfügung stehenden Literatur, ein therapeutischer Index (TIX) für die in Deutschland am häufigsten verordneten topischen angewandten Glukokortikoide entwickelt. Zu den acht am häufigsten angewandten topischen Glukokortikoide zählen: Betamethasonvalerat (BMV), Clobetasolpropionat (CP), Hydrocortison (HC), Hydrocortisonbutyrat (HCB), Mometasonfuroat (MM), Methylprednisolonaceponat (MPA), Prednicarbat (PC) und Triamcinolonacetonid (TRI). Der TIX drückt das Verhältnis von erwünschten und unerwünschten Wirkungen aus.

6.6 Diskussion

6.6.1 Diskussion der medizinischen Ergebnisse

Neurodermitis ist eine der häufigsten Hauterkrankungen bei Kindern. Hartnäckiger Juckreiz und damit zusammenhängende Schlaflosigkeit stellen den Großteil der von Kindern, Kleinkindern und Säuglingen mit Neurodermitis erfahrenen Beschwerden dar und können zusätzlich die Stimmung der Kinder indirekt negativ beeinflussen. Diese negativen Effekte auf die Lebensqualität betreffen nicht nur die von erkrankten Kinder, sondern auch deren Eltern und Geschwister.

Topische Kortikosteroide haben fünf Jahrzehnte lang die Therapie der Patienten mit Neurodermitis maßgeblich bestimmt und sind nachweislich indiziert. Derzeit, mit den neueren Kortikosteroiden, treten die früher zum Teil ausgeprägten Nebenwirkungen viel seltener auf. Bei zu langer Anwendung von potenten topischen Kortikosteroiden und Anwendung auf sensiblen Hautarealen besteht bei Kindern die Gefahr von Hautatrophie, Striae, Purpura und perioraler Dermatitis.

Die Wirksamkeit der neueren topischen Calcineurininhibitoren wurde bereits in mehreren Studien belegt. Weil Tacrolimus und Pimecrolimus erst vor vier Jahren zugelassen wurden, fehlen für Calcineurininhibitoren noch umfangreiche Erfahrungen aus der Praxis, wie sie bei den topischen Kortikosteroiden schon vorliegen. Laut einigen Studien, die hier wegen mangelhaften Designs nicht bewertet wurden, tritt Hautatrophie selbst bei Langzeitanwendung von topischen Calcineurininhibitoren nicht auf (zusammengefasst in Luger et al.¹⁰⁹). In zwei Studien von Wahn et al.¹⁷⁶ und Kapp et al.⁹¹ wurde nach Anwendung von Pimecrolimus über ein ganzes Jahr ebenfalls im Vergleich zu Placebo keine erhöhte Inzidenz von unerwünschten Nebenwirkungen festgestellt. Zusätzlich scheinen Calcineurininhibitoren im Gegensatz zu Kortikosteroiden nicht zu einer Depletion der Langerhans-Zellen in der Epidermis zu führen, was eine reduzierte Funktion der lokalen Immunabwehr zur Folge haben kann¹⁰⁹. Bisher scheint als Nebenwirkung der Calcineurininhibitoren nur das nach einiger Zeit nachlassende Brennen auf der Haut bei/nach Anwendung übrig zu bleiben. Für Tacrolimus war die längste Laufzeit der hier bewerteten Studien nur zwölf Wochen (RCT von Paller et al.¹³⁴), wodurch über die Effekte einer Langzeitanwendung von Tacrolimus keine schlüssigen Aussagen erfolgen können.

Ein wichtiger Faktor in der Entwicklung von topischen antientzündlichen Therapien für Kinder mit Neurodermitis ist die systemische Aufnahme des Wirkstoffs. In zwei bewerteten Studien (Reitamo et al.¹⁴⁷ und Boguniewicz et al.¹⁶) wurden bei einer sehr geringen Anzahl (< 3 %) der Patienten Tacrolimus Blutkonzentrationen von 1 ng / mL gefunden.

Der Vorteil von topischen Kortikosteroiden ist, dass es mehrere Kompositionen (z. B. Lotion, Salbe und Schaum) mit unterschiedlicher Durchdringung in der Haut gibt, wodurch die Möglichkeit besteht, jeder Neurodermitis in Bezug auf Schweregrad, Hauttyp und Lokalisation eine angemessene Galenik zukommen zu lassen. Weil von Tacrolimus nur eine Salbe und von Pimecrolimus nur eine Creme existieren, ist dies mit topischen Calcineurininhibitoren (noch) nicht möglich¹²⁷.

Zum direkten Vergleich der Effektivität und Sicherheit von Tacrolimus sowie Kortikosteroiden liegen nur zwei Studien – beide von Reitamo et al.^{145, 147} – vor. Laut den Autoren dieser Studien ist bei Kindern mit moderater bis schwer ausgeprägter Neurodermitis Tacrolimussalbe stärker wirksam als Hydrokortisonacetat. Studien zum direkten Vergleich von Pimecrolimus mit Kortikosteroiden gibt es leider nicht. Zwei RCT, von Wahn et al.¹⁷⁶ und von Siegfried et al.¹⁶¹ haben nur gezeigt, dass die intermittierende Anwendung von Pimecrolimus den Verbrauch von Kortikosteroiden reduzieren kann.

6.6.2 Diskussion der ökonomischen Ergebnisse

Bei zwei der vier bewerteten ökonomischen Evaluationen fand ein direkter Vergleich zwischen topischen Calcineurininhibitoren (Pimecrolimus bzw. Pimecrolimus und Tacrolimus) und topischen Kortikosteroiden statt. Der Analyse in beiden Studien liegt das Markov-Modell zugrunde. Beide kommen zu dem Ergebnis, dass Pimecrolimus im Vergleich zu topischen Kortikosteroiden nicht kosteneffizient ist, da es bei höheren Kosten eine geringere Effektivität aufweist. Garside et al. kommen zu dem Ergebnis, dass eine Therapiekombination von Tacrolimus und Kortikosteroiden für die Behandlung von Kindern mit moderaten bis schweren atopischen Ekzemen am Körper bei höheren Kosten effektiver ist als Kortikosteroid allein.

Alle vier Studien berechnen die inkrementellen Kosten pro QALY von Pimecrolimus vs. Hautpflege-mittel (z. B. Feuchtigkeitscremen, Ölbäder, usw.) bzw. Placebo. Die Autoren Coyle et al.⁴² und Ellis et al.⁵⁶ argumentieren, dass Pimecrolimus kosteneffektiv sei, da die berechneten QALY unterhalb des immer wieder kolportierten Werts von 50000 USD liegen. Letztendlich liegt es aber immer im Ermessen der jeweiligen Entscheidungsträger in einer Gesellschaft, wie viel ihnen ein QALY wert ist.

6.6.3 Diskussion ethischer und sozialer Aspekte

Die soziale und ethische Diskussion geht vor allem auf psychosomatische Aspekte, Verbesserung der Lebensqualität und Neurodermitisschulungen ein. Im Hinblick auf die psychosomatischen Aspekte bei Neurodermitiserkrankungen spielt vor allem die Beziehung zu den Eltern eine große Rolle.

Eine positive Auswirkung auf die Lebensqualität konnte durch eine Behandlung mit den beiden neueren Wirkstoffen Tacrolimus und Pimecrolimus festgestellt werden. Hinsichtlich Neurodermitisschulungen konnte festgestellt werden, dass diese erheblich zu einem verbesserten Krankheitsmanagement beitragen.

Kinder und Jugendliche, die an Neurodermitis erkrankt sind, leiden in vielen Fällen unter Ausgrenzung im Alltag. Um diese soziale Hürde abzubauen, sollte bereits in Kindergärten und Grundschulen präventive Aufklärung geleistet werden. Kinder können in diesen Aufklärungseinheiten spielerisch mit der Krankheit von Mitschülern umgehen lernen.

6.6.4 Diskussion juristischer Aspekte

Die juristischen Aspekte verschiedener Therapieformen werden meisten in den Leitlinien der DDG festgehalten. Des Weiteren konnten Therapiehinweise der Arzneimittelrichtlinien zur topischen Behandlung gefunden werden. Patienten, die an Neurodermitis erkrankt sind, greifen häufiger auf rezeptfreie Arzneimittel oder Alternativbehandlungen zurück, wenn konventionelle Therapien nicht mehr wirken. Hier wäre zu diskutieren, auch solche Behandlungsformen in die Erstattung aufzunehmen⁴⁹.

6.7 Schlussfolgerung / Empfehlung

Es gibt nur wenige RCT zur Evaluierung der Wirkung von Kortikosteroiden im Vergleich zu Placebo. Die vorliegenden RCT weisen stark auf einen positiven Therapieeffekt von topischen Kortikosteroiden hin, aber es ist aufgrund der Studienlage nicht möglich, Empfehlungen hinsichtlich dessen zu geben, welches Kortikosteroid unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen das Effektivste zur Behandlung von Neurodermitiserkrankungen bei Kindern ist. Bei den neuesten Wirkstoffen der topischen Kortikosteroide lässt sich die, bei den älteren Wirkstoffen nachgewiesene, Nebenwirkung der Hautverdün-

nung nicht mehr belegen. Deshalb scheint die Gruppe der Calcineurininhibitoren der neuesten Wirkstoffklasse der Kortikosteroide in Bezug auf die Nebenwirkungen nicht überlegen zu sein.

Tacrolimus ist in Deutschland in 0,1%- und in 0,03%-Konzentration erhältlich. In einigen RCT erscheint Tacrolimus 0,1 % stärker wirksam als Tacrolimus 0,03 %. Die häufigste Nebenwirkung der Behandlung mit Tacrolimus ist ein Brennen auf der Haut, das allerdings in den meisten Fällen nach drei bis vier Tagen wieder verschwindet. Die Aufnahme der Wirkstoffe im Blut ist bei topischer Anwendung von Tacrolimus und Pimecrolimus sehr gering.

Es liegt eine relativ große Anzahl von RCT vor, die Tacrolimus oder Pimecrolimus mit Placebo vergleichen. In allen diesen RCT zeigte sich für Kinder eine Überlegenheit von Tacrolimus bzw. Pimecrolimus. Dies gilt für Haut- und Juckreizscores sowie für Parameter, die die Verbesserung der Lebensqualität anzeigen. Im Vergleich zum milden Kortikosteroid Hydrokortisonacetat erscheint Tacrolimus stärker wirksam zu sein.

In zwei RCT wird gezeigt, dass eine Therapie mit Pimecrolimus bei den ersten Anzeichen und Symptomen von Neurodermitis den Verbrauch von Kortikosteroiden reduziert. Langzeitstudien zur Applikation von Tacrolimus liegen noch nicht vor. Außerdem ist die Anzahl direkter Vergleichsstudien von Kortikosteroiden und Calcineurininhibitoren noch sehr gering.

Aus den Ergebnissen der bewerteten ökonomischen Literatur lässt sich schlussfolgern, dass die Therapie mit Pimecrolimus für Patienten, die auf eine Therapie mit topischen Kortikosteroiden nicht ansprechen, eine Alternative darstellt, auch wenn diese mit höheren Kosten verbunden ist.

Für die eindeutige Beantwortung der Frage, wie die ökonomische Effizienz der Kortisontherapie im Vergleich zu anderen antientzündlichen Wirkstoffen zur Behandlung der Neurodermitis in der Pädiatrie zu beurteilen ist, liegt im Moment zu wenig evidente Literatur vor, was durch die noch nicht lange zurückliegende Zulassung der beiden neuen Wirkstoffe (Pimecrolimus und Tacrolimus) zu erklären ist. In diesem Zusammenhang wäre eine Adaption der Modellrechnung von Garside et al.⁶⁴ auf Deutschland von Interesse.

Sowohl aus medizinischer als auch aus ökonomischer Sicht gibt es derzeit noch keine ausreichenden Beweise dafür, dass es für die Therapie von Kindern mit Neurodermitis neben Kortikosteroiden andere antientzündliche topische steroidfreie Präparate gibt, die effektiver und / oder effizienter sind. Entsprechend den in diesem HTA-Bericht analysierten und zusammengefassten Studienergebnissen stellen in der Behandlung von Kindern mit Neurodermitis, insbesondere an hautsensiblen Arealen, Calcineurininhibitoren eine gute Alternative zu Kortikosteroiden dar, wenn das Kind Kortikosteroiden nicht verträgt oder nicht (mehr) ausreichend auf eine Therapie mit Kortikosteroiden anspricht.

7 Literaturverzeichnis

1. Abramovits W. A clinician's paradigm in the treatment of atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2005; 53(1 Suppl. 1): S70-S77.
2. Abramovits W, Boguniewicz M, Paller AS, Whitaker-Worth DL, Prendergast MM, Tokar M, Tong KB. The economics of topical immunomodulators for the treatment of atopic dermatitis. *Pharmacoeconomics* 2005; 23(6): 543-566.
3. Akhavan A, Rudikoff D. The treatment of atopic dermatitis with systemic immunosuppressive agents. *Clinics in Dermatology* 2003; 21(3): 225-240.
4. 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. *Archives of Disease in Childhood* 2003; 88(11): 969-973.
5. Alomar A, Berth-Jones J, Bos JD, Giannetti A, Reitamo S, Ruzicka T, Stalder JF, Thestrup-Pedersen K. The role of topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis. *British Journal of Dermatology* 2004; 151(70): 3-27.
6. Anderson BE, Marks Jr JG, Mauger DT. Efficacy of tacrolimus ointment in the prevention and treatment of contact dermatitis [1]. *Dermatitis* 2004; 15(3): 158-159.
7. Arkwright PD, David TJ. Effect of *Mycobacterium vaccae* on atopic dermatitis in children of different ages. *British Journal of Dermatology* 2003; 149(5): 1029-1034.
8. Ashcroft DM, Dimmock P, Garside R, Stein K, Williams HC. Efficacy and tolerability of topical pimecrolimus and tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis: meta-analysis of randomised controlled trials. *British Medical Journal (Clinical Research Ed.)* 2005; 330(7490): 516.
9. Barbeau M, Lalonde H. Burden of atopic dermatitis in Canada. *International Journal of Dermatology* 2006; 45(1): 31-36.
10. Barbier N, Paul C, Luger T, Allen R, de PY, 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. *British Journal of Dermatology* 2004; 150(1): 96-102.
11. Beck LA. The efficacy and safety of tacrolimus ointment: a clinical review. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2005; 53(2 Suppl. 2): S165-S170.
12. Berardesca E, Barbareschi M, Veraldi S, Pimpinelli N. Evaluation of efficacy of a skin lipid mixture in patients with irritant contact dermatitis, allergic contact dermatitis or atopic dermatitis: a multicenter study. *Contact Dermatitis* 2001; 45(5): 280-285.
13. Bergman J, Rico MJ. Tacrolimus clinical studies for atopic dermatitis and other conditions. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery* 2001; 20(4): 250-259.
14. Bigby M. A thorough systematic review of treatments for atopic eczema. *Archives of Dermatology* 2001; 137(12): 1635-1636.
15. Boguniewicz M. Atopic dermatitis: beyond the itch that rashes. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 2005; 25(2): 333-51, vii.
16. Boguniewicz M, Fiedler VC, Raimer S, Lawrence ID, Leung DY, Hanifin JM. A -controlled trial of tacrolimus ointment for treatment of atopic dermatitis in children. *Pediatric Tacrolimus Study Group. Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1998; 102(4 Pt 1): 637-644.
17. Boguniewicz M, Nicol N. Conventional therapy for atopic dermatitis. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 2002; 22(1): 107-124.
18. Boguniewicz M, Schmid-Grendelmeier P, Leung DYM. Atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2006; 118(1): 40-43.
19. Bonifazi E. Antiinflammatory topical drugs in atopic dermatitis. *European Journal of Pediatric Dermatology* 1998; 8(3): 157-160.

20. Bornhövd E, Wollenberg A. Topische Immunmodulatoren zur Ekzembehandlung Topical immunomodulators for treatment of eczema. *Allergo Journal* 2003; 12(7): 456-462.
21. Boucher M. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis (Structured abstract). Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment/Office Canadien de Coordination de l'Evaluation des Technologies de la Sante (CCOHTA) 2001; 4.
22. Breuer K, Braeutigam M, Kapp A, Werfel T. Influence of pimecrolimus cream 1% on different morphological signs of eczema in infants with atopic dermatitis. *Dermatology (Basel, Switzerland)* 2004; 209(4): 314-320.
23. Breuer K, Werfel T, Kapp A. Safety and efficacy of topical calcineurin inhibitors in the treatment of childhood atopic dermatitis. *American Journal of Clinical Dermatology* 2005; 6(2): 65-77.
24. Breuer K, Werfel TT, Kapp A. Pimecrolimus for the treatment of atopic dermatitis. *Therapy* 2005; 2(1): 37-56.
25. Brunne V, Mertins G, Reimann G, Brockmeyer NH. Off-Label-Use in der Dermatologie. Im Dilemma zwischen ärztlicher Verpflichtung und rechtlichen Voraussetzungen. *Hautarzt* 2004; 55(8): 727-734.
26. Bundesministerium für Gesund und Soziale Sicherung. Bekanntmachung des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über eine Änderung der Richtlinien über die Verordnung von Arzneimitteln der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinien). Tacrolimus zur topischen Behandlung. www.g-ba.de (Zugriff: 21-02-2007)
27. Bundesministerium für Gesundheit. Bekanntmachung eines Beschlusses des Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie / AMR. www.g-ba.de (Zugriff: 21-02-0007).
28. Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung. Bekanntmachung des sses der Ärzte und Krankenkassen über eine Änderung der Richtlinien über die Verordnung von Arzneimitteln der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinien). Pimecrolimus zur topischen Behandlung. www.g-ba.de (Zugriff: 21-02-2007).
29. Campbell DE, Kemp AS. Cyclosporine restores cytokine imbalance in childhood atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1997; 99(6): 857-859.
30. Carroll CL, Fleischer AB, Jr. Tacrolimus ointment: the treatment of atopic dermatitis and other inflammatory cutaneous disease. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2004; 5(10): 2127-2137.
31. Cato A, Swinehart JM, Griffin EI, Sutton L, Kaplan AS. Azone enhances clinical effectiveness of an optimized formulation of triamcinolone acetonide in atopic dermatitis. *International Journal of Dermatology* 2001; 40(3): 232-236.
32. Centre for Reviews and Dissemination. Topical calcineurin inhibitors in the treatment of atopic dermatitis (Provisional record). *Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness* 2004; (2006 Issue 2): DA20041576.
33. Centre for Reviews and Dissemination. A systematic review of effectiveness and cost effectiveness of tacrolimus ointment for topical treatment of atopic dermatitis in adults and children (Provisional record). *Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness* 2005; (2006 Issue 2): DA20058179.
34. Centre for Reviews and Dissemination. 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 (Provisional record). *Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness* 2005; (2006 Issue 2): DA20058062.
35. Centre for Reviews and Dissemination. Treatment of atopic dermatitis and impact on quality of life: a review with emphasis on topical non-corticosteroids (Structured abstract). *Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness* 2006; (2006 Issue 2): DA20038304.

36. Chaffman MO. Topical corticosteroids: A review of properties and principles in therapeutic use. *Nurse Practitioner Forum* 1999; 10(2): 95-105.
37. Chang J, Sung J. Health plan budget impact analysis for pimecrolimus. *Journal of Managed Care Pharmacy* 2005; 11(1): 66-73.
38. Chapman MS, Schachner LA, Breneman D, Boguniewicz M, Gold MH, Shull T, Linowski GJ, Jaracz E. Tacrolimus ointment 0.03% shows efficacy and safety in pediatric and adult patients with mild to moderate atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2005; 53(2 Suppl 2): S177-S185.
39. Charman C. Clinical evidence: Atopic eczema. *British Medical Journal* 1999; 318(7198): 1600-1604.
40. Charman C, Williams H. The use of corticosteroids and corticosteroid phobia in atopic dermatitis. *Clinics in Dermatology* 2003; 21(3): 193-200.
41. Cheer SM, Plosker GL. Tacrolimus ointment. A review of its therapeutic potential as a topical therapy in atopic dermatitis. *American Journal of Clinical Dermatology* 2001; 2(6): 389-406.
42. Coyle D, Barbeau M. Cost effectiveness of Elidel in the management of patients with atopic dermatitis in Canada. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery* 2004; 8(6): 405-410.
43. Daigle JC. More economical use of cyclosporine through combination drug therapy. *Journal of the American Animal Hospital Association* 2002; 38(3): 205-208.
44. Daugird A. Benefits of topical immunosuppressants don't overcome cost and risks. *Journal of Family Practice* 2005; 54(8): 714.
45. DermIS. Prävalenz. Wie viele Menschen sind von Neurodermitis betroffen? neurodermitis.dermis.net/content/e296/e990/index_ger.html (Zugriff: 14-11-2006).
46. Diepgen TL, Fartasch M, Ring J, Scheewe S, Staab D, Szcsepanski R, Werfel T, Wahn U, Gieler U. Neurodermitisschulung: Konzept und aktueller Stand der German Randomized Intervention Multicenter Study. *Hautarzt* 2003; 54(10): 946-951.
47. Diepgen TL, Svensson A, Coenraads PJ. Therapie von Handekzemen. Was können wir von publizierten klinischen Studien lernen? Therapy of hand eczema. What can we learn from the published clinical studies? *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete* 2005; 56(3): 224-231.
48. Dissemmond J, Goos M, Wagner SN. Pimecrolimus (SDZ ASM 981): Aktueller Stand der Forschung. Pimecrolimus (SDZ ASM 981): Current state of research. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2002; 127(22): 1199-1203.
49. DNB - Deutscher Neurodermitis Bund e. V. Wir protestieren dagegen, medizinische notwendige Therapien aus eigener Tasche bezahlen zu müssen. www.dnb-ev.de (Zugriff: 26-02-2007).
50. 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. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2001; 44(1): S65-S72.
51. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL: *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*, 3 ed. 2005.
52. Eichenfield LF, Beck L. Elidel (pimecrolimus) cream 1 %: a nonsteroidal topical agent for the treatment of atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2003; 111(5): 1153-1168.
53. Eichenfield LF, Lucky AW, Boguniewicz M, Langley RG, 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. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2002; 46(4): 495-504.

54. Eichenfield LF, Lucky AW, Langley RG, Lynde C, Kaufmann R, Todd G, Lindsley L, Barbier N, Felser JM. Use of pimecrolimus cream 1 % (Elidel) in the treatment of atopic dermatitis in infants and children: the effects of ethnic origin and baseline disease severity on treatment outcome. *International Journal of Dermatology* 2005; 44(1): 70-75.
55. Ellis CN, Drake LA, Prendergast MM, Abramovits W, Boguniewicz M, Daniel CR, Lebwohl M, Stevens SR, Whitaker-Worth DL, Cheng JW, Tong KB. Cost of atopic dermatitis and eczema in the United States. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2002; 46(3): 361-370.
56. Ellis CN, Kahler KH, Grueger J, Chang J. Cost effectiveness of management of mild-to-moderate atopic dermatitis with 1 % pimecrolimus cream in children and adolescents 2-17 years of age. *American Journal of Clinical Dermatology* 2006; 7(2): 133-139.
57. Emerson RM, Williams HC, Allan BR. What is the cost of atopic dermatitis in preschool children? *British Journal of Dermatology* 2001; 514-522.
58. Epstein E, Ellis CN, Tong KB. Is tacrolimus more cost-effective than high potency corticosteroids are in the treatment of atopic dermatitis? *Journal of the American Academy of Dermatology* 2004; 51(4): 670-672.
59. Feldman S, Behnam SM, Behnam SE, Koo JYM. Involving the patient: Impact of inflammatory skin disease and patient-focused care. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2005; 53(1 SUPPL.): S78-S85.
60. Feldman SR. Tachyphylaxis to topical corticosteroids: the more you use them, the less they work? *Clinics in Dermatology* 2006; 24(3): 229-230.
61. 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. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2002; 46(3): 387-393.
62. Frohna JG. Efficacy and tolerability of topical pimecrolimus and tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis: Meta-analysis of randomised controlled trials. *Journal of Pediatrics* 2005; 147(1): 126.
63. Galli E, Cicconi R, Rossi P, Casati A, Brunetti E, Mancino G. Atopic dermatitis: Molecular mechanism, clinical aspects and new therapeutical approaches. *Current Molecular Medicine* 2003; 3(2): 127-138.
64. Garside R, Stein K, Castelnuovo E, Pitt M, Ashcroft D, Dimmock P, Payne L. The effectiveness and cost-effectiveness of pimecrolimus and tacrolimus for atopic eczema: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment (Winchester, England)* 2005; 9(29): 1-246.
65. Gianni LM, Sulli MM. Topical tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis. *The Annals of Pharmacotherapy* 2001; 35(7-8): 943-946.
66. Gieler U, Hohmann M, Niemeier V, Kupfer J, Stangier U, Ehlers A. Cost evaluation in atopic eczema. *Journal of Dermatological Treatment* 1999; 10: S15-S20.
67. Goerge T, Schneider SW, Steinhoff M. Atopische Dermatitis. Pathophysiologischer Hintergrund, wissenschaftlicher Status quo und therapeutische Strategien. *Atopic dermatitis. Pathophysiologic background, scientific status quo and therapeutic strategies. Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten* 2005; 28(8): 267-276.
68. Gradwell C, Thomas KS, English JSC, Williams HC. A randomized controlled trial of nurse follow-up clinics: Do they help patients and do they free up consultants' time? *British Journal of Dermatology* 2002; 147(3): 513-517.
69. Green C, Colquitt JL, Kirby J, Davidson P. Topical corticosteroids for atopic eczema: clinical and cost effectiveness of once-daily vs. more frequent use. *British Journal of Dermatology* 2005; 152(1): 130-141.

70. Green C, Colquitt JL, Kirby J, Davidson P, Payne E. Clinical and cost-effectiveness of once-daily versus more frequent use of same potency topical corticosteroids for atopic eczema: a systematic review and economic evaluation. *Health technology assessment* (Winchester, England) 2004; 8(47): iii,iv, 1-iii,iv120.
71. Griffiths CEM, Katsambas A, Dijkmans BAC, Finlay AY, Ho VC, Johnston A, Luger TA, Mrowietz U, Thestrup-Pedersen K. Update on the use of ciclosporin in immune-mediated dermatoses. *British Journal of Dermatology* 2006; 155(SUPPL. 2): 1-16.
72. Hanifin J, Gupta AK, Rajagopalan R. Intermittent dosing of fluticasone propionate cream for reducing the risk of relapse in atopic dermatitis patients. *The British journal of dermatology* 2002; 147(3): 528-537.
73. Hanifin JM, Paller AS, Eichenfield L, Clark RA, Korman N, Weinstein G, Caro I, Jaracz E, Rico MJ. Efficacy and safety of tacrolimus ointment treatment for up to 4 years in patients with atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2005; 53 (2 Suppl 2): S186-S194.
74. Hanifin J, Rajka G. Diagnostic Features of Atopic-Dermatitis. *Acta Dermato-Venereologica* 1980; 44-47.
75. Hanifin J, Thurston M, Omoto M, Cherill R, Tofte S, Graeber M. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group. *Experimental Dermatology* 2001; 10(1): 11-18.
76. Hansen ER, Buus S, Deleuran M, Andersen KE. Treatment of atopic dermatitis with mycophenolate mofetil [5]. *British Journal of Dermatology* 2000; 143(6): 1324-1326.
77. Harms V, Buhles N, Fölster-Holst R, Gonda S, Kiosz D, Schuh H, Stick C. Die Behandlung der Neurodermitis an Nord- und Ostsee: Verwendete Therapien und Quantifizierung der Befundbesserung: Eine multizentrische Studie. *Therapy of atopic dermatitis at the seaside of the North Sea and Baltic Sea: Therapeutic methods and quantification of the effect: A multicenter study. Physikalische Medizin Rehabilitationsmedizin Kurortmedizin* 2002; 12(2): 89-94.
78. Hengge U, Ruzicka T, Schwartz R, Cork M. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2006; 54(1): 1-15.
79. 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. *Journal of Pediatrics* 2003; 142(2): 155-162.
80. Hoare C, Li Wan PA, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technilogy Assessment* (Winchester, England) 2000; 4(37): 1-191.
81. Hoare C, Li WP, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema (Structured abstract). *Health Technology Assessment* Vol.4: No.37 2000; 191.
82. Hoey J. Atopic eczema in children. *Canadian Medical Association Journal* 2002; 166(13): 1694.
83. Housman TS, Norton AB, Feldman SR, Fleischer AB, Jr., Simpson EL, Hanifin JM, Antaya RJ. Tacrolimus ointment: utilization patterns in children under age 2 years. *Dermatology Online Journal* 2004; 10(1): 2.
84. Iskedjian M, Piwko C, Shear NH, Langley RG, Einarson TR. Topical calcineurin inhibitors in the treatment of atopic dermatitis: a meta-analysis of current evidence. *American Journal of Clinical Dermatology* 2004; 5(4): 267-279.
85. Jacob SE, Steele T. Corticosteroid classes: A quick reference guide including patch test substances and cross-reactivity. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2006; 54(4): 723-727.
86. Jenner N, Campbell J, Marks R. Morbidity and cost of atopic eczema in Australia. *Australasian Journal of Dermatology* 2004; 45(1): 16-22.

87. Jolles S. A review of high-dose intravenous immunoglobulin treatment for atopic dermatitis. *Clinical and Experimental Dermatology* 2002; 27(1): 3-7.
88. Jorizzo J, Levy M, Lucky A, Shavin J, Goldberg G, Dunlap F, Hinds A, Strelka L, Baker M, Tuley M, Czernielewski J. Multicenter trial for long-term safety and efficacy comparison of 0.05% desonide and 1% hydrocortisone ointment in the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1995; 33: 74-77.
89. Judge M. Atopic eczema: a modern epidemic. *Clinical Medicine* 2005; 5(6): 559-563.
90. Kang S, Paller A, Soter N, Satoi Y, Rico MJ, Hanifin JM. Safe treatment of head / neck AD with tacrolimus ointment. *Journal of Dermatological Treatment* 2003; 14(2): 86-94.
91. Kapp A, Papp K, Bingham A, Fölster-Holst R, Ortonne JP, Potter PC, Gulliver W, Paul C, Molloy S, Barbier N, Thurston M, de Prost Y. Long-term management of atopic dermatitis in infants with topical pimecrolimus, a nonsteroid anti-inflammatory drug. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2002; 110(2): 277-284.
92. Kaufmann R, Fölster-Holst R, Höger P, Thaçi D, Löffler H, Staab D, Bräutigam M. Onset of action of pimecrolimus cream 1 % in the treatment of atopic eczema in infants. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2004; 114(5): 1183-1188.
93. Kawashima M. Quality of life in patients with atopic dermatitis: Impact of tacrolimus ointment. *International Journal of Dermatology* 2006; 45(6): 731-736.
94. Kemp AS. Cost of illness of atopic dermatitis in children: A societal perspective. *PharmacoEconomics* 2003; 21(2): 105-113.
95. Kempers S, Boguniewicz M, Carter E, Jarratt M, Pariser D, 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. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2004; 51(4): 515-525.
96. Kirkup ME, Birchall NM, Weinberg EG, Helm K, Kennedy CT. Acute and maintenance treatment of atopic dermatitis in children - two comparative studies with fluticasone propionate (0.05%) cream. *The Journal of dermatological treatment* 2003; 14(3): 141-148.
97. Kusnick C. Tacrolimus - Der Durchbruch in der Neurodermitis-Therapie? *Deutsche Apotheker Zeitung* 2002; 142(16): 40-44.
98. Lamb SR, Rademaker M. Pharmacoeconomics of drug therapy for atopic dermatitis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2002; 3(3): 249-255.
99. Lane AT. Efficacy and safety of topical steroids in paediatric atopic dermatitis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 1997; 8 (Suppl.): S24-S27.
100. Laude TA. Atopic dermatitis in childhood. *Dermatology Nursing / Dermatology Nurses' Association* 1998; 10(1): 30-33.
101. Lawton S. Living with eczema: the dermatology patient. *British Journal of Nursing (Mark Allen Publishing)* 1996; 5(10): 600-604.
102. Leicht S, Hanggi M. Atopic dermatitis: How to incorporate advances in management. *Postgraduate Medicine* 2001; 109(6): 119-127.
103. Leo HL, Bender BG, Leung SB, Tran ZV, Leung DY. Effect of pimecrolimus cream 1 % on skin condition and sleep disturbance in children with atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2004; 114(3): 691-693.
104. Lerda S, Angelini G. Psychosomatic conditions in atopic dermatitis. *Dermatology and Psychosomatics* 2004; 5(1): 5-11.
105. Leung DY, Bieber T. Atopic dermatitis. *Lancet* 2003; 361(9352): 151-160.
106. Lübke J. Klinische Erfahrungen mit topischen Calcineurininhibitoren in der Praxis. Practice experience with topical calcineurin inhibitors. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete* 2003; 54(5): 432-439.

107. Lucky AW, Grote GD, Williams JL, Tuley MR, Czernielewski JM, Dolak TM, Herndon JH, Baker MD. Effect of desonide ointment, 0.05 %, on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis of children with atopic dermatitis. *Cuits; Cutaneous Medicine for the Practitioner* 1997; 59(3): 151-153.
108. Luger T, Van Leent EJ, 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. *British Journal of Dermatology* 2001; 144(4): 788-794.
109. Luger T, Bieber T, Meurer M, Mrowietz U, Schwarz T, Simon J, Werfel T, Zuberbier T. Therapie des atopischen Ekzems mit Calcineurin-Inhibitoren. Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und des Berufsverbandes Deutscher Dermatologen (BVDD). www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF (Zugriff: 31-10-2006).
110. Luger T, Elsner P, Korting H, Krutman J, Niedner R, Röcken M, Rudzicka T, Kapp A. Topische Dermatotherapie mit Glukokortikoiden - Therapeutischer Index. Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG). www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF (Zugriff: 31-10-2006).
111. Lynn SE, Lawton S, Newham S, Cox M, Williams HC, Emerson R. Managing atopic eczema: the needs of children. *Professional Nurse* 1997; 12(9): 622-625.
112. Mastrandrea F. Immunotherapy in atopic dermatitis. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 2001; 10(1): 49-63.
113. Mastrandrea F. The potential role of allergen-specific sublingual immunotherapy in atopic dermatitis. *American Journal of Clinical Dermatology* 2004; 5(5): 281-294.
114. McKenna SP, Whalley D, de PY, Staab D, Huels J, Paul CF, van AD. Treatment of paediatric atopic dermatitis with pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981): impact on quality of life and health-related quality of life 1. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 2006; 20(3): 248-254.
115. Milavec-Puretic V, Basta-Juzbasic A, Bubanj V, Galic B, Zrnica T. Facial dermatitis in patients treated with topical drugs. *Croatian Medical Journal* 1995; 36(2): 114-119.
116. Möhrenschrager M, Darsow U, Schnopp C, Ring J. Atopic eczema: What's new? *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2006; 20(5): 503-513.
117. N. N. Tacrolimus ointment promises efficacy against eczema with better tolerability than steroids. *Formulary* 2000; 35(5): 403.
118. N. N. Atopic eczema in primary care. *MeReC Bulletin* 2003; 14(1): 1-4.
119. N. N. Frequency of application of topical corticosteroids for atopic eczema (Structured abstract). *National Institute for Clinical Excellence (NICE)* 2004; 34.
120. N. N. Pimecrolimus (Elidel (R)) for atopic dermatitis (Structured abstract). *Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA)* 2004.
121. N. N. Pimecrolimus: Me-too: Too many risks, not beneficial enough in atopic dermatitis. *Prescrire International* 2004; 13(74): 209+212.
122. N. N. Tacrolimus and pimecrolimus for atopic eczema (Structured abstract). *National Institute for Clinical Excellence (NICE)* 2004; 45.
123. N. N. Tacrolimus ointment: new preparation. Too many unknowns. *Prescrire International* 2004; 13(71): 86-89.
124. N. N. Pimecrolimus and tacrolimus linked to cancer increase. *WHO Drug Information* 2005; 19(2): 110.
125. N. N. Tacrolimus ointment is effective in treating atopic dermatitis in adults and children. *Drugs and Therapy Perspectives* 2006; 22(5): 1-4.

126. Nashan D, Nowok K, Luger T. Multizenterstudie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit des neuen topischen Kortikoids Mometasonfuroat bei entzündlichen Dermatosen. Efficacy and safety of the new topical corticosteroid mometasonfuroat for treatment of inflammatory skin diseases. A multicentre study. *H+G Zeitschrift für Hautkrankheiten* 1996; 71(4): 263-266.
127. Niedner R. Topische Kortikoide versus Calcineurinantagonisten. *Hautarzt* 2003; 54(4): 338-341.
128. Norris DA. Mechanisms of action of topical therapies and the rationale for combination therapy. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2005; 53 (1 Suppl 1): S17-S25.
129. Novak N, Bieber T. Pathophysiologie der atopischen Dermatitis: Neue Erkenntnisse und der Nutzen für die Praxis. *Deutsches Ärzteblatt* 2004; 101(3): A-108.
130. Oldhoff JM, Darsow U, Werfel T, Katzer K, Wulf A, Laifaoui J, Hijnen DJ, Plötz S, Knol EF, Kapp A, Bruijnzeel-Koomen CAFM, Ring J, De Bruin-Weller MS. Anti-IL-5 recombinant humanized monoclonal antibody (Mepolizumab) for the treatment of atopic dermatitis. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2005; 60(5): 693-696.
131. Olesen AB, Bang K, Juul S, Thestrup-Pedersen K. Stable incidence of atopic dermatitis among children in Denmark during the 1990s. *Acta Dermato-Venereologica* 2005; 85(3): 244-247.
132. Oranje AP, Wolkerstorfer A. Advances in the treatment of atopic dermatitis with special regard to children. *Current Problems in Dermatology* 1999; 28: 56-63.
133. Ott H, Höger P. Therapie des atopischen Ekzems im Kindesalter. *Pädiatrische Praxis* 2004; 65(3): 445-458.
134. Paller A, Eichenfield LF, Leung DY, Stewart D, Appell M. A 12-week study of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2001; 44(1): S47-S57.
135. Paller AS, Lebwohl M, Fleischer AB, Jr., Antaya R, Langley RG, Kirsner RS, Blum RR, Rico MJ, Jaracz E, Crowe A, Linowski GJ. Tacrolimus ointment is more effective than pimecrolimus cream with a similar safety profile in the treatment of atopic dermatitis: results from 3 randomized, comparative studies. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2005; 52(5): 810-822.
136. 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. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2003; 48(4): 569-577.
137. Pampura AN. Prevalence of atopic diseases and the use of topical corticosteroids. Is there any connection? *Medical Hypotheses* 2005; 64(3): 575-578.
138. Papp K, Staab D, Harper J, Potter 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. *International Journal of Dermatology* 2004; 43(12): 978-983.
139. Paul C, Cork M, Rossi AB, Papp KA, Barbier N, de Prost Y. Safety and tolerability of 1 % pimecrolimus cream among infants: experience with 1133 patients treated for up to 2 years. *Pediatrics* 2006; 117(1): e118-e128.
140. Penalzoza HB, Knight T, Burls A. A systematic review of effectiveness and cost effectiveness of tacrolimus ointment for topical treatment of atopic dermatitis in adults and children (Structured abstract). *West Midlands Health Technology Assessment Collaboration, Department of Public Health and Epidemiology, University of Birmingham (WMHTAC)* 2004; 81.
141. Pitt M, Garside R, Stein K. A cost-utility analysis of pimecrolimus vs. topical corticosteroids and emollients for the treatment of mild and moderate atopic eczema. *British Journal of Dermatology* 2006; 154(6): 1137-1146.

142. Poyner T. Comparative efficacy and tolerability of fusidic acid / hydrocortisone cream (Fucidin H cream) and. *Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology* 1996; 7(Suppl. 1): S23.
143. Raimer SS. Managing pediatric atopic dermatitis. *Clinical Pediatrics* 2000; 39(1): 1-14.
144. Rathjen D, Thiele K, Staab D, Helberger C. Die geschätzten Kosten von Neurodermitis bei Kindern. *Zeitschrift für Gesundheitswesen* 2000; 8(1): 14-25.
145. 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. *British Journal of Dermatology* 2004; 150(3): 554-562.
146. Reitamo S, Remitz A, Kyllönen H, Saarikko J. Topical noncorticosteroid immunomodulation in the treatment of atopic dermatitis. *American Journal of Clinical Dermatology* 2002; 3(6): 381-388.
147. Reitamo S, Van Leent EJ, Ho V, Harper J, Ruzicka T, Kalimo K, Cambazard F, Rustin M, Taïeb A, Gratton D, Sauder D, Sharpe G, Smith C, Jünger M, de Prost Y. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone acetate ointment in children with atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2002; 109(3): 539-546.
148. Riedl-Seifert RJ. Neurodermitis bei Kleinkindern: Bufexamac auf dem Prüfstand. *Neurodermatitis in infants: A study of Bufexamac. TW Dermatologie* 1995; 25(Suppl.): 16-18.
149. Ring J, Wahn U, Gieler U. Neurodermitisschulung: Ein neues Behandlungsprogramm zur sekundären Krankheitsprävention. *Deutsches Ärzteblatt* 2001; 98(48): A-3202.
150. Robert-Koch-Institut. Schwerpunktbericht der Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gesundheit von Kindern und Jugendlichen. Statistisches Bundesamt Robert-Koch-Institut 2004; 1-207.
151. Roseeuw D, De PK. Water barrier function: What's new? *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2000; 14(4): 243-244.
152. Rosenfeldt V, Benfeldt E, Nielsen SD, Michaelsen KF, Jeppesen DL, Valerius NH, Paerregaard A. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in children with atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2003; 111(2): 389-395.
153. Rustin M. Tacrolimus ointment shows greater efficacy than corticosteroids in the short term treatment of atopic dermatitis in childrenSR-SKIN. 11th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology 2002; 2-42.
154. Rütter A, Luger TA. Intravenous immunoglobulin: An emerging treatment for immune-mediated skin diseases. *Current Opinion in Investigational Drugs* 2002; 3(5): 713-719.
155. 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. *Acta Dermato-Venereologica* 2004; 84(2): 138-141.
156. Schachner LA, Lamerson C, Sheehan MP, Boguniewicz M, Mosser J, Raimer S, Shull T, Jaracz E. Tacrolimus ointment 0.03% is safe and effective for the treatment of mild to moderate atopic dermatitis in pediatric patients: results from a randomized, double-blind, vehicle-controlled study. *Pediatrics* 2005; 116(3): e334-e342.
157. Schäfer T, Borowski C, Diepgen T, Hellerman M, Piechotowski I, Reese I, Roos T, Schmidt S, Sitter H, Werfel T, Gieler U. Allergieprävention. Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAI) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG), Aktionsbündnis Allergieprävention. www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF (Zugriff: 31-10-2006).

158. Scheewe S. Neurodermitis Patientenschulung bei Kindern und Jugendlichen. *Hautarzt* 2006; 17(1): 10-13.
159. Schempp CM, Hezel S, Simon JC. Behandlung der subakuten atopischen Dermatitis mit Johanniskraut-Creme: Eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie im Halbseitendesign
Topical treatment of atopic dermatitis with Hypericum cream. A randomised, placebo-controlled, double-blind half-side comparison study. *Hautarzt* 2003; 54(3): 248-253.
160. 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. *PharmacoEconomics* 2003; 21(3): 159-179.
161. Siegfried E, Korman N, Molina C, Kianifard F, Abrams K. Safety and efficacy of early intervention with pimecrolimus cream 1 % combined with corticosteroids for major flares in infants and children with atopic dermatitis. *Journal of Dermatological Treatment* 2006; 17: 143-150.
162. Simpson EL, Hanifin JM. Atopic dermatitis. *Medical Clinics of North America* 2006; 90(1): 149-167.
163. Skaehill PA. Tacrolimus in dermatologic disorders. *The Annals of Pharmacotherapy* 2001; 35(5): 582-588.
164. Staab D, Diepgen T, Fartasch M, Kupfer J, Lob-Corzilius T, Ring J, Scheewe S, Scheidt R, Schmid-Ott G, Schnopp C, Szczepanski R, Werfel T, Wittenmeier M, Wahn U, Gieler U. Age related, structured educational programmes for the management of atopic dermatitis in children and adolescents: multicentre, randomised controlled trial. *British Medical Journal (Clinical Research ed.)* 2006; 332: 933-938.
165. Stadler et al. European Task Force on atopic Dermatitis. *Dermatology* 1993; 186: 23-31.
166. Steinhorst M. Dosisreduktion durch neue technologieReducing the dosage by new technology. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete* 2001; 52(1): following.
167. Sturgill S, Bernard LA. Atopic dermatitis update. *Current Opinion in Pediatrics* 2004; 16(4): 396-401.
168. Su J, Kemp A, Varigos G, Nolan T. Atopic eczema: its impact on the family and financial cost. *Archives of Diseases in Childhood* 1997; 159-162.
169. Sunderkötter C, Weiss JM, Bextermöller R, Löffler H, Schneider D. Beobachtungsstudie zur Behandlung der atopischen Dermatitis mit dem Calcineurininhibitor Pimecrolimus an 5665 Patienten: Positive Wirkung auf Leitsymptome der atopischen Dermatitis und auf die LebensqualitätPost-marketing surveillance on treatment of 5,665 patients with atopic dermatitis using the calcineurin inhibitor pimecrolimus: positive effects on major symptoms of atopic dermatitis and on quality of life. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology: JDDG* 2006; 4(4): 301-306.
170. Thaçi D. Langzeitmanagement des atopischen Ekzems bei Kindern mit Calcineurin-inhibitoren. *Hautarzt* 2003; 54(5): 418-423.
171. Thestrup-Pedersen K. Tacrolimus treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2003; 3(5): 359-362.
172. Thomas KS, Armstrong S, Avery A, Po AL, O'Neill C, Young S, Williams HC. Randomised controlled trial of short bursts of a potent topical corticosteroid versus prolonged use of a mild preparation for children with mild or moderate atopic eczema. *BMJ (Clinical research ed.)* 2002; 324(7340): 768.
173. Trammell S, Shakil A, Wilder L, Daugird A. Clinical inquiries. What is the role of tacrolimus and pimecrolimus in atopic dermatitis? *Journal of Family Practice* 2005; 54(8): 714-716.

174. Verboom P. The cost effectiveness of pimecrolimus (SDZ ASM 981) topical cream 1 % and corticosteroids in the treatment of atopic dermatitis Abstract. 20th World Congress of Dermatology 2002; 0279.
175. Verboom P, Hakkaart-Van L, Sturkenboom M, De ZR, Menke H, Rutten F. The cost of atopic dermatitis in the Netherlands: an international comparison. *British Journal of Dermatology* 2002; 147(4): 716-724.
176. Wahn U, Bos JD, Goodfield M, Caputo R, Papp K, Manjra A, Dobozy A, Paul C, Molloy S, Hultsch T, Graeber M, Cherill R, de Prost Y. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children. *Pediatrics* 2002; 110(1 Pt 1): e2.
177. Weinberg JM. Formulary review of therapeutic alternatives for atopic dermatitis: focus on pimecrolimus. *Journal of Managed Care Pharmacy* 2005; 11(1): 56-64.
178. Weinmann S, Kamtsiuris P, Henke K-D, Wickman M, Jenner A, Wahn U. The costs of atopy and asthma in children: Assessment of direct costs and their determinants in a birth cohort. *Pediatric Allergy and Immunology* 2003; 14(1): 18-26.
179. Wellington K, Jarvis B. Topical pimecrolimus: a review of its clinical potential in the management of atopic dermatitis. *Drugs* 2002; 62(5): 817-840.
180. Wellington K, Noble S. Pimecrolimus: a review of its use in atopic dermatitis. *American Journal of Clinical Dermatology* 2004; 5(6): 479-495.
181. Wellington K, Spencer CM. SDZ ASM 981. *BioDrugs* 2000; 14(6): 409-416.
182. Werfel T, Aberer W, Bieber T, Buhles N, Kapp A, Vieluf D. Atopische Dermatitis. Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und des Berufsverbandes Deutscher Dermatologen (BVDD). www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF (Zugriff: 31-10-2006).
183. Werfel T, Claes C, Kulp W, Greiner W, Von der Schulenburg (Graf) J-M. Therapie der Neurodermitis. Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information. 2006; 1-175. Köln, DAHTA@DIMDI.
184. Whalley D, Huels J, McKenna SP, van Assche D. The benefit of pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981) on parents' quality of life in the treatment of pediatric atopic dermatitis. *Pediatrics* 2002; 110(6): 1133-1136.
185. Williams HC, burney P, Pembroke A, Hay R. Validation of the U.K. diagnostic criteria for atopic dermatitis in a population setting. U. K. Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis Working Party. *British Journal of Dermatology* 1996; 135([1]): 12-17.
186. Williams H. Another vehicle-controlled study of 1 % pimecrolimus in atopic dermatitis: How does it help clinicians and patients, and is it ethically sound? *Archives of Dermatology* 2002; 138(12): 1602-1603.
187. Williams H. Updating the NHSHTA systematic review on evidence-based treatments of atopic dermatitis. *Journal of Investigative Dermatology* 2005; 125(3): 606.
188. Wolkerstorfer A, Strobos MA, Glazenburg EJ, Mulder PG, Oranje AP. Fluticasone propionate 0.05% cream once daily versus clobetasone butyrate 0.05 % cream twice daily in children with atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1998; 39(2 Pt 1): 226-231.
189. Won CH, Seo PG, Park YM, Yang JM, Lee KH, Sung KJ, Park CW, Kim DW, Chang HS, Won YH, Kim KH. A multicenter trial of the efficacy and safety of 0.03 % tacrolimus ointment for atopic dermatitis in Korea. *Journal of Dermatological Treatment* 2004; 15(1): 30-34.
190. Woo DK, James WD. Topical tacrolimus: a review of its uses in dermatology. *Dermatitis* 2005; 16(1): 6-21.
191. Zuberbier T, Orlow SJ, Paller AS, Taieeb A, Allen R, Hernanz-Hermosa JM, Ocampo-Candiani J, Cox M, Langeraar J, Simon JC. Patient perspectives on the management of atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2006; 118(1): 226-232.

8 Anhang

8.1 Schlagworte

Zur Bildung der Schlagwortgruppen s. Kapitel 6.4 (Methodik) und 8.3 (Suchstrategie)

8.2 Datenbanken

Zu den Datenbanken s. Kapitel 8.3 (Suchstrategie)

8.3 Suchstrategie

Die Datenbankabfrage erfolgte am 4. August 2006. In Tabelle 7 (Literaturrecherche in den HTA- und Cochrane-Datenbanken) findet sich die Suchstrategie der HTA- und Cochrane-Datenbanken:

Tabelle 7: Literaturrecherche in den HTA- und Cochrane-Datenbanken

	Nr	Hits	Suchformulierung
C=	1	34122	DAHTA; INAHTA; NHSEED; CDAR94; CDSR93
S=	2	7	NEURODERMITIS
	3	3	NEURODERMATITIS
	4	41	ATOPIC DERMATITIS
	5	38	ATOPIC ECZEMA
	6	0	ALLERGIC DERMATITIS
	7	0	ENDOGENOUS ECZEMA
	8	0	ALLERGIC ECZEMA
	9	5	ATOPISCH? DERMATITIS
	10	0	ENDOGEN? E#ZEM#
	11	53	DERMATITIS ATOPIC?
	12	72	2 TO 11
	13	41	12 AND THERAP?
	14	48	12 AND TREATMENT?
	15	9	12 AND BEHANDLUNG?
	16	57	13 TO 15
	17	2	16 AND CORTISON?
	18	2	16 AND KORTISON?
	19	20	16 AND CORTICO?
	20	4	16 AND KORTIKO?
	21	0	16 AND MAKROLID?
	22	13	16 AND TACROLIMUS
	23	8	16 AND PIMECROLIMUS
	24	27	17 TO 23
	25	27	check duplicates: unique in s=24

Die Abfrage der Suchstrategie wurde entsprechend Tabelle 8 (Suchstrategie in den Superbase-Datenbanken) ebenfalls am 4. August 2005 ausgeführt.

Tabelle 8: Suchstrategie in den Superbase-Datenbanken

	Nr	Hits	Suchformulierung
C=	1	34122	DAHTA; INAHTA; NHSEED; CDAR94; CDSR93
S=	2	7	NEURODERMITIS
	3	3	NEURODERMATITIS
	4	41	ATOPIC DERMATITIS
	5	38	ATOPIC ECZEMA
	6	0	ALLERGIC DERMATITIS
	7	0	ENDOGENOUS ECZEMA
	8	0	ALLERGIC ECZEMA
	9	5	ATOPISCH? DERMATITIS
	10	0	ENDOGEN? E#ZEM#
	11	53	DERMATITIS ATOPIC?
	12	72	2 TO 11
	13	41	12 AND THERAP?
	14	48	12 AND TREATMENT?
	15	9	12 AND BEHANDLUNG?
	16	57	13 TO 15
	17	2	16 AND CORTISON?
	18	2	16 AND KORTISON?
	19	20	16 AND CORTICO?
	20	4	16 AND KORTIKO?
	21	0	16 AND MAKROLID?
	22	13	16 AND TACROLIMUS
	23	8	16 AND PIMECROLIMUS
	24	27	17 TO 23
	25	27	check duplicates: unique in s=24
C=	26	557286 96	ME95; EM95; CB85; BA90; MK77; CCTR93; GA03; SM78; CV72; II78; ED93; AZ72; AR96; ME0A; EA08; IS90; CC00; IN73; KR03; KL97; SP97; SPPP; TV01
S=	27	677	CT=NEURODERMATITIS
	28	125	CTG=NEURODERMITIS
	29	13137	CT=DERMATITIS, ATOPIC
	30	4811	CTG=DERMATITIS, ATOPISCHE
	31	8772	CT=ECZEMA
	32	1168	CTG=EKZEM
	33	1073	NEURODERMATITIS?
	34	1340	NEURODERMITIS?
	35	35245	ATOPIC, DERMATITIS
	36	5535	ATOPISCH?, DERMATITIS

Fortsetzung: Tabelle 8: Suchstrategie in den Superbase-Datenbanken

Nr	Hits	Suchformulierung
37	650	ATOPISCH?, E#ZEM#
38	5399	ATOPIC?, ECZEMA#
39	252	ENDOGEN?, E#ZEM#
40	209	(ENDOGENOUS?, ECZEMA#) OR (DERMATITIS ATOPICA)
41	47215	27 TO 40
42	10824	(CORTISON? OR CT=CORTISON OR CT=CORTISONE)
43	1060	(KORTISON? OR CTG=CORTISON)
44	86899	CT=CORTICOSTEROID?
45	172746	CORTICOSTEROID?
46	955	KORTIKOSTEROID?
47	18489	CTG=GLUKOKORTIKOIDE
48	5487	GLUCOCORTICOSTEROID#
49	4157	CTG=MAKROLIDE
50	30181	CT=TACROLIMUS
51	931	CT=PIMECROLIMUS
52	0	ANTIINFLAMMATORISCH? WIRKSTOFF#
53	7	ANTIINFLAMMATORISCHE SUBSTANZ?
54	0	ANTIENZUENDLICHE# WIRKSTOFF#
55	5	ENTZÜNDUNGSEHMMENDE SUBSTANZ?
56	7	ENTZÜNDUNGSEHMMENDE? WIRKSTOFF#
57	11277	CT=ANTIINFLAMMATORY DRUG#
58	89	ANTIINFLAMMATORY SUBSTANC?
59	251	ANTI-INFLAMMATORY SUBSTANC?
60	46673	ANTI-INFLAMMATORY DRUG#
61	52	CALCINEURININHIBITOR?
62	1102	CTG=IMMUNMODULAT?
63	18278	CT=MACROLID?
64	26	IMMUNSUPPRESSIV?
65	10961	(CALCINEUR OR CT=CALCINEURIN?)
66	944	(CT=TEER? OR CTG=TEER?)
67	294688	(CT=TAR? OR CTG=TAR?)
68	22387	(CT=ZINK? OR CTG=ZINK?)
69	193	(CT=BUFEXAMAC OR CTG=BUFEXAMAC)
70	170	CT=PARFENAC
71	16	SCHIEFERÖL?
72	5	CT=SHALE OIL
73	614435	42 TO 72
74	5247	41 AND 73
75	159910 3	CT D THERAPY
76	998094	CT D TREATMENT

Fortsetzung: Tabelle 8: Suchstrategie in den Superbase-Datenbanken

Nr	Hits	Suchformulierung
77	861732	CTG D THERAPIE
78	861731	CTG D BEHANDLUNG
79	630189 8	(?THERAPY OR ?THERAPIES)
80	262777 4	(?THERAPEUTIC# OR ?THERAPEUTICAL##)
81	623271 2	(?TREATMENT# OR TREATMENT?)
82	147143 0	(?THERAPIE# OR ?THERAPEUTISCH##)
83	428163	(?BEHANDLUNG## OR BEHANDLUNG?)
84	114767 72	75 TO 83
85	4831	74 AND 84
86	4606	85 AND PY>=1995
87	3993	86 AND LA=(GERM OR ENGL)
88	2742	check duplicates: unique in s=87
89	2742	88
90	1	89 AND CT D TECHNOLOGY ASSESSMENT, BIOMEDICAL
91	1	89 AND CT D BIOMEDICAL TECHNOLOGY ASSESSMENT
92	0	89 AND CT=EVALUATION STUDIES AND CT D TECHNOLOGY
93	0	89 AND HEALTH CARE, TECHNOLOGY ASSESS?
94	0	89 AND HEALTH TECHNOLOGY ASSESS?
95	0	89 AND HEALTH CARE TECHNOLOGY EVALUAT?
96	0	89 AND HEALTH TECHNOLOGY EVALUAT?
97	1	89 AND BIOMEDICAL, TECHNOLOGY ASSESS?
98	1	89 AND HTA
99	0	89 AND MEDICAL, TECHNOLOGY ASSESS?
100	1	89 AND TECHNOLOGY, ASSESS? ? BIOMEDICAL?
101	0	89 AND TECHNOLOGI?, BEWERT?
102	0	89 AND TECHNOLOGI?, BEURTEIL?
103	0	89 AND EVALUATION #, MEDICAL?
104	1	89 AND EVALUATION #, BIOMEDICAL?
105	0	89 AND EVALUATION #, HEALTH CARE
106	2	90 TO 105
107	2742	89
108	2	107 AND CT=REVIEW LITERATURE
109	19	107 AND CT=SYSTEMATIC REVIEW
110	0	107 AND CT=UEBERSICHTSARBEIT
111	0	107 AND DT=REVIEW LITERATURE
112	255	107 AND DT=REVIEW, ACADEMIC
113	72	107 AND REVIEW/TI

Fortsetzung: Tabelle 8: Suchstrategie in den Superbase-Datenbanken

Nr	Hits	Suchformulierung
114	0	107 AND REVIEW LITERATURE
115	0	107 AND REVIEW SYSTEMATIC
116	0	107 AND REVIEW ACADEMIC
117	7	107 AND LITERATURE REVIEW
118	31	107 AND SYSTEMATIC REVIEW
119	0	107 AND ACADEMIC REVIEW
120	0	107 AND UEBERSICHTSARBEIT
121	328	108 TO 120
122	32	107 AND CT=META ANALYSIS
123	32	107 AND CT=META-ANALYSIS
124	3	107 AND DT=META-ANALYSIS
125	39	107 AND (METAANALY? OR META ANALY? OR META#ANALY?)
126	39	122 TO 125
127	351	121 OR 126
128	2742	89
129	112	128 AND DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL
130	64	128 AND CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL
131	0	128 AND CTG=RANDOMISIERUNG
132	8	128 AND CT D RANDOM ALLOCATION
133	0	128 AND CT=ALLOCATION, RANDOM
134	8	128 AND CT=SINGLE BLIND PROCEDURE
135	15	128 AND CT=SINGLE-BLIND METHOD
136	51	128 AND CT D DOUBLE BLIND PROCEDURE
137	145	128 AND CT=DOUBLE-BLIND METHOD
138	86	128 AND CT D PLACEBO?
139	14	128 AND CT D CROSS-OVER STUDIES
140	4	128 AND CT=CROSSOVER PROCEDURE
141	11	128 AND RCT
142	260	128 AND (RANDOMI%ED? ? CONTROLLED? ? TRIAL? OR RANDOMI%ED? ? CONTROLLED? ? STUD?)
143	100	128 AND (RANDOMI%ED? ? CLINICAL? ? TRIAL? OR RANDOMI%ED? ? CLINICAL? ? STUD?)
144	276	128 AND (RANDOMI%ED? ? STUD? OR RANDOMI%ED? ? TRIAL?)
145	43	128 AND (RANDOMISIERT? ? STUDIE? OR RANDOMISIERT? ? VERSUCH?)
146	8	128 AND (RANDOM? ? ALLOCAT? OR ALLOCAT? ? RANDOM?)
147	17	128 AND (SINGLE#BLIND? OR SINGLE BLIND?)
148	198	128 AND (DOUBLE#BLIND? OR DOUBLE BLIND?)
149	0	128 AND (TRIPLE#BLIND? OR TRIPLE BLIND?)
150	8	128 AND EINFACH? ? ?BLIND?
151	98	128 AND DOPPEL? ? ?BLIND?
152	0	128 AND ZWEIFACH? ? ?BLIND?

Fortsetzung: Tabelle 8: Suchstrategie in den Superbase-Datenbanken

Nr	Hits	Suchformulierung
153	1	128 AND DREIFACH? ? ?BLIND?
154	228	128 AND ?BLIND#### AND (STUD? OR TRIAL? OR VERSUCH?)
155	0	128 AND ZUFALL?
156	20	128 AND (CROSS#OVER? OR CROSS OVER?)
157	0	128 AND UEBERKREUZ?
158	168	128 AND PLA#EBO?
159	12	128 AND MASK?
160	415	129 TO 159
161	180	128 AND (DT=CCT OR DT=CLINICAL TRIAL)
162	409	128 AND CT D CONTROLLED CLINICAL TRIAL
163	42	128 AND CTG D KONTROLLIERTE KLINISCHE STUDIEN
164	4	128 AND CCT
165	160	128 AND (CONTROLLED? ? CLINICAL? ? TRIAL? OR CONTROLLED? ? CLINICAL? ? STUD?)
166	6	128 AND (KONTROLLIERT? ? KLINISCH? ? STUDIE? OR KONTROLLIERT? ? KLINISCH? ? VERSUCH?)
167	548	128 AND (CONTROLLED? ? TRIAL? OR CONTROLLED? ? STUD?)
168	47	128 AND (KONTROLLIERT? ? STUDIE? OR KONTROLLIERT? ? VERSUCH?)
169	869	161 TO 168
170	29	128 AND CT D PROSPECTIVE STUD?
171	14	128 AND CTG=PROSPEKTIVE STUDIEN
172	37	128 AND PROSPE%TIVE (STUD? OR TRIAL?)
173	37	170 TO 172
174	912	160 OR 169
175	440	160 OR 173
176	878	169 OR 173
177	921	160 OR 169 OR 173
178	2742	89
179	0	178 AND CT D (TRIAL OR TRIALS)
180	0	178 AND CT=(STUDY OR STUDIES)
181	1	178 AND DT=VALIDATION STUDIES
182	0	178 AND DT=REPORT
183	176	178 AND DT=CLINICAL TRIAL
184	7	178 AND DT=EVALUATION STUDIES
185	0	178 AND DT=(RESEARCH ARTICLE OR RESEARCH-ARTICLE)
186	62	178 AND DT=MULTICENTER STUDY
187	0	178 AND DT=TECHNICAL REPORT
188	1183	178 AND (STUDY OR STUDIE?)
189	772	178 AND (TRIAL? OR VERSUCH?)
190	713	178 AND REPORT?
191	0	178 AND RESEARCH ARTICLE?

Fortsetzung: Tabelle 8: Suchstrategie in den Superbase-Datenbanken

Nr	Hits	Suchformulierung
192	0	178 AND TECHNICAL REPORT?
193	1862	179 TO 192
194	2020	106 OR 127 OR 177 OR 193
195	2742	89
196	25	195 AND CT D ECONOMICS
197	24	195 AND CTG D ÖKONOMIE
198	5	195 AND CT D SOCIOECONOMICS
199	1	195 AND CT D MODELS, ECONOMIC
200	123	195 AND CT D ECONOMIC ASPECT
201	112	195 AND CT D ECONOMICS, MEDICAL
202	112	195 AND CT D HEALTH ECONOMICS
203	111	195 AND CT D COST?
204	21	195 AND CTG D KOSTEN?
205	31	195 AND CT D EFFICIENCY?
206	28	195 AND CT D COST ANALYSIS
207	159	195 AND (ECONOMI? OR OEKONOMI?)
208	0	195 AND GESUNDHEITSOEKONOMIE
209	7	195 AND EFFICIENC?
210	7	195 AND ECONOMIC EVALUATION?
211	1	195 AND HEALTH CARE FINANCING?
212	30	195 AND (COST? ? BENEFIT? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
213	6	195 AND (COST? ? UTILIT? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
214	32	195 AND (COST? ? EFFECTIVENESS? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
215	13	195 AND (COST? ? EVALUATION? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
216	0	195 AND (COST? ? EFFICIENC? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
217	33	195 AND (COST? ? CONTROL? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
218	4	195 AND (COST? ? MINIMI#ATION? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
219	13	195 AND (COST? ? ILLNESS? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
220	45	195 AND (COST? ? ANALYS? AND (STUD? OR TRIAL?))
221	16	195 AND (KOSTEN? ? NUTZEN? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
222	0	195 AND (KOSTEN? ? NUTZWERT? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
223	5	195 AND (KOSTEN? ? WIRKSAMKEIT? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
224	2	195 AND (KOSTEN? ? EFFEKTIVIT? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
225	0	195 AND (KOSTEN? ? EFFIZIENZ? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
226	11	195 AND (KOSTEN? ? ANALYSE?) AND STUDIE?
227	258	196 TO 226
228	2	195 AND CT=PHARMACOECONOMICS

Fortsetzung: Tabelle 8: Suchstrategie in den Superbase-Datenbanken

Nr	Hits	Suchformulierung
229	74	195 AND (PHARMACOECONOMIC? OR PHARMAKOOEKONOMI?)
230	259	227 TO 229
231	1	230 AND CT D TECHNOLOGY ASSESSMENT, BIOMEDICAL
232	1	230 AND CT D BIOMEDICAL TECHNOLOGY ASSESSMENT
233	0	230 AND CT=EVALUATION STUDIES AND CT D TECHNOLOGY
234	0	230 AND HEALTH CARE, TECHNOLOGY ASSESS?
235	0	230 AND HEALTH TECHNOLOGY ASSESS?
236	0	230 AND HEALTH CARE TECHNOLOGY EVALUAT?
237	0	230 AND HEALTH TECHNOLOGY EVALUAT?
238	1	230 AND BIOMEDICAL, TECHNOLOGY ASSESS?
239	0	230 AND HTA
240	0	230 AND MEDICAL, TECHNOLOGY ASSESS?
241	1	230 AND TECHNOLOGY, ASSESS? ? BIOMEDICAL?
242	0	230 AND TECHNOLOGI?, BEWERT?
243	0	230 AND TECHNOLOGI?, BEURTEIL?
244	0	230 AND EVALUATION #, MEDICAL?
245	1	230 AND EVALUATION #, BIOMEDICAL?
246	0	230 AND EVALUATION #, HEALTH CARE
247	1	231 TO 246
248	259	230
249	1	248 AND CT=REVIEW LITERATURE
250	6	248 AND CT=SYSTEMATIC REVIEW
251	0	248 AND CT=UEBERSICHTSARBEIT
252	0	248 AND DT=REVIEW LITERATURE
253	19	248 AND DT=REVIEW, ACADEMIC
254	16	248 AND REVIEW/TI
255	0	248 AND REVIEW LITERATURE
256	0	248 AND REVIEW SYSTEMATIC
257	0	248 AND REVIEW ACADEMIC
258	0	248 AND LITERATURE REVIEW
259	10	248 AND SYSTEMATIC REVIEW
260	0	248 AND ACADEMIC REVIEW
261	0	248 AND UEBERSICHTSARBEIT
262	33	249 TO 261
263	11	248 AND CT=META ANALYSIS
264	11	248 AND CT=META-ANALYSIS
265	0	248 AND DT=META-ANALYSIS
266	13	248 AND (METAANALY? OR META ANALY? OR META#ANALY?)
267	13	263 TO 266

Fortsetzung: Tabelle 8: Suchstrategie in den Superbase-Datenbanken

Nr	Hits	Suchformulierung
268	40	262 OR 267
269	259	230
270	1	269 AND DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL
271	13	269 AND CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL
272	0	269 AND CTG=RANDOMISIERUNG
273	5	269 AND CT D RANDOM ALLOCATION
274	0	269 AND CT=ALLOCATION, RANDOM
275	2	269 AND CT=SINGLE BLIND PROCEDURE
276	2	269 AND CT=SINGLE-BLIND METHOD
277	7	269 AND CT D DOUBLE BLIND PROCEDURE
278	8	269 AND CT=DOUBLE-BLIND METHOD
279	17	269 AND CT D PLACEBO?
280	0	269 AND CT D CROSS-OVER STUDIES
281	0	269 AND CT=CROSSOVER PROCEDURE
282	3	269 AND RCT
283	31	269 AND (RANDOMISED? ? CONTROLLED? ? TRIAL? OR RANDOMISED? ? CONTROLLED? ? STUD?)
284	17	269 AND (RANDOMISED? ? CLINICAL? ? TRIAL? OR RANDOMISED? ? CLINICAL? ? STUD?)
285	34	269 AND (RANDOMISED? ? STUD? OR RANDOMISED? ? TRIAL?)
286	7	269 AND (RANDOMISIERT? ? STUDIE? OR RANDOMISIERT? ? VERSUCH?)
287	0	269 AND (RANDOM? ? ALLOCAT? OR ALLOCAT? ? RANDOM?)
288	2	269 AND (SINGLE#BLIND? OR SINGLE BLIND?)
289	15	269 AND (DOUBLE#BLIND? OR DOUBLE BLIND?)
290	0	269 AND (TRIPLE#BLIND? OR TRIPLE BLIND?)
291	1	269 AND EINFACH? ? ?BLIND?
292	3	269 AND DOPPEL? ? ?BLIND?
293	0	269 AND ZWEIFACH? ? ?BLIND?
294	1	269 AND DREIFACH? ? ?BLIND?
295	20	269 AND ?BLIND#### AND (STUD? OR TRIAL? OR VERSUCH?)
296	0	269 AND ZUFALL?
297	1	269 AND (CROSS#OVER? OR CROSS OVER?)
298	0	269 AND UEBERKREUZ?
299	26	269 AND PLA#EBO?
300	2	269 AND MASK?
301	59	270 TO 300
302	3	269 AND (DT=CCT OR DT=CLINICAL TRIAL)
303	89	269 AND CT D CONTROLLED CLINICAL TRIAL
304	4	269 AND CTG D KONTROLLIERTE KLINISCHE STUDIEN
305	0	269 AND CCT

Fortsetzung: Tabelle 8: Suchstrategie in den Superbase-Datenbanken

Nr	Hits	Suchformulierung
306	23	269 AND (CONTROLLED? ? CLINICAL? ? TRIAL? OR CONTROLLED? ? CLINICAL? ? STUD?)
307	1	269 AND (KONTROLLIERT? ? KLINISCH? ? STUDIE? OR KONTROLLIERT? ? KLINISCH? ? VERSUCH?)
308	60	269 AND (CONTROLLED? ? TRIAL? OR CONTROLLED? ? STUD?)
309	7	269 AND (KONTROLLIERT? ? STUDIE? OR KONTROLLIERT? ? VERSUCH?)
310	125	302 TO 309
311	8	269 AND CT D PROSPECTIVE STUD?
312	1	269 AND CTG=PROSPEKTIVE STUDIEN
313	9	269 AND PROSPE%TIVE (STUD? OR TRIAL?)
314	9	311 TO 313
315	129	301 OR 310
316	64	301 OR 314
317	128	310 OR 314
318	132	301 OR 310 OR 314
319	259	230
320	0	319 AND CT D (TRIAL OR TRIALS)
321	0	319 AND CT=(STUDY OR STUDIES)
322	0	319 AND DT=VALIDATION STUDIES
323	0	319 AND DT=REPORT
324	3	319 AND DT=CLINICAL TRIAL
325	0	319 AND DT=EVALUATION STUDIES
326	0	319 AND DT=(RESEARCH ARTICLE OR RESEARCH-ARTICLE)
327	1	319 AND DT=MULTICENTER STUDY
328	0	319 AND DT=TECHNICAL REPORT
329	129	319 AND (STUDY OR STUDIE?)
330	114	319 AND (TRIAL? OR VERSUCH?)
331	62	319 AND REPORT?
332	0	319 AND RESEARCH ARTICLE?
333	0	319 AND TECHNICAL REPORT?
334	197	320 TO 333
335	204	247 OR 268 OR 318 OR 334
336	2742	89
337	3	336 AND CT D ETHICS
338	1	336 AND CT D MORALS
339	2	336 AND CT D INFORMED CONSENT
340	1	336 AND CT=MORALITY
341	0	336 AND CT=SOCIAL JUSTICE
342	0	336 AND CT=JUSTICE
343	3	336 AND CT=HEALTH SERVICES ACCESSIBILITY

Fortsetzung: Tabelle 8: Suchstrategie in den Superbase-Datenbanken

Nr	Hits	Suchformulierung
344	3	336 AND CT=HEALTH CARE ACCESS
345	0	336 AND CT=FREEDOM
346	0	336 AND CT=ALTRUISM
347	0	336 AND CT=HUMAN RIGHTS
348	9	336 AND ETHIC?
349	0	336 AND BIOETHIC?
350	0	336 AND HUMAN RIGHTS
351	1	336 AND MORAL?
352	0	336 AND JUSTICE
353	0	336 AND AUTONOMY
354	0	336 AND BENEFICENC?
355	0	336 AND ETHIK?
356	0	336 AND ETHISCH?
357	0	336 AND MENSCHENRECHTE
358	17	337 TO 357
359	1862	193
360	197	334
361	921	177
362	132	318
363	351	127
364	40	268
365	2	106
366	1	247
367	2020	194
368	204	335
369	17	358
370	2028	367 TO 369

8.4 Schweregradbeurteilungen der Neurodermitis

8.4.1 IGA (Investigator Global Assessment)

Der IGA-Score⁵³ ist ein statistischer Sechs-Punktescore, der die spezifischen Krankheitssymptome beinhaltet. Er reflektiert die Beurteilung von Erythem, Schuppung und Induration:

Tabelle 9: Investigator Global Assessment (IGA)

Score	Definition	Beschreibung
0	Normale Haut	Keine entzündlichen Zeichen der Neurodermitis sichtbar
1	Fast normale Haut	Kaum wahrnehmbares Erythem, Knötchenbildung, Infiltration
2	Milde Krankheit	Mild ausgeprägtes Erythem und 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

Quelle: Werfel et al.¹⁸³

8.4.2 EASI (Eczema Area and Severity Index)

Der EASI-Score⁷⁵ dient zur objektiven Erfassung der Schwere und Ausbreitung der Neurodermitis. Der Körper wird zur Beurteilung in vier verschiedene Körperabschnitte unterteilt: obere Extremitäten, untere Extremitäten, Stamm sowie Hals und Nacken. 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 sieben Punkten bewertet, wobei null Punkte nicht vorhanden bedeutet, sieben Punkte bedeuten entsprechen 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“ pro Körperregion

0 = keine 1 = mild 2 = moderat 3 = schwer

Anmerkung:

„Schlüsselkriterien“ sind Erythem (E), Infiltration (I), Exkoration (Ex) und Lichenifikation (L).

Punktzahl pro Körperregion

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

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

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

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

* Koeffizient wird in Abhängigkeit vom Alter des Patienten angepasst.

Errechnung des EASI

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

Die EASI-Punktzahl liegt zwischen 0 und 72

(Übernommen von Werfel et al.¹⁸³)

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

Der SCORAD¹⁶⁵ ist ein Instrument zur standardisierten Beurteilung des Hautzustands und Ausprägungsgrads bei Neurodermitis. Unter Einbeziehung von sechs typischen morphologischen Veränderungen (Erythem, Infiltration, Krusten, Kratzartefakte, Lichenifikation und Trockenheit nicht-befallener Haut) werden jeweils null bis drei 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 (null 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 null bis drei Punkten bewertet.

- 0 = fehlend
- 1 = mild
- 2 = moderat
- 3 = schwer

(C) Subjektive Symptome

- Pruritis
- Schlaflosigkeit

Die subjektiven Symptome werden vom Patienten auf einer Skala mit null bis zehn Punkten bewertet.

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

Mögliche SCORAD-Punktzahl: 0 bis 103

(Übernommen von Werfel et al.¹⁸³)

8.5 Klassifizierung der Wirkstoffen von Kortikosteroiden

Tabelle 10: Europäische Klassifikation nach Wirkstärke der Kortikosteroiden

Europäische Klassifikation nach Wirkstärke der Kortikosteroiden	
Wirkstärkeklasse I – schwach wirksam	
Wirkstoff	Konzentration in %
Hydrocortison	0,10 / 0,25 / 0,333 / 0,50 / 1,00
Hydrocortisonacetat	0,25 / 0,33 / 0,50 / 1,00
Prednisolon	0,10 / 0,20 / 0,25 / 0,40
Prednisolonacetat	0,50
Fluocortinbutylester	0,75
Triamcinolonacetat	0,012 / 0,125
Dexamethason-21-isonicotinat	0,025
Dexamethason	0,02 / 0,025 / 0,03 / 0,05
Clocortolonpivalat plus -caproat je	0,03

Fortsetzung Tabelle 10: Europäische Klassifikation nach Wirkstärke der Kortikosteroiden

Wirkstärkeklasse II – mittelstark wirksam	
Wirkstoff	Konzentration in %
Clobetasonbutyrat	0,05
Hydrocortisonaceponat	0,10
Dexamethason	0,10
Dexamethason plus -sulfobenzoat je	0,05
Alclometason-dipropionat	0,05
Flumetasonpivalat	0,02
Triamcinolonacetonid	0,025
Fluoprednidenacetat	0,05 / 0,10
Hydrocortisonbutyrat	0,10
Hydrocortisonbutepirat	0,10
Clocortolonpivalat plus -caproat je	0,10
Desonid	0,10
Betamethasonvalerat	0,05
Triamcinolonacetonid	0,05 / 0,10
Methylprednisolonaceponat	0,10
Prednicarbat	0,25
Fluocinolonacetonid	0,01
Desoximetason	0,05
Wirkstärkeklasse III – stark wirksam	
Mometasonfuroat	0,10
Betamethasonpentanoat	0,10
Betamethasonvalerat	0,10
Fluticasonpropionat	0,05
Halometason	0,05
Betamethason - Dipropionat	0,05
Fluocortolon plus Fluocrotoloncaproat je	0,25
Fluocrotolonpivalat plus -caproat je	0,25
Fluocinolonacetonid	0,025
Diflorasondiacetat	0,01 / 0,05
Desoximetason	0,05
Fluocinonid	0,05
Amcinonid	0,10
Halcinonid	0,10
Diflucortolonvalerat	0,10
Wirkstärkeklasse IV – sehr stark wirksam	
Clobetasolpropionat	0,05

Quelle: ‚Kortison: Wirkstoffe, Namen und Stärke‘ auf www.psoriasis-netz.de (Stand: 29.01.2007)

8.6 Tabellen zu den medizinischen Ergebnissen

Tabelle 11: Paller et al. 2003

Paller et al. 2003, Fluocinolone acetonide 0.01 % in peanut oil: Therapy for childhood atopic dermatitis, even in patients who are peanut sensitive	
Studienpopulation	94 Kinder (zwei bis zwölf Jahre)
Einschlusskriterien	Neurodermitis (> = 20 % vom Körper betroffen)
Studiendesign	Placebokontrollierte, randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studie
Intervention / Behandlung	Fluocinolonacetonid 0,01 % in Erdnussöl (n = 45) vs. Placebo (n = 49) zweimal täglich über zwei Wochen
Gemessene Parameter	Hautscore, globale Evaluation des Ansprechens (Arzt)
Hauptergebnisse	In der Fluocinolongruppe war der Anteil der Patienten mit einer sehr guten Verbesserung von über 75 % größer (54,3 %) im Vergleich zur Placebogruppe (12,2 %) (p < 0,001).
Schlussfolgerung(en) der Autoren	Fluocinolonacetonid 0,01 % in Erdnussöl ist eine effektive Alternative zu topischen Kortikosteroiden und anderen Salben für Patienten mit Neurodermitis.
Auftraggeber / Sponsor	Hill Dermaceuticals

Quelle: GÖG / ÖBIG - eigene Darstellung .

Tabelle 12: Hanifin et al. 2002

Hanifin et al. 2002, Intermittent dosing of fluticasone propionate cream for reducing the risk of relapse in atopic dermatitis patients	
Studienpopulation	348 Patienten (231 Kinder ab drei Monate und 117 Erwachsene)
Einschlusskriterien	Milde bis moderate Neurodermitis
Studiendesign	Placebokontrollierte, randomisierte, doppelblinde Studie
Intervention / Behandlung	Fluticasonpropionat (n = 229) vs. Placebo (n = 119) einmal täglich über vier Wochen vierTage / Woche und 16 Wochen zwei Tage / Woche.
Gemessene Parameter	Rezidive nach Stabilisierung der Neurodermitis
Hauptergebnisse	Bei Kindern war nach eine Stabilisierungsphase (IGA <= 2) die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs bei Anwendung von Fluticasonpropionat 8,1-mal niedriger im Vergleich zur Anwendung von Placebo.
Schlussfolgerung(en) der Autoren	Das Risiko eines Rezidivs nach wirksamer Behandlung kann durch eine längere intermittierende Behandlung mit Fluticasonpropionat signifikant gesenkt werden.
Auftraggeber / Sponsor	Glaxo Wellcome (GlaxoSmithKline)

IGA = Investigator Global Assessment

Quelle: GÖG / ÖBIG - eigene Darstellung.

Tabelle 13: Thomas et al. 2002

Thomas et al. 2002, Randomized 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	
Studienpopulation	207 Kinder (ein bis 15 Jahre)
Einschlusskriterien	Milde bis moderate Neurodermitis
Studiendesign	Randomisierte, doppelblinde, multizentrische Vergleichstudie
Intervention / Behandlung	1 % Hydrokortison zweimal täglich über sieben Tage (n = 104) vs. 0,1 % Betamethasonvalerat zweimal täglich über drei Tage, gefolgt von Placebocreme über vier Tage (n = 103). Dauer der Studie: 18 Wochen
Gemessene Parameter	Gesamtzahl von kratzfreien Tagen, Zahl der Rezidive
Hauptergebnisse	Es ergab keine Unterschiede in den gemessenen Parametern zwischen den beiden Behandlungsgruppen.
Schlussfolgerung(en) der Autoren	Eine kurze Behandlung mit einem starken Kortikosteroid ist so effektiv wie eine längere Anwendung eines milden Kortikosteroids, um eine milde bis moderate Neurodermitis bei Kindern zu kontrollieren.
Auftraggeber / Sponsor	NHS research and development programme (Großbritannien)

NHS = National Health Service.

Quelle: GÖG / ÖBIG - eigene Darstellung.

Tabelle 14: Kirkup et al. 2003

Kirkup et al. 2003, Acute and maintenance treatment of atopic dermatitis in children – two comparative studies with fluticasone propionate (0.05 %) cream	
Studienpopulation	137 (Studie 1) und 128 (Studie 2) Kinder (zwei bis 14 Jahre) in 16 Zentren in sieben Ländern
Einschlusskriterien	Akute Neurodermitis
Studiendesign	Zwei randomisierte, doppelblinde, multizentrische Vergleichstudien
Intervention / Behandlung	Studie 1: Fluticasonpropionat (n = 70) vs. 1 % Hydrokortison (n = 67) Studie 2: Fluticasonpropionat (n = 66) vs. Hydrokortisonbutyrat (n = 62) Anwendung in beiden Studien zweimal täglich über zwei bis vier Wochen bis zur Stabilisierung, danach intermittierend nach Bedarf bis zu drei Monaten.
Gemessene Parameter	„Total Neurodermitis-Score“ (0 bis 21), Nebenwirkungen, globale Evaluation des Ansprechens (Arzt), Rezidive der Neurodermitis
Hauptergebnisse	In beiden Studien war der „Total Neurodermitis-Score“ am Ende der Akut- und am Ende der Erhaltungsphase signifikant niedriger nach Fluticasonpropionat im Vergleich zu Hydrokortison bzw. Hydrokortisonbutyrat
Schlussfolgerung(en) der Autoren	Sowohl in der Akutphase als auch in der Erhaltungsphase ist Fluticasonpropionat effektiver als Hydrokortison bzw. Hydrokortisonbutyrat in der Behandlung von Neurodermitis bei Kindern. Dabei ist Fluticasonpropionat gleich verträglich wie Hydrokortison.
Auftraggeber / Sponsor	GlaxoSmithKline

Quelle: GÖG / ÖBIG - eigene Darstellung.

Tabelle 15: Jorizzo et al. 1995

Jorizzo et al. 1995, Multicenter trial for long-term safety and efficacy comparison of 0.05 % desonide and 1 % hydrocortisone ointments in the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients	
Studienpopulation	113 Kinder (zehn Monate bis zwölf Jahre) in fünf Zentren in den USA
Einschlusskriterien	Neurodermitis
Studiendesign	Randomisierte, für Ärzten blinde, multizentrische Studie
Intervention / Behandlung	0,05%-Desonidsalbe (n = 75) vs. 1,0 % Hydrokortison (n = 56) über fünf Wochen
Gemessene Parameter	Globale Evaluation des Ansprechens (Arzt), Nebenwirkungen
Hauptergebnisse	In der Desonid- war der Anteil der Patienten mit einer guten Verbesserung größer (69 %) im Vergleich zu der Hydrokortisongruppe (41 %) (p = 0,003). Nach fünf Wochen war der Anteil der Patienten ohne Nebenwirkungen wie Erythem und Juckreiz signifikant größer in der Desonid- als in der Hydrokortisongruppe.
Schlussfolgerung(en) der Autoren	0,05 % Desonidsalbe und 1,0 % Hydrokortison sind beide effektiv und sicher bei der Behandlung von Neurodermitis bei Kindern. Jedoch ist die 0,05%-Desonidsalbe besser wirksam im Vergleich zu 1,0 % Hydrokortison
Auftraggeber / Sponsor	K. A.

K. A. = Keine Angabe. USA = Vereinigte Staaten von Amerika.

Quelle: GÖG / ÖBIG - eigene Darstellung.

Tabelle 16: Reitamo et al. 2002

Reitamo et al. 2002, Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone acetate ointment in children with atopic dematitis	
Studienpopulation	560 Kinder (zwei bis 15 Jahre) in 27 Zentren in sechs europäischen Ländern und Kanada
Einschlusskriterien	Moderat bis schwer ausgeprägte Neurodermitis (Rajka-Score => 4,5 und 5 bis 60 % vom Körper betroffen)
Studiendesign	Randomisierte, doppelblinde, multizentrische Vergleichstudie
Intervention / Behandlung	0,03 % Tacrolimus (n = 189) vs. 0,1 % Tacrolimus (n = 186) vs. HA (n = 185) zweimal täglich über drei Wochen
Gemessene Parameter	mEASI und EASI, betroffene Körperoberfläche, Schweregrad des Juckreizes, Ansprechen auf die Therapie, Nebenwirkungen
Hauptergebnisse	Tacrolimus (beide Stärken) war signifikant stärker wirksam als 1 % HA (p < 0,001) 0,1 % Tacrolimus war wirksamer als 0,03 % Tacrolimus (p < 0,006) Die mediane Reduktion des mEASI war größer bei 0,03 % und 0,1 % Tacrolimus (55,2 % und 60,2 %), im Vergleich zu 1 % HA (36,0 %). Die Verteilung der medianen Reduktion der betroffenen Körperoberfläche, EASI und Juckreiz in den drei Patientengruppen war gleich der bei der mEASI. Das Ansprechen auf die Therapie mit 0,03 % und 0,1 % Tacrolimus (62,6 % bzw. 73,9 % der Patient mit merkliche Verbesserung) war größer als mit 0,1 % HA (32,4 % der Patienten mit merklicher Verbesserung). Signifikant größere Inzidenz von brennender Haut bei Anwendung von 0,03 % oder 0,1 % Tacrolimus im Vergleich zu 1 % HA (P < 0,05). Bei anderen Nebenwirkungen zeigten sich keine Unterschiede.
Schlussfolgerung(en) der Autoren	0,03 % und 0,1 % Tacrolimus sind stärker wirksam als 1 % HA bei moderat bis schwer ausgeprägter Neurodermitis. 0,1 % Tacrolimus ist stärker wirksam als 0,03 % Tacrolimus bei moderat bis schwer ausgeprägter Neurodermitis. Eine kurzfristige Anwendung von 0,03% oder 0,1 % Tacrolimus ist ungefährlich, aber kann zu einem vorübergehenden brennenden Gefühl auf der Haut führen.
Auftraggeber / Sponsor	Fujisawa GmbH (Astellas Pharma US)

EASI = Eczema Area and Severity Index. HA = Hydrokortisonacetat. mEASI = modified Eczema Area and Severity Index.

US = United States.

Quelle: GÖG / ÖBIG - eigene Darstellung.

Tabelle 17: Reitamo et al. 2004

Reitamo et al. 2004, 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	
Studienpopulation	624 Kinder (zwei bis 15 Jahre) in 42 Zentren in elf europäischen Länder
Einschlusskriterien	Moderat bis schwer ausgeprägte Neurodermitis (Rajka-Score => 4,5 und fünf bis 100 % vom Körper betroffen)
Studiendesign	Kontrollierte, randomisierte, doppelblinde, multizentrische Vergleichsstudie
Intervention / Behandlung	0,03 % Tacrolimus einmal täglich (n = 207) vs. 0,03 % Tacrolimus zweimal täglich (n = 210) vs. 1 % HA zweimal täglich (n = 207) über drei Wochen
Gemessene Parameter	mEASI und EASI, betroffene Körperoberfläche, Nebenwirkungen
Hauptergebnisse	Die mediane Reduktion des mEASI war größer bei (ein- und zweimal täglich) Anwendung von 0,03 % Tacrolimus (70,0 % und 78,7 %), im Vergleich zu 1 % HA (47,2 %) (P < 0,001) Die mediane Reduktion des EASI war größer bei (ein- und zweimal täglich) Anwendung von 0,03 % Tacrolimus (66,7 % und 76,7 %), im Vergleich zu 1 % HA (47,6 %) (P < 0,001) Die Reduktion der betroffenen Körperoberfläche war größer bei (ein- und zweimal täglich) Anwendung von 0,03 % Tacrolimus im Vergleich zu 1 % HA (P < 0,001) Signifikant größere Inzidenz von brennende Haut bei Anwendung von 0,03 % Tacrolimus im Vergleich zu 1 % HA (P = 0,028)
Schlussfolgerung(en) der Autoren	0,03 % Tacrolimus ist stärker wirksam als 1 % HA bei moderat bis schwer ausgeprägter AD. Die zweimal tägliche Anwendung von Tacrolimus resultierte in besseren Ergebnissen als die einmal tägliche Anwendung; hiervon profitieren insbesondere schwer betroffene Patienten.
Auftraggeber / Sponsor	Fujisawa (Astellas Pharma US)

AD = Atopische Dermatitis. EASI = Eczema Area and Severity Index. HA = Hydrokortisonacetat. mEASI = modified Eczema Area and Severity Index. US = United States.

Quelle: GÖG / ÖBIG - eigene Darstellung.

Tabelle 18: Boguniewicz et al. 1998

Boguniewicz et al. 1998, A randomized, vehicle-controlled trial of tacrolimus ointment for treatment of atopic dermatitis in children	
Studienpopulation	180 Kinder (sieben bis 16 Jahre) in 18 Zentren
Einschlusskriterien	Moderate bis schwere Neurodermitis (5 bis 30 % vom Körper betroffen)
Studiendesign	Placebokontrollierte, randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studie
Intervention / Behandlung	0,03 % Tacrolimus (n = 43) vs. 0,1 % Tacrolimus (n = 49) vs. 0,3 % Tacrolimus (n = 44) vs. Placebo (n = 44) zweimal täglich über 22 Tage.
Gemessene Parameter	Globale Evaluation des Ansprechens (Arzt), mEASI, Head and Neck Score, Schweregrad des Juckreizes, Nebenwirkungen
Hauptergebnisse	Die globale Evaluation zeigte, dass es im Vergleich zu Placebo (38 %) bei der Therapie mit 0,03 %, 0,1 % oder 0,3 % Tacrolimus (69 %, 67 % bzw. 70 %) bei einem größeren Anteil der Patienten zumindest eine merkliche Verbesserung gibt (p = 0,005, 0,007 bzw. 0,004) Die Reduktion des mEASI war größer bei 0,03 %, 0,1 % und 0,3 % Tacrolimus (72 %, 77 % bzw. 81 %) im Vergleich zu Placebo (29 %) (p < 0,001)
Schlussfolgerung(en) der Autoren	Alle drei Stärken der topischen Tacrolimussalbe sind effektiv und reduzieren die Zeichen und Symptomen der Neurodermitis bei Kindern mit moderater bis schwerer Neurodermitis. Zwischen den drei Wirkstoffmengen gab es keine Unterschiede.
Auftraggeber / Sponsor	Fujisawa (Astellas Pharma US)

mEASI = modified Eczema Area and Severity Index. US = United States.

Quelle: GÖG / ÖBIG - eigene Darstellung.

Tabelle 19: Paller et al. 2001

Paller et al. 2001, A 12-week study of Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients	
Studienpopulation	351 Kinder (zwei bis 15 Jahre) in 23 Zentren in den USA
Einschlusskriterien	Moderate bis schwere Neurodermitis (10 bis 100 % vom Körper betroffen)
Studiendesign	Placebokontrollierte, randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studie
Intervention / Behandlung	0,03 % Tacrolimus (n = 117) vs. 0,1 % Tacrolimus (n = 118) vs. Placebo (n=116) zweimal täglich über zwölf Wochen
Gemessene Parameter	Globale Evaluation des Ansprechens (Arzt), EASI, betroffene Körperoberfläche, Schweregrad des Juckreizes, Nebenwirkungen
Hauptergebnisse	Anteil der Patienten mit einem sehr guten Ansprechen (> 90 % Verbesserung) war größer in der 0,03%- und der 0,1%- Tacrolimus- (35,9 % bzw. 40,7 %) im Vergleich zum Placebogruppe (6,9 %). Signifikant besseres Ansprechen (EASI-Score, betroffene Körperoberfläche, Juckreiz-Score) bei Behandlung mit Tacrolimus (0,03 % und 0,1 %) im Vergleich zu Placebo. Signifikant größere Inzidenz von brennender Haut und Juckreiz bei Anwendung von 0,03 % Tacrolimus im Vergleich zu Placebo.
Schlussfolgerung(en) der Autoren	Beide Stärken von Tacrolimus sind ungefährlich und signifikant effektiver im Vergleich zu Placebo. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Effektivität der beiden Wirkstoffstärken.
Auftraggeber / Sponsor	Fujisawa Healthcare (Astellas Pharma US)

EASI = Eczema Area and Severity Index. US = United States.

Quelle: GÖG / ÖBIG - eigene Darstellung.

Tabelle 20: Schachner et al. 2005

Schachner et al. 2005, 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	
Studienpopulation	317 Kinder (Zwei bis 15 Jahre) in 18 Zentren in den USA
Einschlusskriterien	Milde bis moderate Neurodermitis (2 bis 30% vom Körper betroffen)
Studiendesign	Placebokontrollierte, randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studie
Intervention / Behandlung	0,03 % Tacrolimus (n = 158) vs. Placebo (n = 159) zweimal täglich über sechs Wochen
Gemessene Parameter	EASI, IGA, betroffene Körperoberfläche, Schweregrad des Juckreizes, Nebenwirkungen
Hauptergebnisse	Der Anteil der Patienten, bei denen die AD (fast) zur Gänze verschwand (IGA „clear“ oder „almost clear“), war signifikant größer bei Behandlung mit 0,03 % Tacrolimus (50,6 %) im Vergleich zu Placebo (25,8 %) (p < 0,0001) Die mediane Reduktion des EASI und die Reduktion der betroffenen Körperoberfläche war größer bei 0,03 % Tacrolimus (54,8 % bzw. 50,5 %) im Vergleich zu Placebo (20,8 % bzw. 16,4 %) (beide p < 0,0001) Die Reduktion laut Juckreiz-Score war signifikant größer bei Tacrolimus im Vergleich zu Placebo (p < 0,001) Die Inzidenz von Nebenwirkungen war gleich für Tacrolimus (36,7 %) und Placebo (45,3 %) (p = 0,12)
Schlussfolgerung(en) der Autoren	Die Behandlung mit 0,03 % Tacrolimus 0,03 % ist sicher und effektiv. Bei Patienten mit einer milden Form der Neurodermitis ist das brennende Gefühl der Haut bei Anwendung von Tacrolimus nicht stärker als bei der Anwendung von Placebo.
Auftraggeber / Sponsor	Einige der Autoren / Autorinnen arbeiten für Astellas Pharma US oder Novartis Pharmaceuticals

AD = Atopische Dermatitis. EASI = Eczema Area and Severity Index. IGA = Investigator Global Assessment. USA = United States of Amerika. US = United States.

Quelle: GÖG / ÖBIG - eigene Darstellung.

Tabelle : 21: Drake et al. 2001

Drake et al. 2001, The impact of tacrolimus ointment in health-related quality of life of adult and pediatric patients with atopic dermatitis	
Studienpopulation	352 Kinder (zwei bis 15 Jahre) sowie 632 Erwachsene
Einschlusskriterien	Moderate bis schwere Neurodermitis
Studiendesign	Placebokontrollierte, randomisierte, doppelblinde, multizentrische Vergleichstudie
Intervention / Behandlung	0,03 % Tacrolimus vs. 0,1 % Tacrolimus vs. Placebo, zweimal täglich über zwölf Wochen
Gemessene Parameter	Lebensqualität (DLQI und CDLQI)
Hauptergebnisse	Im Vergleich zu Placebo wurde Tacrolimus in allen Altersgruppen mit einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität assoziiert ($p < 0,05$) Bei über 60 % der Patienten in der Tacrolimusgruppe wurden nach der Behandlung positive Effekte auf den Schweregrad des Juckreizes, das Selbstbewusstsein, die Gemütslage und das Schlafen festgestellt, und in der Arbeit / Schule.
Schlussfolgerung(en) der Autoren	Neurodermitis beeinflusst die Qualität des Lebens sehr stark, und Tacrolimus wird in allen Altersgruppen mit einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität assoziiert.
Auftraggeber / Sponsor	Fujisawa Healthcare (Astellas Pharma US)

CDLQI = Children's Dermatology Quality of Life Index. DLQI = Dermatology Quality of Life Index. US = United States
Quelle: GÖG / ÖBIG - eigene Darstellung.

Tabelle 22: Eichenfield et al. 2002

Eichenfield et al. 2002, Safety and efficacy of pimecrolimus (ASM 981) cream 1 % in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis in children and adolescents	
Studienpopulation	403 Kinder (ein bis 17 Jahre) in elf Zentren in den USA
Einschlusskriterien	Milde bis moderate Neurodermitis (> 5 % vom Körper betroffen, IGA-Score = 2 oder 3)
Studiendesign	Placebokontrollierte, randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studie
Intervention / Behandlung	1 % Pimecrolimus (n = 267) vs. Placebo (n = 136) zweimal täglich über sechs Wochen
Gemessene Parameter	IGA, EASI, Schweregrad des Juckreizes, von Patienten erfahrene Effektivität, Nebenwirkungen
Hauptergebnisse	Der Anteil der Patienten mit reduzierter oder eliminiertes (IGA 0 oder 1) war größer bei der Behandlung mit Pimecrolimus (34,8 %) im Vergleich zu Placebo (18,4 %) ($p = < 0,05$) Die Reduktion des mEASI war größer bei Pimecrolimus (45 %) im Vergleich zu Placebo (1 %) ($p < 0,001$)
Schlussfolgerung(en) der Autoren	Die Anwendung von 1%-Pimecrolimus-Creme bei Kindern mit milder bis moderater Neurodermitis ist effektiv.
Auftraggeber / Sponsor	Novartis Pharmaceuticals

IGA = Investigator Global Assessment. mEASI = modified Eczema Area and Severity Index.
Quelle: GÖG / ÖBIG - eigene Darstellung.

Tabelle 23: Breuer et al. 2004

Breuer et al. 2004, Influence of pimecrolimus cream 1 % on different morphological signs of eczema in infants with atopic dermatitis	
Studienpopulation	196 Säuglinge und Kleinkinder (drei bis 23 Monate) in 19 Zentren in Deutschland
Einschlusskriterien	Milde bis schwere Neurodermitis (> 5 % vom Körper betroffen, IGA-Score =>2)
Studiendesign	Placebokontrollierte, randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studie
Intervention / Behandlung	1 % Pimecrolimus (n = 130) vs. Placebo (n = 66) zweimal täglich über vier Wochen
Gemessene Parameter	EASI, IGA, SCORAD, Schweregrad der Juckreiz, Schlaflosigkeit

Fortsetzung Tabelle 23: : Breuer et al. 2004

Breuer et al. 2004, Influence of pimecrolimus cream 1 % on different morphological signs of eczema in infants with atopic dermatitis	
Hauptergebnisse	In der Pimecrolimus- wurde der durchschnittliche EASI-Score um 71,5 % reduziert, und in der Placebogruppe nahm der durchschnittliche EASI-Score um 19,4 % zu. Die Reduktion des IGA war größer bei Pimecrolimus (50,7 %) im Vergleich zu Placebo (5,5 %) (p < 0,001) Die Reduktion des SCORAD war größer bei Pimecrolimus (55,2 %) im Vergleich zu Placebo (1,1 %) (p = 0,002) Bereits am vierten Behandlungstag wurden statistisch signifikante Unterschiede in den wichtigsten Zeichen und Symptomen zwischen den beiden Gruppen wahrgenommen.
Schlussfolgerung(en) der Autoren	Die Behandlung von Säuglingen und Kleinkinder mit milder bis moderater Neurodermitis mit Pimecrolimus -1%- Salbe ist eine wichtige Alternative zu den Kortikosteroiden.
Auftraggeber / Co-Sponsor	Einer der AutorInnen arbeitet für Novartis Pharmaceuticals

EASI = Eczema Area and Severity Index: IGA = Investigator Global Assessment. SCORAD = Scoring of Atopic Dermatitis:
Quelle: GÖG / ÖBIG - eigene Darstellung:

Tabelle 24: Ho et al. 2003

Ho et al. 2003, Safety and efficacy of nonsteroid Pimecrolimus cream 1% in the treatment of atopic dermatitis in infants	
Studienpopulation	186 Säuglingen und Kleinkinder (zwei bis 23 Monate)
Einschlusskriterien	Milde bis moderate Neurodermitis (=> 5 % vom Körper betroffen, IGA-Score = 2 oder 3)
Studiendesign	Placebokontrollierte, randomisierte, doppelblinde Studie
Intervention / Behandlung	Pimecrolimus 1 % (n = 123) vs. Placebo (n = 63) zweimal täglich über sechs Wochen
Gemessene Parameter	IGA, EASI, Schweregrad des Juckreizes, von Versorgern erfahrene Effektivität, Nebenwirkungen
Hauptergebnisse	Der Anteil der Patienten mit reduzierter oder eliminiertes Neurodermitis (IGA 0 oder 1) war größer bei der Behandlung mit Pimecrolimus (54,5 %) im Vergleich zu Placebo (23,8 %) (p < 0,001). Der mediane EASI-Score wurden in der Pimecrolimusgruppe um 6,81 Punkte reduziert, während die mediane EASI-Score in der Placebogruppe um 0,75 Punkte sank. Nach sechs Wochen war der Juckreiz in der Pimecrolimus- bei 72,4 % der Patienten ganz verschwunden oder gering, in der Placebogruppe war dies nur bei 33,3 % der Patienten der Fall (p < 0,001).
Schlussfolgerung(en) der Autoren	Zweimal tägliche Anwendung von Pimecrolimus-1%-Salbe ist rasch effektiv in der Behandlung von Säuglingen und Kleinkinder mit milder bis moderater Neurodermitis.
Auftraggeber / Sponsor	Novartis Pharmaceuticals

EASI = Eczema Area and Severity Index. IGA = Investigator Global Assessment.
Quelle: GÖG / ÖBIG - eigene Darstellung.

Tabelle 25: Wahn et al. 2006

Wahn et al. 2006, Efficacy and Safety of Pimecrolimus Cream in the Long-Term Management of Atopic Dermatitis in Children	
Studienpopulation	713 Kinder (zwei bis 17 Jahre) in 53 Zentren in 13 Ländern
Einschlusskriterien	Milde Neurodermitis (> 5 % vom Körper betroffen, IGA-Score =>2)
Studiendesign	Placebokontrollierte, randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studie
Intervention / Behandlung	1 % Pimecrolimus (n = 474) vs. Placebo (n = 237), zweimal täglich bei ersten Symptomen und Zeichen von Neurodermitis. Interventionen mit mittelstarken topischen Kortikosteroiden bei akutem Schub (IGA => 4). Dauer der Studie: Ein Jahr
Gemessene Parameter	Inzidenz von Schüben (IGA => 4), Zeit bis zum ersten Schub (IGA => 4), Nebenwirkungen

Fortsetzung: Tabelle 25: Wahn et al. 2006

Wahn et al. 2006, Efficacy and Safety of Pimecrolimus Cream in the Long-Term Management of Atopic Dermatitis in Children	
Hauptergebnisse	Der Anteil der Patienten ohne Schübe innerhalb von sechs bzw. zwölf Monaten war fast doppelt so groß bei Anwendung von Pimecrolimus (61,0 % bzw. 50,8 %) im Vergleich zu Placebo (34,2 % bzw. 28,3 %). Die Zeit bis zum ersten Schub war in der Pimecrolimus- signifikant länger als in der Placebogruppe (p < 0,001). Bezüglich Nebenwirkungen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Behandlungen.
Schlussfolgerung(en) der Autoren	Eine langfristige Anwendung von Pimecrolimuscreme kann Schüben zuvorkommen und reduziert den Kortikosteroidverbrauch bei Kindern mit milder Neurodermitis.
Auftraggeber / Sponsor	Novartis Pharmaceuticals

IGA = Investigator Global Assessment.

Quelle: GÖG / ÖBIG - eigene Darstellung.

Tabelle 26: Kapp et al. 2002

Kapp et al. 2002, Long-term management of atopic dermatitis in infants with topical pimecrolimus, a nonsteroid anti-inflammatory drug	
Studienpopulation	251 Säuglingen und Kleinkinder (drei bis 23 Monate) in 39 Zentren in acht Ländern
Einschlusskriterien	Milde bis schwere Neurodermitis (=> 5 % vom Körper betroffen, IGA-Score => 2)
Studiendesign	Placebokontrollierte, randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studie
Intervention / Behandlung	Pimecrolimus 1 % (n = 204) vs. Placebo (n = 47) zweimal täglich bei ersten Symptomen und Zeichen von Neurodermitis. Interventionen mit mittelstarken topischen Kortikosteroiden bei akutem Schub (IGA => 4). Dauer der Studie: Ein Jahr.
Gemessene Parameter	Inzidenz von Schüben (IGA => 4), Zeit bis zum ersten Schub (IGA => 4), IGA, EASI, Schweregrad des Juckreizes von Versorgern erfahrene Effektivität, Nebenwirkungen.
Hauptergebnisse	Der Anteil der Patienten ohne Schübe innerhalb von sechs bzw. zwölf Monaten war größer bei der Behandlung mit Pimecrolimus (67,6 % bzw. 56,9 %) im Vergleich zu Placebo (30,4 % bzw. 28,3 %) (p < 0,001). Der Zeit bis zum ersten Schub war in der Pimecrolimus- signifikant länger als in der Placebogruppe (p < 0,001). Bezüglich Nebenwirkungen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Behandlungen.
Schlussfolgerung(en) der Autoren	Zweimal tägliche Anwendung von Pimecrolimus 1 % bei Säuglingen und Kleinkindern ist sicher und effektiv. Für die Verhinderung der Entwicklung von Schüben ist eine frühzeitige Behandlung mit Pimecrolimus effektiver im Vergleich zu konventionellen Therapien mit Pflegecremes und mittelstarken topischen Kortikosteroiden.
Auftraggeber / Sponsor	Novartis Pharmaceuticals

EASI = Eczema Area and Severity Index. IGA = Investigator Global Assessment. Quelle: GÖG / ÖBIG - eigene Darstellung.

Tabelle 27: Siegfried et al. 2006

Siegfried et al. 2006, Safety and efficacy of early intervention with pimecrolimus cream 1 % combined with corticosteroids for major flares in infants and children with atopic dermatitis	
Studienpopulation	275 Kinder (drei Monate bis elf Jahre) in 35 Zentren in den USA
Einschlusskriterien	Milde bis moderate Neurodermitis (=> 5 % vom Körper betroffen, IGA-Score = 2, 3 oder 4)
Studiendesign	Placebokontrollierte, randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studie
Intervention / Behandlung	Pimecrolimus 1 % (n = 183) vs. Placebo (n = 92) zweimal täglich bei ersten Symptomen und Zeichen von Neurodermitis. Interventionen mit mittelstarken topischen Kortikosteroiden bei akutem Schub (IGA => 4). Dauer der Studie: Sechs Monate.
Gemessene Parameter	Inzidenz von Schüben (IGA => 4), Zeit bis zum ersten Schub (IGA => 4), Zeit bis zur ersten Verbesserung im Schweregrad des Juckreizes, Nebenwirkungen, IGA, EASI.

Fortsetzung Tabelle 27: Siegfried et al. 2006

Siegfried et al. 2006, Safety and efficacy of early intervention with pimecrolimus cream 1 % combined with corticosteroids for major flares in infants and children with atopic dermatitis	
Hauptergebnisse	Der Anteil der Patienten ohne Schübe innerhalb von sechs Monaten war größer bei der Behandlung mit Pimecrolimus (51,9 %) im Vergleich zu Placebo (34,1 %) ($p = 0,007$). Die mediane Zeit bis zum ersten Schub war in der Pimecrolimus- (53 Tage) signifikant länger als in der Placebogruppe (13 Tage) ($p < 0,001$). Die mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung im Schweregrad des Juckreizes war in der Pimecrolimus- (drei Tage) signifikant kürzer als in der Placebogruppe (sechs Tage) ($p = 0,034$). Bezüglich Nebenwirkungen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Behandlungen.
Schlussfolgerung(en) der Autoren	Die Anwendung von Pimecrolimus bei ersten Symptomen und Zeichen von Neurodermitis ist effektiv und reduziert den Kortikosteroidverbrauch und die Inzidenz von Schüben bei Kindern mit Neurodermitis.
Auftraggeber / Sponsor	Novartis Pharmaceuticals

EASI = Eczema Area and Severity Index. IGA = Investigator Global Assessment. USA = Vereinigte Staaten von Amerika.
Quelle: GÖG / ÖBIG - eigene Darstellung.

Tabelle 28: Whalley et al. 2002

Whalley et al. 2002, The benefit of pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981) on parents' quality of life in the treatment of pediatric atopic dermatitis	
Studienpopulation	241 Kinder (zwei bis acht Jahre) in elf Zentren in den USA
Einschlusskriterien	Milde bis moderate Neurodermitis (\Rightarrow 5 % vom Körper betroffen, IGA-Score = 2 oder 3)
Studiendesign	Placebokontrollierte, randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studie
Intervention / Behandlung	1 % Pimecrolimus ($n = 158$) vs. Placebo ($n = 83$), zweimal täglich über sechs Wochen
Gemessene Parameter	Lebensqualität der Eltern von Kindern mit Neurodermitis (PIQoL-AD)
Hauptergebnisse	In beiden Gruppen waren die PIQoL-AD- Scores nach sechs Wochen signifikant besser ($p < 0,001$ für Pimecrolimus und $p = 0,19$ für Placebo)
Schlussfolgerung(en) der Autoren	Pimecrolimus hat einen positiven Effekt auf die Lebensqualität von Eltern bei Kindern mit Neurodermitis.
Auftraggeber / Sponsor	Novartis Pharmaceuticals

IGA = Investigator Global Assessment. PIQoL-AD = Parent's Index of Quality of Life - Atopic Dermatitis. USA = Vereinigte Staaten von Amerika.

Quelle: GÖG / ÖBIG - eigene Darstellung.

Tabelle 29: Kempers et al. 2004

Kempers et al. 2004, A randomized investigator-blinded study comparing pimecrolimus cream 1 % with tacrolimus ointment 0,03 % in the treatment of pediatric patients with moderate atopic dermatitis	
Studienpopulation	141 Kinder (wie bis 17 Jahre) in 19 Zentren in den USA
Einschlusskriterien	Moderat ausgeprägter Neurodermitis (IGA = 3)
Studiendesign	Randomisierte, multizentrische und für den Ärzten blinde Vergleichstudie
Intervention / Behandlung	1 % Pimecrolimus ($n = 71$) vs. 0,03 % Tacrolimus ($n = 70$), zweimal täglich über sechs Wochen.
Gemessene Parameter	Inzidenz von lokalen Nebenwirkungen, IGA, Schweregrad der Juckreiz

Fortsetzung Tabelle 29: Kempers et al. 2004

Kempers et al. 2004, A randomized investigator-blinded study comparing pimecrolimus cream 1 % with tacrolimus ointment 0,03 % in the treatment of pediatric patients with moderate atopic dermatitis	
Hauptergebnisse	<p>Am vierten Tag der Behandlung wurde in 24 % der Fälle eine Nebenwirkung gemeldet bei Anwendung von Pimecrolimus 1 % und in 26 % der Fällen bei Anwendung von Tacrolimus 0,03 %.</p> <p>Die Inzidenz von Erythem / Irritation war 8 % in der Pimecrolimus- und 19 % in der Tacrolimusgruppe (p = 0,039).</p> <p>Die Inzidenz von Juckreiz war 8 % in der Pimecrolimus- und 20 % in der Tacrolimusgruppe (p = 0,73).</p> <p>Die Inzidenz von brennender Haut war 20 % in der Pimecrolimus- und 17 % in der Tacrolimusgruppe.</p> <p>Erythem und brennende Haut dauern länger bei Anwendung von Tacrolimus (p < 0,001).</p> <p>Der Anteil der Patienten mit IGA-Score 0 oder 1 im Laufe der Studie war nicht unterschiedlich (p = 0,233) zwischen der Pimecrolimus- (31 %) und der Tacrolimusgruppe (40 %).</p> <p>Der Anteil der Patienten mit Juckreiz-Score 0 oder 1 im Laufe der Studie war nicht unterschiedlich (p = 0,791) zwischen der Pimecrolimus- (67 %) und der Tacrolimusgruppe (69 %).</p>
Schlussfolgerung(en) der Autoren	<p>In beiden Gruppen hat sich im Laufe der Zeit die Inzidenz von Nebenwirkungen reduziert, aber die Reduktion war größer in der Pimecrolimusgruppe.</p> <p>Es gibt keine signifikanten Unterschiede in der Effektivität der beiden Behandlungen.</p>
Auftraggeber / Sponsor	Novartis Pharmaceuticals

IGA = Investigator Global Assessment

Quelle: GÖG / ÖBIG - eigene Darstellung.

8.7 Tabellen zu den ökonomischen Ergebnissen

Tabelle 30: Garside et al. 2005

Garside et al. 2005, The Effectiveness and Cost-effectiveness of Pimecrolimus and Tacrolimus for Atopic Eczema: a Systematic Review and Economic Evaluation	
Ziel	Das Kostennutzenverhältnis von Tacrolimus und Pimecrolimus im Vergleich zu topischen Kortikosteroiden zu zeigen
Land / Region	GB
Intervention	<p>Es gibt in diesem Modell acht Studienpopulationen mit jeweils hypothetischen Gruppen von Kindern zwischen zwei und 16 Jahren und Erwachsenen über 16 Jahren. Die vier Kohorten von Kindern sind:</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) Kinder mit mildem bis moderatem Ekzem im Gesicht. (2) Kinder mit mildem bis moderatem Ekzem am Körper. (3) Kinder mit moderaten bis schwerem Ekzem im Gesicht. (4) Kinder mit moderaten bis schwerem Ekzem am Körper. <p>Für jede dieser Kohorten wurden folgende Behandlungsarten verglichen:</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) Basisstrategie: Behandlung mit Kortikosteroiden. (2) Vergleichsstrategie 1: Kortikosteroide als erste und Pimecrolimus (bei mildem oder moderatem Ekzem) bzw. Tacrolimus (bei schwerem Ekzem) als zweite Behandlung (bei Versagen der ersten). (3) Vergleichsstrategie 2: Pimecrolimus (bei mildem oder moderatem Ekzem) bzw. Tacrolimus (bei schwerem Ekzem) als erste und Kortikosteroide als zweite Behandlung (bei Versagen der ersten). <p>In das Modell geht der Therapieerfolg mit der Übergangswahrscheinlichkeit zwischen drei Kategorien des Hautzustands ein:</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) unter Kontrolle: ein IGA von 0 oder 1, sodass keine Medikation mehr notwendig ist. (2) Verbesserung: 50 prozentige Verbesserung des Hautzustands, Beibehalten der jeweiligen Therapie (3) Therapieversagen: Es wird keine Verbesserung des Hautzustandes von mindestens 50 % erreicht, deshalb wird die Therapie gewechselt <p>Der Übergang (bzw. das Verbleiben) findet am Ende jedes Zyklus (= ein Monat) statt. Zusätzlich wurde in einem einfacheren Modell die Kosteneffektivität der Behandlung mit Pimecrolimus vs. Hautpflegemittel ermittelt.</p> <p>Am Ende jedes Zyklus wurden in beiden Modellen die erwarteten Kosten und der erwartete Nutzen errechnet.</p>
Inkrementelle Kosten	Es werden die inkrementellen Kosten der verschiedenen Behandlungsszenarien am Ende jedes Zyklus berechnet.
Studiendesign	Modellrechnung für eine Kostennutzwertanalyse (Markov-Modell)
Ergebnisparameter	Kosten und Nutzwerte der jeweiligen Behandlung
Umfasster Zeitraum	Ein Zeitraum von 14 Jahren
Population	Zwei bis 16 Jahre
Perspektive	Aus Sicht des NHS
Datenquelle(n)	<p>Daten zur Wirksamkeit der Kortikosteroide, Tacrolimus und Pimecrolimus aus publizierten klinischen Studien von 2001 bis 2003 und Expertenmeinungen.</p> <p>Kosten: Die Daten zum Medikamentenverbrauch basieren auf einer Leitlinie zur Inanspruchnahme ärztlicher Leistungen (Preise und Honorare von 2003 aus Sicht des NHS)</p> <p>Nutzen: aus einer publizierten britischen Studie</p>
Auftraggeber / Sponsor	Keine Angabe
Eingeschlossene Kosten	Direkte Kosten (Medikamenten- und Arztkosten)
Diskontrate	Die Kosten wurden mit 6 % und der Nutzen mit 1,5 % diskontiert
Sensitivitätsanalyse	Eine Sensitivitätsanalyse hinsichtlich Wirksamkeit, Kosten und Nutzwerten wurde durchgeführt.

Fortsetzung Tabelle 30: Garside et al. 2005

Garside et al. 2005, The Effectiveness and Cost-effectiveness of Pimecrolimus and Tacrolimus for Atopic Eczema: a Systematic Review and Economic Evaluation						
Ergebnisse	Behandlungs-szenarien / pro Patient	Gesamtkosten (in GBP)	QALY	Inkrementelle Kosten (in GBP)	Inkrementelle QALY	ICER-Kosten pro QALY
Kinder mit mildem bis moderatem Ekzem im Gesicht (Pimecrolimus vs. Kortikosteroid)						
	BS	248,468	11,866	–	–	–
	Vergleichsstrategie 1	423,184	11,715	174,716	–151	BS dominiert
	Vergleichsstrategie 2	723,812	11,736	475,344	–130	BS dominiert
Kinder mit mildem bis moderatem Ekzem am Körper (Pimecrolimus vs. Kortikosteroid)						
	BS	355,513	11,845	–	–	–
	Vergleichsstrategie 1	435,649	11,823	80,136	–22	BS dominiert
	Vergleichsstrategie 2	1797,962	11,705	1442,449	–140	BS dominiert
Kinder mit moderaten bis schwerem Ekzem im Gesicht (Tacrolimus vs. Kortikosteroid)						
	BS	624,102	10,997	–	–	–
	Vergleichsstrategie 1	1129,347	10,996	505,244	–1	BS dominiert
	Vergleichsstrategie 2	1737,132	11,028	1113,030	31	35669
Kinder mit moderaten bis schwerem Ekzem am Körper (Tacrolimus vs. Kortikosteroid)						
	BS	956,466	10,850	–	–	–
	Vergleichsstrategie 1	1209,393	10,868	252,927	18	14175
	Vergleichsstrategie 2	2446,337	11,015	1489,871	164	9083
Kinder mit mildem bis moderatem Ekzem (Pimecrolimus vs. Hautpflegemittel)						
	Hautpflegemittel	409,253	11,556	–	–	–
	Pimecrolimus	1847,149	11,707	1464,896	151	9684
Diskussion (Autoren)	Im Vergleich Kortikosteroidtherapie vs. Pimecrolimus dominiert die Kortikosteroidtherapie in allen Varianten. Eine Behandlung mit Pimecrolimus erscheint den Studienautoren für Patienten sinnvoll, die auf topische Kortikosteroide nicht ansprechen.					

BS= Basisstrategie. GB = Großbritannien. GBP = Britische Pfund. ICER = Incremental cost-effectiveness ratio.

IGA = Investigator Global Assessment. NHS = National Health Service. QALY = Quality-adjusted Life Years.

Quelle: GÖG / ÖBIG - eigene Darstellung.

Tabelle 31: Pitt et al. 2006

Pitt et al. 2006, A cost-utility analysis of pimecrolimus vs. topical corticosteroids and emollients for the treatment of mild and moderate atopic dermatitis	
Ziel	Das Kostennutzenverhältnis von Pimecrolimus im Vergleich zu topischen Kortikosteroiden zu zeigen
Land / Region	GB
Intervention	<p>Es gibt in diesem Modell vier Studienpopulationen mit jeweils hypothetischen Gruppen von Kindern zwischen zwei und 16 Jahren und Erwachsenen über 16 Jahren. Die zwei Kohorten von Kindern sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> (2) Kinder mit mildem bis moderatem Ekzem im Gesicht. (3) Kinder mit mildem bis moderatem Ekzem am Körper. <p>Für jede dieser Kohorten wurden folgende Behandlungsarten verglichen:</p> <ul style="list-style-type: none"> (4) BS: Behandlung mit unterschiedlich starken Kortikosteroiden. (5) Vergleichsstrategie 1: Kortikosteroide als erste und Pimecrolimus als zweite Behandlung (bei Versagen der ersten). (6) Vergleichsstrategie 2: Pimecrolimus als erste und Kortikosteroide als zweite Behandlung (bei Versagen der ersten). <p>Das heißt, es wurden insgesamt zwölf Behandlungsszenarien modelliert, wobei für den vorliegenden Bericht nur die sechs Gruppen mit Kindern von Interesse sind. In das Modell geht der Therapieerfolg mit der Übergangswahrscheinlichkeit zwischen drei Kategorien des Hautzustands ein:</p> <ul style="list-style-type: none"> (4) unter Kontrolle: ein IGA von 0 oder 1, sodass keine Medikation mehr notwendig ist. (5) Verbesserung: 50 prozentige Verbesserung des Hautzustands, Beibehalten der jeweiligen Therapie. (6) Therapieversagen: Es wird keine Verbesserung des Hautzustands von mindestens 50 % erreicht, deshalb wird die Therapie gewechselt. <p>Am Ende jedes Zyklus (= ein Monat) werden die erwarteten Kosten und der erwartete Nutzen berechnet.</p> <p>Zusätzlich wurde in einem einfacheren Modell die Kosteneffektivität der Behandlung mit Pimecrolimus vs. Hautpflegemittel ermittelt.</p>
Inkrementelle Kosten	Es werden die inkrementellen Kosten der verschiedenen Behandlungsszenarien am Ende jedes Zyklus berechnet.
Studiendesign	Kostennutzwertanalyse (mittels Markov-Modell)
Ergebnisparameter	Kosten und Nutzwerte der jeweiligen Behandlung
Umfasster Zeitraum	Ein Zeitraum von 14 Jahren
Population	Eine Gruppe von zwei bis 16-Jährigen und Erwachsene über 16 Jahren
Perspektive	Aus Sicht des NHS
Datenquelle(n)	<p>Daten zur Wirksamkeit aus einem publizierten systematischen Review (als erste Präferenz, dann einzelne RCT und prospektive Studien und als vierte Option Expertenmeinungen)</p> <p>Medikamentenkosten aus dem British National Formulary</p> <p>Arztbesuche aus einer australischen Studie</p> <p>Nutzen aus einer britischen Studie über den Elternindex zur Lebensqualität</p>
Auftraggeber / Sponsor	Keine Angabe
Eingeschlossene Kosten	Direkte medizinische Kosten (Medikamente und Arztbesuche)
Diskontrate	Die Kosten und Nutzwerte wurden mit 3,5 % diskontiert
Sensitivitätsanalyse	Sensitivitätsanalysen hinsichtlich der Kosten, des Nutzwerts und Wahrscheinlichkeit des Behandlungsstatuswechsels werden durchgeführt, wobei sich zeigt das eine Veränderung der Kosten einen großen Einfluss hat.

Fortsetzung Tabelle 31: Pitt et al. 2006

Pitt et al. 2006, A cost-utility analysis of pimecrolimus vs. topical corticosterioide and emollients for the treatment of mild and moderate atopic dermatitis						
Ergebnisse	Behandlungs-szenarien / pro Patient	Gesamtkosten (in GBP)	QALY	Inkrementelle Kosten	Inkrementelle QALY	ICER-Kosten pro QALY
Kinder mit mildem bis moderatem Ekzem im Gesicht (Zeithorizont: 14 Jahre)						
	BS	270,71	10,25	–	–	–
	Vergleichsstrategie 1	461,45	10,11	190,74	–0,134	BS dominiert
	Vergleichsstrategie 2	788,64	10,13	517,93	–0,116	BS dominiert
Kinder mit milden bis moderaten Ekzem im am Körper (Zeithorizont: 14 Jahre)						
	BS	387,31	10,23	–	–	–
	Vergleichsstrategie 1	474,82	10,21	87,51	–0,02	BS dominiert
	Vergleichsstrategie 2	1958,57	10,10	1571,26	–0,124	BS dominiert
Kinder mit Ekzem im Gesicht oder am Körper (Zeithorizont: 14 Jahre)						
	Hautpflegemittel	446,01	9,97	–	–	–
	Pimecrolimus	2041,93	10,104	1595,92	0,134	11.909
Diskussion (Autoren)	Im Vergleich Kortikosteroidtherapie vs. Pimecrolimus dominiert die Kortikosteroidtherapie in allen Varianten. Eine Behandlung mit Pimecrolimus erscheint den Studienautoren für Patienten sinnvoll, die auf topische Kortikosterioide nicht ansprechen.					

BS= Basisstrategie. GB = Großbritannien. GBP = Britische Pfund. ICER = Incremental cost-effectiveness ratio, IGA = Investigator Global Assessment. NHS = National Health Service. QALY = Quality-adjusted Life Years. Quelle: GÖG / ÖBIG - eigene Darstellung.

Tabelle 32: Coyle et al. 2004

Coyle et al 2004, Cost Effectiveness of Elidel in the Management of Patients with Atopic Dermatitis in Canada	
Ziel	Berechnung der inkrementellen Kosten pro QALY der Behandlung mit Pimecrolimus vs. Placebo, damit soll gezeigt werden, ob Pimecrolimus kosteneffektiv ist
Land / Region	Kanada
Intervention	Es werden zwei Gruppen gebildet. Die erste Gruppe (n = 386) bekommt Elidel (Pimecrolimus) und im Fall des Auftretens von Schüben Kortikosterioide, die zweite Gruppe (n = 186) bekommt Placebo und im Fall des Auftretens von Schüben Kortikosterioide, bei denen jeweils der Schweregrad der Erkrankung festgestellt wird. In der Studie gibt es sieben Zyklen (wobei die Zykluslänge zwischen acht und 90 Tagen variiert). Am Ende jedes Zyklus wird der Schweregrad der Erkrankung festgestellt. Für die Messung des Schweregrads werden auf Grundlage des IGA-Scores vier Kategorien (nach Schweregrad) eingeteilt. Jeder dieser Kategorien werden die geschätzten Kosten pro Tag und ein geschätzter Nutzwert pro Tag zugeordnet.
Inkrementelle Kosten	Für die Berechnung der Kosteneffektivität wurden zunächst die Kosten für die medizinische Behandlung (Arztbesuche und medikamentöse Behandlung) und die Nutzwerte der jeweiligen Stadien geschätzt. Auf Basis der geschätzten Kosten (einmal aus Sicht des Gesundheitswesens die direkten Kosten und einmal aus Sicht der gesamten Gesellschaft die indirekten Kosten) und der klinischen Daten wurde dann in einem weiteren Schritt das inkrementelle Kostennutzwertverhältnis für die Behandlung mit Pimecrolimus vs. Placebo berechnet.
Studiendesign	Kostenwirksamkeitsanalyse
Ergebnisparameter	Kosten pro QALY für die Behandlung mit Pimecrolimus

Fortsetzung Tabelle 32: Coyle et al. 2004

Coyle et al 2004, Cost Effectiveness of Elidel in the Management of Patients with Atopic Dermatitis in Canada					
Umfasster Zeitraum	360 Tage bei der Gruppe von Kindern				
Population	Kinder zwischen zwei und 17 Jahren (mit einem Ausgangs-IGA-Score von 2 oder 3) und Erwachsene (wobei aufgrund der Fragestellung des gegenwärtigen Berichts nur auf Kinder eingegangen wird).				
Perspektive	Aus Sicht des kanadischen Gesetzgebers und der gesamten Gesellschaft				
Datenquelle(n)	Kosten für Arztbesuche und Produktivitätsverluste der Eltern: publizierte Krankheitskostenstudie Medikamentenkosten: aus einer regionalen Datenbank, wobei für die Medikamentenkosten kein Basisjahr angegeben wurde Nutzwerte: aus einer publizierten Studie Daten zur medizinischen Effektivität aus einer nicht näher beschriebenen klinischen Studie (ohne Jahres oder Quellenangabe)				
Auftraggeber / Sponsor	Novartis Kanada				
Eingeschlossene Kosten	Direkte (Medikamente und Arztbesuche) und indirekte Kosten (Produktivitätsverluste der Eltern)				
Diskontrate	K. A.				
Sensitivitätsanalyse	Eine Sensitivitätsanalyse bezüglich der geschätzten Kosten und des geschätzten Nutzwerts wurde durchgeführt.				
Ergebnisse	Die Kinder verbrachten die 360 Tage in folgenden IGA-Kategorien:				
	Gruppe / IGA Score	IGA 0 / 1	IGA 2	IGA 3	IGA 4 / 5
	Placebogruppe	104,7	86,7	88,8	79,8
	Pimecrolimus	143,2	108,2	66,9	41,7
	Die Nutzwerte betragen: IGA 0 / 1 = 0,99; IGA 2 = 0,92; IGA 3 = 0,84; IGA 4 / 5 = 0,74 Für Kinder betragen die inkrementellen Kosten aus Sicht des Gesundheitswesens 1267 USD und aus Sicht der gesamten Gesellschaft 1185 USD. Der inkrementelle QALY liegt bei 0,3. Die inkrementellen Kosten pro QALY liegen aus Sicht des kanadischen Gesetzgebers bei 40000 USD und aus Sicht der gesamten Gesellschaft bei 38000 USD.				
Diskussion	Die Autoren der Studie Coyle et al. Betonen, dass Pimecrolimus kosteneffizient sei, da der immer wieder kolportierte Wert für die Effizienz eines QALY von 50000 USD unterschritten sei.				
Schlussfolgerungen (Autoren)	Auch wenn die Grenze von QALY oft mit 50000 USD angegeben wird, liegt es im Endeffekt im Ermessen der politischen Entscheidungsträger, wie viel der Gesellschaft ein QALY wert ist.				

ICER= incremental cost-effectiveness ratio. IGA = Investigator Global Assessment. K. A. = Keine Angabe. QALY = Quality-adjusted Life Years. USD = Amerikanische Dollar. Quelle: GÖG / ÖBIG - eigene Darstellung.

Tabelle 33: Ellis et al. 2006

Ellis et al. 2006, Cost Effectiveness of Management of Mild-to-Moderate Atopic dermatitis with 1 % Pimecrolimus Cream in Children and Adolescents 2-17 Years of Age	
Ziel	Berechnung der inkrementellen Kosten pro QALY der Behandlung mit Pimecrolimus vs. Placebo; damit soll gezeigt werden, ob Pimecrolimus kosteneffektiv ist
Land / Region	USA
Intervention	Die Studienteilnehmer wurden 2 : 1 randomisiert, wobei die eine Gruppe (n = 474) eine Therapie mit Pimecrolimus erhielt und die andere (n = 237) ein Placebo. Pimecrolimus wurde in den IGA-Kategorien 2 und 3 verabreicht. In beiden Gruppen wurde ab einem IGA-Score von 4 mit Kortikosteroiden behandelt. Begleitend wurde außerdem in beiden Gruppen eine Basistherapie durchgeführt, auch die Einnahme von Antihistaminen wurde gestattet. In der Studie gibt es sieben Zyklen (wobei die Zykluslänge zwischen acht und 90 Tagen variiert) Am Ende jedes Zyklus wird der Schweregrad der Erkrankung festgestellt. Für die Messung des Schweregrads wird auf Grundlage des IGA-Scores in vier Kategorien (nach Schweregrad) eingeteilt. Jeder dieser Kategorien werden die geschätzten Kosten pro Tag und ein geschätzter Nutzwert pro Tag zugeordnet. Bei einer Änderung der Kategorie (das heißt des Schweregrads der Erkrankung) wird die Änderung bei der Halbzeit des Zyklus angenommen.
Inkrementelle Kosten	Für die Berechnung der Kosteneffektivität wurden zunächst die Kosten für die medizinische Behandlung (Arztbesuche und medikamentöse Behandlung) und die Nutzwerte der jeweiligen Stadien geschätzt. Auf der Basis der geschätzten Kosten und der klinischen Daten wurden dann in einem weiteren Schritt das inkrementelle Kostennutzwertverhältnis für die Behandlung mit Pimecrolimus (Pimecrolimus in den IGA-Stadien 2 und 3 und ab dem IGA-Stadium 4 ein Kortikosteroid) vs. der konventionellen Therapie (Placebo und ab einem IGA-Score von 4 ein Kortikosteroid) mit Kortikosteroiden berechnet.
Studiendesign	Kosteneffektivitätsstudie Markov-Modell auf Basis einer randomisierten, kontrollierten Studie und der geschätzten Behandlungskosten je nach Stadium der Erkrankung
Ergebnisparameter	Kosten pro QALY für die Behandlung mit Pimecrolimus
Umfasster Zeitraum	Ein Jahr
Population	711 Kinder und Jugendliche im Alter von zwei bis 17 Jahren mit milder bzw. moderater atopischer Dermatitis
Perspektive	Aus Sicht des US-amerikanischen Gesetzgebers
Datenquelle(n)	Daten zur medizinischen Effektivität aus einer publizierten Quelle Kosten: aus publizierten Quellen 2001 Nutzen: aus einer publizierten Befragung von Eltern 2004
Auftraggeber / Sponsor	Die Studie wurde von Novartis gesponsert
Eingeschlossene Kosten	Direkte Kosten (keine Selbstbeteiligungen) Die direkten Kosten setzen sich aus den Kosten für Arztbesuche und für Medikamente pro Jahr zusammen. Die Kosten für Arztbesuche wurden unterteilt nach IGA-Kategorie folgendermaßen geschätzt: IGA 0 / 1: ein Arztbesuch pro Jahr IGA 2: zwei Arztbesuche pro Jahr IGA 3: drei Arztbesuche pro Jahr IGA 4 / 5: vier Arztbesuche pro Jahr Die Kosten pro Arztbesuch wurden auf 84 USD geschätzt.
Diskontrate	Da der Zeithorizont für das Modell ein Jahr war, wurde nicht diskontiert.
Sensitivitätsanalyse	Eine Sensitivitätsanalyse bezüglich der geschätzten Anzahl der Arztbesuche und des geschätzten Nutzwerts wurde durchgeführt.

Fortsetzung Tabelle 33: Ellis et al. 2006

Ellis et al. 2006, Cost Effectiveness of Management of Mild-to-Moderate Atopic dermatitis with 1 % Pimecrolimus Cream in Children and Adolescents 2-17 Years of Age					
Ergebnisse	Die Ergebnisse der klinischen Studie zeigten, dass in der Pimecrolimusgruppe prozentuell weniger Patienten mit Kortikosteroiden behandelt werden mussten (43 % : 68 %), das heißt innerhalb von zwölf Monaten ein- oder mehrmals einen Schweregrad der Erkrankung von 4 oder 5 erreichten. Die durchschnittlichen Kosten für Arztbesuche und die der jeweiligen Gruppe entsprechenden Medikamente betragen unterteilt nach Schweregrad pro Tag:				
	Gruppe / Schweregrad	0 / 1	2	3	4 / 5
	Pimecrolimus	1,03 USD	8,94 USD	16,37 USD	4,67 USD
	Konventionelle Therapie	0,92 USD	2,11 USD	4,47 USD	5,61 USD
	Die totalen durchschnittlichen Kosten pro Patient und Jahr betragen in der Pimecrolimusgruppe 2581 USD und bei Patienten, die mit der konventionellen Therapie behandelt wurden, 1253 USD. Die einer Befragung von Eltern entnommenen Nutzwerte wurden entsprechend der IGA-Kategorien 0 / 1, 2,3, 4 / 5 mit 0,98, 0,95, 0,88 und 0,72 angenommen. Daraus wurden die inkrementellen Kosten pro QALY für die Behandlung von Patienten mit Pimecrolimus vs. der konventionellen Behandlung mit 34108 USD berechnet.				
Diskussion	Die Autoren der Studie Ellis et al. betonen dass Pimecrolimus kosteneffizient sei, da der immer wieder kolportierte Wert für die Effizienz eines QALY von 50000 USD unterschritten sei.				
Schlussfolgerungen (Autoren)	Auch wenn die Grenze von QALY oft mit 50000 USD angegeben wird, liegt es im Endeffekt im Ermessen der politischen Entscheidungsträger, wieviel der Gesellschaft ein QALY wert ist.				

ICER= Incremental cost-effectiveness ratio. IGA = Investors Global Assessment. QALY = Quality-adjusted Life Years.

USD = Amerikanischer Dollar.

Quelle: GÖG / ÖBIG - eigene Darstellung.

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.