

## **Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis]**

**Entwicklungsstufe: S2k**

**[ICD 10: L20.8, L20.9, L28.0]**

**AWMF-Registernummer: 013-027**

Erstellungsdatum: 04/2008

Letzte Überarbeitung: 03/2015

Gültigkeitsdauer bis 05/2018

Nächste Überarbeitung geplant für: 05/2018

Korrespondenzadresse:

Dr. med Annice Heratizadeh

Medizinische Hochschule Hannover

Abteilung Immundermatologie und experimentelle Allergologie

Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie

Carl-Neuberg-Str 1

30625 Hannover

Heratizadeh.Annice@mh-hannover.de

Tel. 0511-532 0

FAX 0511-532 8112

Leitliniengruppe:

Werfel Thomas, Deutsche Dermatologische Gesellschaft

Aberer Werner, Österreichische Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie

Ahrens Frank, Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e.V.

Augustin Matthias, Arbeitsgemeinschaft Gesundheitsökonomie und Evidenzbasierte Medizin der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft

Biedermann Tilo, Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung

Diepgen Thomas, Arbeitsgemeinschaft Berufs- und Umweltdermatologie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft

Fölster-Holst Regina, Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Dermatologie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft

Gieler Uwe, Deutsche Gesellschaft PM, APD

Heratizadeh Annice, Wissenschaftliche Dokumentation und Redaktion (Methodik, nicht stimmberechtigt)

Kahle Julia, Deutscher Allergie- und Asthmabund e.V.

Kapp Alexander, Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie

Nast Alexander, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (Moderation)

Nemat Katja, Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte e.V.

Ott Hagen, Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V.

Przybilla Bernhard, Arbeitsgemeinschaft Allergologie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft

Roecken Martin, Deutsche Dermatologische Gesellschaft

Schlaeger Martin, Berufsverband Deutscher Dermatologen e.V.

Schmid-Grendelmeier Peter, Schweizerische Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie

Schmitt Jochen, Deutsches Netzwerk Versorgungsforschung e.V.

Schwennesen Thomas, Deutscher Neurodermitis Bund e.V.

Staab Doris, Arbeitsgemeinschaft Neurodermitisschulung e.V.

Worm Margitta, Deutsche Kontaktallergiegruppe e.V.

Schlüsselwörter

Therapie, Diagnostik, Versorgung, Komplikationen, Nichtmedikamentös

1	<b>Inhaltsverzeichnis</b>	
2		
3	1. Einleitung.....	4
4	1.1 Nomenklatur.....	4
5	1.2 Methodik .....	4
6	1.3 Ziele der Leitlinie .....	5
7	1.4 Zielgruppe.....	6
8	2. Neurodermitis: Allgemeine Aspekte .....	6
9	2.1 Definition und Klassifikation.....	6
10	2.2 Epidemiologie.....	7
11	2.3 Pathogenese und Genetik .....	7
12	2.3.1 Prävention .....	8
13	2.3.2 Neurodermitis und Impfungen.....	8
14	2.4. Erscheinungsbild.....	9
15	2.5 Verlauf .....	10
16	2.6 Komplikationen.....	10
17	2.7 Diagnostik .....	10
18	2.7.1 Allgemeines .....	10
19	2.7.2 Komorbiditäten.....	11
20	2.7.3 Differenzialdiagnose .....	12
21	2.7.4 Objektivierung des Schweregrades .....	12
22	2.7.5 Allergiediagnostik .....	13
23	2.8 Provokationsfaktoren .....	14
24	2.9 Krankheitskosten .....	14
25	2.10 Therapiemanagement, allgemeine Aspekte.....	15
26	2.11 Berufsdermatologische Aspekte.....	15
27	2.12 Versorgungsstruktur.....	16
28	2.13 Therapieprinzipien bei Neurodermitis .....	17

---

1	2.14 Stufentherapie bei Neurodermitis .....	18
2	3 Bewertungen einzelner Therapieverfahren zur medikamentösen Therapie der Neurodermitis....	20
3	3.1 Basistherapie .....	20
4	3.2 Topische Therapie mit Glukokortikosteroiden.....	26
5	3.3 Topische Calcineurinantagonisten .....	32
6	3.4 Diskussion zum onkogenen Potential topischer Calcineurininhibitoren.....	44
7	3.5. Anti-pruriginöse Externa und andere antientzündliche Externa.....	47
8	3.5.1 Antipruriginosa .....	47
9	3.5.2 Andere antientzündliche Externa.....	48
10	3.6 Antimikrobielle und antiseptische Substanzen .....	50
11	3.6.1 Externe und systemische Antibiotika .....	50
12	3.6.2 Antimikrobielle Kleidung .....	54
13	3.7 Antihistaminika.....	56
14	3.8 Mastzellstabilisatoren (Cromoglycinsäure) und Ketotifen.....	58
15	3.9 Spezifische Immuntherapie .....	58
16	3.10 Systemtherapie.....	61
17	4. Nichtmedikamentöse Therapieverfahren.....	62
18	4.1 Phototherapie.....	62
19	4.2 Immunabsorption.....	65
20	4.3 Extrakorporale Photopherese .....	66
21	4.4 Laktobazillen.....	66
22	4.5 Neurodermitisschulung .....	68
23	4.5.1 Selbsthilfeorganisationen .....	69
24	4.6 Eliminationsdiäten.....	69
25	4.7 Essentielle Fettsäuren.....	71
26	4.8 Hausstaubmilbenreduktion .....	73
27	4.9 Psychologische Behandlung .....	74
28	Anhang .....	80

1	Aussortierte Verfahren.....	80
2	1. Topische Substanzen .....	80
3	2. Systemische Medikamente.....	81
4	3. Supplementierung von Vitaminen und Spurenelementen .....	83
5	4. Nichtmedikamentöse Verfahren .....	84
6	5. Komplementäre Therapieansätze .....	84
7	6. Erklärung über Interessenkonflikte .....	88
8	Literaturliste Leitlinie Neurodermitis Stand: 2014 .....	93
9		

# 1. Einleitung

## 1.1 Nomenklatur

Die Kommission dieser Leitlinie hat sich auf den Begriff „Neurodermitis“ in dieser Leitlinie verständigt, welcher synonym zu den Krankheitsbezeichnungen „atopisches Ekzem“; „atopische Dermatitis“ zu verwenden ist und zudem aktuell weiterhin auch dem Sprachgebrauch von Patienten<sup>1</sup> entspricht.

## 1.2 Methodik

Die vorliegende Leitlinie stellt eine Aktualisierung der 2008 publizierten AWMF S2 Leitlinie Neurodermitis dar. Für die Methodik zur Erstellung der S2e Leitlinie Neurodermitis sei auf die entsprechende Publikation verwiesen [1].

Die Erstellung der Aktualisierung erfolgte entsprechend den methodischen Vorgaben zur Entwicklung von Leitlinien für Diagnostik und Therapie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) und entspricht nach dem Dreistufenkonzept der AWMF einer S2k-Leitlinie (<http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>). Die DELBI Kriterien finden Berücksichtigung (<http://www.leitlinien.de/leitlinienmethodik/leitlinienbewertung/delbi>).

Die Empfehlungsstärken der einzelnen Empfehlungen werden in dieser Leitlinie durch standardisierte Formulierungen ausgedrückt (siehe Tab. 1) [2].

Die Leitlinie aus dem Jahre 2008 entsprach einer S2e Leitlinie, für welche eine systematische Literatursuche in PUBMED Metaanalysen, klinische Studien und andere wissenschaftliche Untersuchungen zusammengestellt und den Teilnehmern der Konsensuskonferenz als Tischvorlage zur Verfügung gestellt wurden.

Für die Aktualisierung wurde die Literatursuche bis Januar 2014 entsprechend durchgeführt. Weiterhin wurden einzelne Studien ergänzt.

Die Empfehlungen wurden in einer interdisziplinären Konsensuskonferenz unter Verwendung eines nominalen Gruppenprozesses konsentiert (Tabelle 1). Zunächst erfolgte eine Darlegung der Evidenzlage aus Expertensicht mit anschließender Diskussion. Entsprechend der Tischvorlage wurden die Empfehlungsentwürfe von jedem Gruppenmitglied kommentiert, abweichende Vorschläge notiert. Es folgten die Schritte Reihendiskussion, Vorherabstimmung, Debattieren/Diskutieren sowie die endgültige Abstimmung. Aufgrund der relativ kleinen Gruppe der Mandatsträger wäre ein Konsens von 95% mit einem Konsens von 100% gleichzusetzen gewesen. Somit wurde ein Konsens von 90% als Zielgröße definiert und demnach eine Gegenstimme akzeptiert. Es konnte bei allen Abstimmungen ein starker Konsens (> 90%) erreicht werden. Die Konsensuskonferenz fand am 16.05.2014 in Hannover unter Moderation von PD Dr. A. Nast (AWMF Leitlinienberater) statt. Um Neutralität zu gewährleisten, nahm der Moderator selbst nicht an der Abstimmung teil und war in die Erstellung der Leitlinientexte im Vorfeld nicht involviert. Für wenige Interventionen, für die aus zeitlichen Gründen kein Konsens im Rahmen der Konsensuskonferenz erzielt werden konnte, wurde ein Delphi-Verfahren durchgeführt. Diese Befragungsmethode wurde in schriftlicher Form mit den Mandatsträgern durchgeführt, bis eine Gruppenantwort mit >90% Konsens erreicht war. Hierbei wurden folgende Schritte durchlaufen:

- Einholen der Beiträge schriftlich und anonymisiert mittels strukturierter Fragebögen
- Zusammenfassung der Beiträge und Rückmeldung an die Gruppe
- Fortführung der Befragungsrunde bis zum Erreichen einer Gruppenantwort

---

<sup>1</sup> Mit denen in dieser Arbeit verwandten Personen- und Berufsbezeichnungen sind, auch wenn sie nur in einer Form auftreten, gleichwertig beide Geschlechter gemeint.

Diese Leitlinie wurde durch die Vorstände der beteiligten Fachgesellschaften, Arbeitsgemeinschaften, Berufsverbände und Organisationen verabschiedet.

Tabelle 1. Empfehlungen wurden je nach Stärke wie folgt formuliert:

Positiv
wird empfohlen*
kann empfohlen werden
kann erwogen werden
Negativ
darf nicht erfolgen
wird nicht empfohlen

\*Die Formulierung „muss“ wurde alternativ in Sonderfällen durch die Mandatsträger für als eindeutig und zwingend erforderlich erachtete Voraussetzungen und Maßnahmen konsentiert.

Zur Offenlegung potentieller Interessenkonflikte haben alle Mitglieder der Leitliniengruppe das von der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) bereitgestellte Formular „Erklärung über Interessenkonflikte“ ausgefüllt. Die Bewertung der Interessenkonflikte des Koordinators erfolgte durch das Präsidium der DDG. Die Bewertung aller anderen Experten erfolgte durch Prof. Dr. Thomas Werfel nach folgendem Schema: 1 = keine Konflikte, 2 = Angaben ohne Relevanz zur Leitlinie, 3 = Angaben mit geringer Relevanz, 4 = Konflikt mit erheblicher Relevanz. Im Anhang dieser Leitlinie werden die Interessenkonflikterklärungen aller Mitglieder der Leitliniengruppe zusammengefasst.

Das Leitliniengremium arbeitete ehrenamtlich, die Finanzierung erfolgte durch die Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) ohne Beeinflussung der Inhalte.

### 1.3 Ziele der Leitlinie

Die Neurodermitis ist eine häufige Hauterkrankung sowohl im Kindes- und Jugendalter als auch bei Erwachsenen. Aufgrund des chronischen Verlaufs und der Charakteristik eines viele Lebensbereiche betreffenden, lebensverändernden Krankheitsbildes mit deutlicher Einschränkung der Lebensqualität sollte eine optimale medizinische Versorgung angestrebt werden.

Allgemeines Ziel der Leitlinie ist es, Dermatologen, Pädiatern sowie weiteren an der Behandlung der Neurodermitis beteiligten Ärzten in der Praxis und Klinik eine akzeptierte Entscheidungshilfe für die Auswahl sowie Durchführung einer geeigneten und suffizienten Therapie für Patienten mit Neurodermitis zur Verfügung zu stellen.

Die Verbesserung der Versorgung der Patienten soll durch Umsetzung der Empfehlung der Leitlinie und Optimierung der Kenntnisse der Ärztinnen und Ärzte bezüglich deren in Studien nachgewiesenen Wirksamkeit ermöglicht werden. Eine gute Adhärenz ist oftmals verbunden mit einem für den Patienten gut vertretbaren Verhältnis von Nutzen zu Aufwand, Kosten und unerwünschten Wirkungen. Durch die individuelle Auswahl besonders effektiver Therapien, auch unter Berücksichtigung der in neuen Studien erfassten Quality-of-life-Parameter, soll für den Patienten ein besonders hoher Nutzen der Therapie sichergestellt werden. Durch die Hinweise zur Behandlung und Vermeidung von unerwünschten Wirkungen sollen diese vermieden bzw. reduziert und dadurch die Adhärenz zusätzlich gefördert werden.

Das chronische Krankheitsbild der Neurodermitis und die fehlende Heilbarkeit durch spezifische Maßnahmen verleiten häufig zur Anwendung von Therapieformen mit ungesicherter oder zweifelhafter Wirksamkeit.

In einem Anhang der Langversion dieser Leitlinie sollen auch die vielen Methoden angesprochen werden, die aufgrund von fehlender oder nicht erwiesener Wirkung bzw. erwiesener oder möglicher unerwünschter Wirkungen nicht, nicht mehr oder noch nicht eingesetzt werden können oder sollen.

Die deutsche AWMF-Leitlinie „Neurodermitis“ wurde inhaltlich mit der entsprechenden Europäischen Leitlinie [3, 4] abgestimmt.

## 1.4 Zielgruppe

Diese Leitlinie ist bestimmt für Fachärzte der Dermatologie, Kinder- und Jugendmedizin und alle Arztgruppen, zu deren Tätigkeit die Therapie der Neurodermitis gehört. Sie soll auch den Betroffenen und Angehörigen gesicherte Informationen zur Beurteilung von therapeutischen Interventionen geben.

## 2. Neurodermitis: Allgemeine Aspekte

### 2.1 Definition und Klassifikation

In Deutschland leiden ca. 13% aller Kinder zumindest zeitweilig unter einer Neurodermitis [5].

Die Neurodermitis ist eine chronische oder chronisch-rezidivierende, nicht kontagiöse Hauterkrankung, deren klassische Morphologie und Lokalisation altersabhängig unterschiedlich ausgeprägt ist und die zumeist mit starkem Juckreiz einhergeht. Die Erkrankung weist unterschiedliche Schweregrade auf, wobei die Mehrheit der Patienten unter einer leichteren Form der Neurodermitis leidet. Je nach Lokalisation und Ausdehnung der Neurodermitis (bis hin zur Erythrodermie) kann es sich jedoch um eine schwere Hauterkrankung handeln, die die Lebensqualität deutlich und langfristig mindert. Häufigere Komplikationen der Neurodermitis stellen Infektionen wie disseminierte Impetiginisation durch *Staphylococcus aureus*, virale Infektionen oder Mykosen dar [6].

Ein signifikanter Anteil der Patienten (je nach Studie 50 - 80 %) weist IgE-vermittelte Sensibilisierungen gegen Aeroallergene und/oder Nahrungsmittelallergene (z. T. in Assoziation mit einer Rhinokonjunktivitis allergica, einem allergischen Asthma bronchiale oder einer klinisch relevanten Nahrungsmittelallergie) auf (extrinsische Form der Neurodermitis). Hiervon wird eine Form abgegrenzt, bei der das klinische Bild identisch ausgeprägt sein kann, jedoch keine entsprechende Sensibilisierung nachzuweisen ist (sogenannte intrinsische Form, nicht IgE-assoziierte Form). Diskutiert wird eine dritte Untergruppe, bei der die Erkrankung Züge einer Autoimmunerkrankung hat [7].

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

### **Empfehlung**

Die Diagnostik und die Behandlung der Neurodermitis sowie ihrer Komplikationen müssen medizinisch qualifiziert erfolgen.

## 2.2 Epidemiologie

Die *kumulative Inzidenz* der Neurodermitis bei Kindern im ersten Lebensjahr betrug in Geburtskohortenstudien aus Japan bzw. Dänemark 13% bzw. 11,5% [8, 9]. In einer retrospektiven Fragebogenstudie aus Schweden zeigte sich eine kumulative Inzidenz der Neurodermitis von 21% bis zum Einschulungsalter [10].

Die klinische Untersuchung einer Kohorte von insgesamt 1.500 Vorschulkindern aus fünf ost- und zwei westdeutschen Kindergärten durch Schafer et al. erbrachte eine Punktprävalenz der Neurodermitis von 11,3% [11]. Daten zur weltweiten 1-Jahres Prävalenz der Neurodermitis bei sechs- bis siebenjährigen und bei 13- bis 14-jährigen Schulkindern stehen durch die ISAAC Studie (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*) zur Verfügung [12, 13]. Dabei wurden mittels eines Fragebogens zu Krankheitssymptomen von Erkrankungen des atopischen Formenkreises Daten von über 700.000 Kinder aus 56 Ländern von insgesamt 155 Studienzentren erhoben, darunter auch in zwei deutschen Studienzentren (Münster und Greifswald). Weltweit zeigten sich erhebliche regionale Unterschiede mit 1-Jahres Prävalenzen der 6 bis 7-Jährigen zwischen 2% (Iran) und 16% (Japan, Schweden). Bei den 13 bis 14-Jährigen hatten in verschiedenen geographischen Regionen zwischen 1% (Albanien) und 17% (Nigeria) der Befragten im vergangenen Jahr Symptome der Neurodermitis.

Epidemiologische Studien zur Häufigkeit der Neurodermitis bei Erwachsenen deuten auf eine 1-Jahres Prävalenz zwischen 2 und 3% hin [14, 15].

In verschiedenen Studien wurde in den vergangenen Jahrzehnten ein deutlicher Anstieg in der Prävalenz der Neurodermitis festgestellt [16-18]. Als ursächlich dafür gelten in erster Linie veränderte Umweltbedingungen bzw. der westliche Lebensstil. Zumindest teilweise scheint der Häufigkeitsanstieg jedoch auch einer zunehmenden Aufmerksamkeit gegenüber dem Krankheitsbild geschuldet zu sein [18]. Neuere Untersuchungen deuten jedoch darauf hin, dass es in den letzten Jahren keine weitere Zunahme der Erkrankungshäufigkeit gab [19].

Gemäß versorgungsepidemiologischen Analysen aus Deutschland nehmen rund 23% der Säuglinge und Kleinkinder, 8% der Schulkinder und 2 bis 4% der Erwachsenen Gesundheitsleistungen aufgrund der Neurodermitis in Anspruch [20]. Bei Kindern ist die Neurodermitis damit die häufigste chronische Erkrankung überhaupt [21].

### *Natürlicher Krankheitsverlauf*

Die Neurodermitis manifestiert sich bei etwa der Hälfte der Patienten in den ersten sechs Lebensmonaten, in 60% der Fälle im ersten Lebensjahr und in über 70 bis 85% der Fälle vor dem fünften Lebensjahr [22-24]. Bis zum frühen Erwachsenenalter sind etwa 60% der erkrankten Kinder symptomfrei [25, 26]. Früher Erkrankungsbeginn, Komorbidität mit anderen Erkrankungen des atopischen Formenkreises, schwerer Krankheitsverlauf im Kindesalter und positive Familienanamnese für Atopie sind Prädiktoren für die Persistenz der Neurodermitis bis ins Erwachsenenalter [22] (weitere Informationen zu Komorbiditäten siehe Kapitel 2.7.1.2).

## 2.3 Pathogenese und Genetik

Die Ursachen der Neurodermitis sind vielfältig. Sowohl die genetische Prädisposition als auch zahlreiche Auslösefaktoren spielen für die Erstmanifestation und das Auftreten der Erkrankungsschübe eine wichtige Rolle. Für eine genetische Disposition der Neurodermitis gibt es zahlreiche Hinweise. So ist beispielsweise die Konkordanz von homozygoten Zwillingen mit 75 % deutlich höher als bei heterozygoten Zwillingen (23 %). Das Risiko, dass ein Kind eine Neurodermitis, einen Heuschnupfen oder ein Asthma bronchiale entwickelt, ist am höchsten, wenn beide Elternteile unter der gleichen atopischen Erkrankung leiden (60 - 80 %). Es wurden eine Reihe von Mutationen und Polymorphismen von Barriereproteinen, Molekülen des angeborenen und des adaptiven Immunsystems beschrieben, die mit einem erhöhten Risiko für die Neurodermitis assoziiert sind (Übersichtsartikel: [27-30]). Diese sind auf verschiedenen Chromosomen lokalisiert. Einige stimmen mit den bislang beschriebenen Genlokalisationen für respiratorische atopische Erkrankungen überein,



andere Mutationen und Polymorphismen zeigen eine Übereinstimmung mit der chronisch entzündlichen Hautkrankheit Psoriasis und wieder andere nehmen eine Sonderstellung ein. Es ist davon auszugehen, dass verschiedene Gene auf mehreren Chromosomen für die Veranlagung zur Entwicklung einer Neurodermitis verantwortlich sind. Auf die besondere pathogenetische Rolle von Barrierefunktionsstörungen in der Haut, hier insbesondere auch Filaggrin-Loss-of-Function Mutationen, wird im Abschnitt 3.1. - näher eingegangen.

Die Bedeutung von aktivierten T-Zellen und von IgE-Antikörper tragenden dendritischen Zellen sowie von phasenabhängigen polarisierten Zytokinmustern in der Haut kann als gesichert gelten (Übersichtsartikel: [31]). Weiterhin spielen Allergen-spezifische Immunantworten eine wichtige Rolle. Hier hat sich das Spektrum möglicher relevanter Allergene bei Neurodermitis in den vergangenen Jahren verbreitert. Nicht nur Aero- und Nahrungsmittelallergene (Übersichtsartikel: [32]), sondern auch mikrobielle Faktoren und Allergene ([33, 34]; Übersichtsartikel: [35]) und möglicherweise auch Reaktionen auf körpereigene Proteine (Übersichtsartikel: [7]) scheinen das Krankheitsgeschehen und den -verlauf zu beeinflussen. Die genauere Charakterisierung der Allergen-spezifischen Immunantwort bei Patienten mit Neurodermitis ist ebenfalls Thema aktueller Studien.

Trotz einer starken erblichen Disposition und der o.a. Auslösefaktoren kann die Entwicklung von Krankheitserscheinungen ausbleiben oder aber mittels einer präventiven Behandlung (vergleiche hierzu Leitlinie der Evidenzklasse S3 des Aktionsbündnisses Allergieprävention [36] in manchen Fällen erfolgreich verhindert, verzögert oder abgeschwächt werden.

### 2.3.1 Prävention

Aufgrund des Verständnisses von Pathogenese und Genetik werden allgemeine Maßnahmen zur Primärprävention der Neurodermitis empfohlen. Hier wird auf die aktuelle S3-Leitlinie „Allergieprävention“ verwiesen [36].

### 2.3.2 Neurodermitis und Impfungen

Die Ständige Impfkommission (STIKO) spricht Empfehlungen für sinnvolle Impfungen in Deutschland aus. Informationen hierüber können über die Homepage des Robert Koch Institut (RKI) abgerufen werden. Weiterhin werden sie im „Epidemiologischen Bulletin“ veröffentlicht.

In Bezug auf Impfungen und Neurodermitis bestehen mehrere Themenfelder.

1. Beeinflusst die Impfung die Entstehung und den Verlauf des Ekzems?
2. Kann der Impfstoff selbst eine allergische Reaktion auslösen?
3. Welche Besonderheiten sind beim Einsatz von bestimmten Therapeutika der Neurodermitis und geplanten Impfungen zu beachten?

Die Zeit, in der die meisten Patienten an Ekzemen erkranken, fällt mit dem Zeitpunkt der ersten Impfungen zusammen, so dass der Eindruck entstehen könnte, dass ein kausaler Zusammenhang der Impfung mit dem Beginn einer Neurodermitis besteht.

Epidemiologisch lässt sich das nicht bestätigen [37], aber da im Einzelfall auch Ekzemschübe durch übliche virale Infekte angestoßen werden, kann das auch genauso für Impfungen gelten.

Dies sollte kein Grund sein, notwendige Impfungen lange zu verschieben, jedoch kann es sinnvoll sein, nicht während eines akuten Ekzemschubs zu impfen.

Eine weitere Frage ist eine mögliche allergische Reaktion auf Impfstoffe. Als Allergene kommen sowohl Hilfsstoffe als auch mögliche Reste von Hühnererei in Impfstoffen, die in Hühnererei produziert werden, in Frage. Auch bei Impfstoffen, die auf Hühnerfibroblasten gezüchtet werden, ist eine allergische Reaktion denkbar, aber sicher seltener. Für Atopiker gibt es allenfalls ein marginal erhöhtes Impfreaktionsrisiko [38]. Selbst Hühnereiallergiker können in der Regel ohne Probleme geimpft werden [39]. Bei hohem Reaktionsrisiko wird eine Nachbeobachtungszeit nach der Impfung empfohlen. In den meisten Impfstoffen ist der Hühnereiergehalt in den letzten Jahren zurückgegangen. Am höchsten ist er nach wie vor im Grippe- und im Gelbfieberimpfstoff [40].

Manche Therapeutika, die zur Behandlung der Neurodermitis zur Anwendung kommen, haben in ihrer Fachinformation in Bezug auf Impfungen eine einschränkende Information. Diese gilt es zu beachten. Die Empfehlungen können sich ändern, wenn neue Informationen vorliegen. Oft sind Einschränkungen vorsichtshalber ausgesprochen, wenn zum Beispiel keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen. Die aktuelle Empfehlung zum Impfen bei Behandlung mit Pimecrolimus lautet: Aufgrund der minimalen Resorption ist bei einer Impfung eine systemische Interaktion unwahrscheinlich. Diese Interaktion wurde jedoch nicht untersucht. Daher wird bei Patienten mit ausgedehnter Erkrankung empfohlen, Impfungen während behandlungsfreier Intervalle durchzuführen. Solange lokale Impfreaktionen bestehen, wird die Anwendung von Pimecrolimus an den Impfstellen nicht empfohlen, da hierzu keine Untersuchungen vorliegen (Elidel Fachinformation, Stand 12/2013).

Zu Tacrolimus finden sich aktuell folgende Angaben: Bei Kindern zwischen 2 und 11 Jahren wurden im Rahmen einer Studie mögliche Wechselwirkungen mit einem Protein-Konjugat-Impfstoff gegen *Neisseria meningitidis* Serogruppe C untersucht. Auswirkungen auf die Sofortantwort auf die Impfung, die Ausbildung eines Immungedächtnisses oder die humorale und zellvermittelte Immunität wurden nicht beobachtet (Protopic Fachinformation, Stand 11/2013).

Generell sind möglicherweise bei der Anwendung von systemischen Immunsuppressiva die Impfantworten auf Tot-Impfstoffe vermindert, aber eine Gefahr besteht in der Regel nicht. Beim Einsatz von Lebendimpfstoffen ist mehr Vorsicht geboten. Daher lautet die Empfehlung in der Fachinformation des Ciclosporin (Fachinformation Ciclosporin, Stand 01/2014), auf Lebendimpfungen während der Behandlung möglichst zu verzichten. Totimpfungen können durchgeführt werden. Systemische Glukokortikosteroide werden zur längerfristigen Therapie der Neurodermitis nicht empfohlen. Wenn ein akuter Schub mit systemischen Glukokortikosteroiden behandelt wird, wird man nicht zu diesem Zeitpunkt impfen. Falls doch eine längerfristige Therapie mit systemischen Glukokortikosteroiden erfolgt, ist eine Impfung bei einer Dosis von unter 5 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche trotzdem möglich. Empfehlungen finden sich bei den oder der Fachgesellschaft/en für Rheumatologie [41].

## Empfehlung

Es wird empfohlen, Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit Neurodermitis nach STIKO Empfehlungen regulär zu impfen. Bei akuter Exazerbation wird das Verschieben der Impfung bis zur Stabilisierung des Hautbefundes empfohlen.

## 2.4. Erscheinungsbild

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

Bei untypischem Erscheinungsbild oder Verlauf entzündlicher Hautkrankheiten müssen - auch im Kindesalter - Differenzialdiagnosen abgeklärt werden.

## Empfehlung

Die unterschiedlichen klinischen Manifestationen der Neurodermitis mit ihren altersspezifischen Ausprägungen sowie den wichtigsten Differenzialdiagnosen müssen dem Behandler bekannt sein.

## 2.5 Verlauf

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

### Empfehlung

Die Aufklärung von Betroffenen über den chronischen und/oder rezidivierenden Verlauf wird empfohlen.

## 2.6 Komplikationen

Infektionen stellen häufige Komplikationen der Neurodermitis dar. Hierzu gehören:

- Sekundärinfektionen mit Bakterien (zumeist Staphylokokken): Es ist allerdings darauf hinzuweisen, dass ca. 90 % aller Patienten eine Besiedlung mit *Staphylococcus aureus* aufweisen, was eine pathogenetische Bedeutung für die Ausprägung des Ekzems haben kann, nicht jedoch mit den klinischen Zeichen einer Hautinfektion verbunden sein muss. Klinisch sichtbare Sekundärinfektionen sind bei Kindern wesentlich häufiger als bei Erwachsenen.
- Virale Infektionen: Eczema herpeticum (Bläschen, meist hohes Fieber und Lymphknotenschwellung), Dellwarzen (Mollusca contagiosa), Eczema coxsackium (Bläschen, meist guter Allgemeinzustand, meist keine ausgeprägte Lymphknotenschwellung) sowie ausgeprägte Verrucae vulgares. [42, 43].
- Mykotische Infektionen: Tinea (vor allem durch *Trichophyton rubrum*), *Malassezia species* (wahrscheinlich für die Head-Neck-Shoulder-Variante der Neurodermitis von Bedeutung).

Todesfälle nach Eczema herpeticum sowie Septikämien sind bekannt [44].

Komplikationen sind in seltenen Fällen Augenerkrankungen (Glaukom, Keratokonus, Netzhautablösung, Erblindung), Alopecia areata sowie Wachstumsverzögerungen/Kleinwuchs (u.a. durch Hypoproteinämie infolge Exsudation entzündlicher Sekrete oder auch Fehl- oder Mangelernährung). Die Neurodermitis kann mit einer gleichzeitig bestehenden Ichthyosis vulgaris assoziiert sein.

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

### Empfehlung

Die Komplikationen der Neurodermitis wie virale (z.B. Eczema herpeticum) und bakterielle (z.B. Staphylodermie) Superinfektionen müssen den behandelnden Personen geläufig sein.

Es wird empfohlen, betroffene Patienten und deren Angehörige über mögliche Komplikationen der Neurodermitis zu informieren (zu schulen).

## 2.7 Diagnostik

### 2.7.1 Allgemeines

Im Rahmen der allgemeinen Diagnostik sind Anamnese (inkl. der atopischen Eigen- und Familienanamnese) und die Untersuchung des gesamten Hautorgans, einschließlich deren exakte Dokumentation, erforderlich. Außerdem ist es notwendig, mögliche psychosomatische, ernährungsbedingte oder durch andere Umgebungsfaktoren bedingte Auslöser zu ermitteln. Eine Probiopsie zur dermatohistopathologischen Untersuchung ist im Einzelfall zur

differenzialdiagnostischen Abgrenzung indiziert. Allerdings sind andere Ekzemerkrankungen histologisch nicht sicher abgrenzbar.

Gut definierte Diagnosekriterien für die Neurodermitis sind wichtig u. a. für wissenschaftliche Untersuchungen, hierzu gehören auch kontrollierte klinische Studien. Die von Hanifin und Rajka (1980) publizierten Diagnosekriterien [45] haben sich im internationalen Schrifttum durchgesetzt. Sie haben jedoch den Nachteil, dass die Liste mit insgesamt 27 Kriterien sehr lang ist. Die diagnostische Spezifität liegt nur bei 78 %, so dass die Kriterien nicht hinreichend geeignet sind, eine Neurodermitis von einer anderen entzündlichen Dermatose abzugrenzen. Eine englische Arbeitsgruppe entwickelte eigene Diagnosekriterien (ein Hauptkriterium und fünf Nebenkriterien), die für verschiedene Patientenkollektive auch validiert wurden [46]. Für berufsdermatologische Fragestellungen haben Diepgen et al. [47] Parameter für eine sogenannte atopische Hautdiathese validiert.

## Empfehlungen

Im Rahmen der allgemeinen Diagnostik wird die Erhebung der Anamnese (inkl. der atopischen Eigen-, Familien und Berufsanamnese) empfohlen.

Es wird empfohlen, die Untersuchung des gesamten Hautorgans vorzunehmen.

Es wird empfohlen, mögliche psychosomatische, ernährungsbedingte oder durch andere Umgebungsfaktoren bedingte Auslöser zu ermitteln.

Eine Probebiopsie zur dermatohistopathologischen Untersuchung kann zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung erwogen werden.

Die Anwendung von validierten Kriterien zur Diagnosefindung wird bei der Durchführung von klinischen Studien empfohlen.

### 2.7.2 Komorbiditäten

Als Komorbiditäten oder Begleiterkrankung (engl. comorbidity) werden in der Medizin ein oder mehrere zusätzlich zu einer Grunderkrankung (Indexerkrankung) vorliegende, diagnostisch abgrenzbare Krankheits- oder Störungsbilder bezeichnet (Doppel- oder Mehrfachdiagnose). Komorbiditäten können, müssen aber nicht – im Sinne einer Folgeerkrankung – ursächlich mit der Grunderkrankung zusammenhängen.

Als klassische Komorbiditäten der Neurodermitis gelten die anderen atopischen Erkrankungen, wie z.B. Asthma bronchiale und allergische Rhinokonjunktivitis.

Diese wurden in der ISAAC Studie weltweit in ihrer Häufigkeit untersucht (siehe Kapitel 2.2 Epidemiologie). In der ersten Phase der Studie hatten weltweit 1,3% der untersuchten 13- bis 14-Jährigen Schüler Ekzem, Asthma und allergische Rhinokonjunktivitis [48]. Aber in bestimmten Weltgegenden haben mehr als 9% zwei atopische Erkrankungen. Für Asthma und allergische Rhinitis hat das zur ARIA Initiative geführt, (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) um die Versorgung der von beiden Erkrankungen Betroffenen zu verbessern [49].

Nahrungsmittelallergien können einen Triggerfaktor der Neurodermitis darstellen, aber die Patienten haben häufig auch Sofortreaktionen, von Kontakturtikaria bis zur Anaphylaxie. Auch allergische Ösophagitis, Enterokolitis und Proktitis können vergesellschaftet sein. Genaue Häufigkeiten sind hier nicht bekannt.

Eine besonders häufige dermatologische Komorbidität ist die Ichthyosis vulgaris (Inzidenz in Deutschland etwa 8%). Der Basisdefekt, eine homozygote Loss-of-Function Mutation des Filaggringens, ist seit 2006 bekannt und führt zu einer Barriestörung der Haut [50]. Patienten mit heterozygoten Mutationen entwickeln besonders häufig eine Neurodermitis (25 - 30%). Nahrungsmittelsensibilisierungen wurden bei derartigen Mutationen ebenfalls häufiger beobachtet [51], wobei die Sensibilisierung möglicherweise über die Haut stattfindet [52]. Die topische Therapie muss auf Kompensation des Barriedefekts hinwirken.

Weiterhin ist auf psychosomatische Komorbiditäten zu achten. Neurodermitis ist ein häufiger Grund für Schlafstörungen bei Kindern [53] und führt häufig zu erheblichen Einschränkungen und Belastungen im Alltag betroffener Patienten und ihrer Familien [54-56]. Kinder mit Neurodermitis zeigen häufiger psychische Auffälligkeiten [57, 58] und erkranken häufiger an einem ADHS als Kinder ohne Neurodermitis [59-62]. Eine Assoziation der Neurodermitis mit psychischen Erkrankungen besteht auch im Erwachsenenalter [63]. Hirntumore und Diabetes mellitus Typ 1 scheinen dagegen bei Personen mit Neurodermitis seltener vorzukommen als bei Patienten ohne Neurodermitis [64-67].

Daher ist vor diesem Hintergrund zu fordern, dass jeder Behandler der Neurodermitis über diese häufigen Komorbiditäten der Erkrankung informiert ist und gegebenenfalls auch die Zusammenarbeit mit Fachleuten der jeweiligen Disziplinen sucht.

## Empfehlung

Es wird empfohlen, nicht nur Diagnostik und Therapie der Haut, sondern auch die bei Neurodermitis typischen Komorbiditäten (Nahrungsmittelallergie, Asthma, Rhinitis allergica) zu beachten.

### 2.7.3 Differenzialdiagnose

Die wichtigsten Differenzialdiagnosen betreffen andere Ekzemkrankheiten (allergisches Kontaktekzem, irritativ-toxisches Kontaktekzem, mikrobielles Ekzem) sowie im Erwachsenenalter das Ekzemstadium des kutanen T-Zell-Lymphoms.

Insbesondere im Säuglingsalter muss bei entsprechenden Hinweisen aus der Anamnese das seborrhoische Ekzem differenzialdiagnostisch von der Neurodermitis abgegrenzt werden. Seltener Differenzialdiagnosen stellen außerdem eine Skabies, eine Psoriasis und bestimmte genetische Erkrankungen sowie Immundefektsyndrome dar, die mit ekzematösen Hautveränderungen einhergehen können, wie z. B. Netherton Syndrom, Dubowitz Syndrom, Omenn-Syndrom, Wiskott-Aldrich-Syndrom, Hyper-IgE-Syndrom, Phenylketonurie und Defekte des Biotinstoffwechsels.

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

## Empfehlungen

Bei untypischem Erscheinungsbild entzündlicher Hautkrankheiten müssen auch im Kindesalter Differenzialdiagnosen abgeklärt werden.

Es wird empfohlen, bei Hand- und Fußekzemen atopische Ekzeme von anderen Ekzemerkrankungen (irritativ-toxische Ekzeme, kontaktallergische Ekzeme), Psoriasis palmoplantaris und Tinea manuum et pedum abzugrenzen.

### 2.7.4 Objektivierung des Schweregrades

Sogenannte „objektive“ Haut-Scores dienen der Dokumentation der Ausdehnung und des Schweregrades der Neurodermitisläsionen. Validierte Haut-Scores, die empfohlen werden [68], sind der SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis Index), in dem die Intensität der Hautveränderungen sowie deren flächenhaftes Ausmaß, daneben aber auch subjektive Parameter (Schlaflosigkeit und Juckreiz)

einbezogen werden [69], sowie der EASI (Eczema Area and Severity Index) [70]. Die maximale Punktzahl (maximal schwer ausgeprägte Neurodermitis) für den SCORAD beträgt 103, die für den EASI 72. Ergänzend wird in klinischen Studien häufig auch der gröbere, aber auch einfacher zu erhebende IGA (Investigators' Global Assessment) verwendet mit einer Skalierung von 0 – maximal 5 Punkten.

Zusätzlich sollten in Studien auch sogenannte Patienten-berichtete Aspekte anhand validierter Instrumente erfasst werden [71]. Dazu zählen Symptome (z.B. POEM) [72] und die Lebensqualität (z.B. Skindex, DLQI).

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

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

## **Empfehlungen**

In klinischen Studien wird die Erfassung der objektiven Erkrankungsschwere, von Erkrankungssymptomen, der Lebensqualität und des Verlaufs empfohlen [71]. Zur Messung dieser Erkrankungsaspekte der Neurodermitis wird die Nutzung validierter Messinstrumente empfohlen. Validierte Instrumente zur Messung der objektiven Erkrankungsschwere sind EASI und objektiver SCORAD [68].

Die Bestimmung von Schweregraden kann mithilfe der genannten Scores auch im klinischen Alltag auf individueller Basis im Verlauf erwogen werden.

Die Untersuchung von Laborparametern zur Bestimmung des Schweregrades der Neurodermitis (TARC, ECP, u. a.) wird im klinischen Alltag nicht empfohlen und kann im Rahmen von klinischen Studien erwogen werden.

### **2.7.5 Allergiediagnostik**

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

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

Beim so genannten Atopie-Patch-Test handelt es sich um einen Epikutantest mit Protein-Allergenen zur Beurteilung von dadurch ausgelösten Ekzemreaktionen. Er stellt kein Routineverfahren dar [73].

Sowohl bei Epikutantestungen als auch bei Atopie-Patch Tests ist bei Patienten mit Neurodermitis die veranlagungsbedingte erhöhte Hautirritabilität und eine daraus resultierende erhöhte Rate von falsch-positiven Testreaktionen zu berücksichtigen. Von besonderer Relevanz kann dies bei Applikation von bestimmten (Nahrungsmittel-)Allergenen (z.B. Weizen) oder auch in Abhängigkeit von der gewählten Grundlage der Allergenzubereitung (z.B. wässrige Grundlage) sowie bei zeitgleich bestehender Exposition gegenüber weiteren individuell relevanten Aeroallergenen wie z.B. Pollen sein [74-77].

## Empfehlungen

Eine individuelle Allergiediagnostik wird bei Neurodermitis bei entsprechendem Befund und Anamnese empfohlen.

Die Durchführung von Pricktestungen und/oder der Bestimmung von spezifischen IgE Antikörpern wird nach entsprechender Anamnese im Rahmen der individuellen Allergiediagnostik empfohlen. Die klinische Relevanz der Sensibilisierungen muss im Einzelfall mittels Karenz und/oder Provokationstestungen individuell ermittelt werden.

Die Durchführung von Epikutantestungen mit Proteinallergenen (sogenannter Atopie-Patch-Test) wird im Rahmen der Routinediagnostik nicht empfohlen.

Die Durchführung von Epikutantestungen mit niedermolekularen Substanzen zur Aufdeckung einer zusätzlichen Kontaktallergie wird bei Neurodermitis bei anamnestischem und/oder klinischem Verdacht empfohlen.

## 2.8 Provokationsfaktoren

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

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

## Empfehlung

Es wird empfohlen, individuelle Provokationsfaktoren zu identifizieren. Hierbei sind neben Allergenen insbesondere hautirritative Einflüsse sowie auch psychische Faktoren, Klimaeinflüsse und hormonelle Faktoren zu berücksichtigen.

## 2.9 Krankheitskosten

Die Ausgaben sind pro Patient für die Behandlung der Neurodermitis beträchtlich. In Kombination mit der hohen Prävalenz ist die Gesamtbelastung der Kostenträger hoch. Auch tragen die betroffenen Patienten und Familien eine nicht unbeträchtliche zusätzliche private Kostenbelastung, die schwer zu ermitteln ist. Erwähnenswert ist hierbei, dass Patienten mit Neurodermitis eine bei einer verhältnismäßig deutlich reduzierten Lebensqualität höhere Zahlungsbereitschaft zeigen [78].

Für Deutschland wurden 2000 [79] folgende mittlere Kosten pro Patient/Jahr ermittelt: 1449 Euro direkte medizinische Kosten, 1128 Euro private Kosten, 1843 Euro indirekte Kosten. Eine Übersicht zu weiteren Studien findet sich in einem HTA Bericht [80].

Immer wieder rückt die Frage nach der Erstattungsfähigkeit von Externa in den Fokus, nachdem im Jahr 2004 vom Gesetzgeber im Rahmen des Modernisierungsgesetzes zur gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) die Erstattungsfähigkeit von nicht verschreibungspflichtigen Medikamenten ausgeschlossen wurde. Seitdem müssen die Kosten für Basistherapeutika, auch wenn diese harnstoffhaltig sind, von Patienten mit Neurodermitis selbst getragen werden. Es gilt eine Ausnahmeregelung für Kinder bis zum 12. Lebensjahr bzw. bei Entwicklungsstörungen bis zum 18. Lebensjahr.

Entsprechende Klagen vor dem Bundessozialgericht führten bislang zu keiner Änderung der Gesetzeslage und wurden abgelehnt. Entscheidungsgrundlage hierbei ist der fehlende Wirksamkeitsnachweis für die entsprechenden Präparate und den nicht erwiesenen Nutzen gegenüber vergleichbaren kosmetischen Pflegemitteln.

Ergebnisse zu kontrollierten Studien zum Effekt von Basistherapeutika bei Neurodermitis werden in Kapitel 3.1 dargestellt.

### **Empfehlung**

Die Neurodermitis geht mit erheblichen direkten, indirekten und intangiblen Kosten einher. Die für den Patienten kostenintensive Basispflege entspricht einer Basistherapie, daher wird eine Kostenübernahme durch die Krankenkassen empfohlen.

## **2.10 Therapiemanagement, allgemeine Aspekte**

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

Die Auswahl der Therapieverfahren ist oft nicht evidenzbasiert.

### **Empfehlung**

Es wird empfohlen, bei der Therapie der Neurodermitis die vielfältigen Provokationsfaktoren zu berücksichtigen und in das individuelle Therapiemanagement zu integrieren.

Es wird empfohlen, je nach Alter der Patienten, nach Schweregrad und nach Lokalisation der Neurodermitis einen individuellen Therapieplan auszuarbeiten. Hier bietet sich die patientenkonsentierete, ggf. schriftliche Information an.

## **2.11 Berufsdermatologische Aspekte**

Vor allem bei einer bestehenden Neurodermitis, aber auch bei Vorliegen einer atopischen Hautdiathese muss die Berufswahl in Hinblick auf mögliche hautirritierende Expositionen sorgfältig geprüft werden.

Erwerbstätige, bei denen eine Berufskrankheit festgestellt wird, weisen vergleichsweise häufiger eine atopische Hautdiathese auf als die allgemeine Gruppe der Erwerbstätigen [81]. Klinische Ausprägung wie auch besondere Lokalisation der Hautveränderungen (z.B. Hände) können zu einer erheblichen Beeinträchtigung der beruflichen Tätigkeit führen. Arbeiten im feuchten Milieu, starke Hautverschmutzungen, häufiges Händewaschen sowie der häufige Umgang mit hautreizenden Stoffen sind relevante Faktoren, die eine Verschlechterung eines vorbestehenden Handekzems oder dessen Neuauftreten bei atopischer Diathese begünstigen können.

Insbesondere bei Jugendlichen sind Maßnahmen im Sinne einer primären und sekundären Prävention erforderlich.



Daher ist ein besonderes Augenmerk auf Präventionsstrategien für Patienten mit atopischer Hautdiathese zu richten [81]. Individuelle Empfehlungen zum Hautschutz und zur Hautreinigung sind notwendig. Daher ist im Hinblick auf individuelle Maßnahmen zur Prävention, aber auch zur Vermeidung krankheitsbedingter Kosten für die Betroffenen die rechtzeitige Einleitung eines Hautarztverfahrens von besonderer Wichtigkeit. Wird infolge eines Hautarztberichtes vom Unfallversicherungsträger ein Behandlungsauftrag erteilt, kann die Therapie auch über diesen abgerechnet werden. Weitere Details zum „Hautarztverfahren“ können der entsprechenden AWMF-Leitlinie 2010 entnommen werden [82].

Eine Übersicht über Risikoberufe ist Tabelle 2 zu entnehmen.

**Tabelle 2. Übersicht über Risikoberufe (modifiziert nach Diepgen et al. [83])**

Friseur
Bäcker/ Konditor
Galvanotechnik
Gärtner und Florist
Baugewerbe
Metallarbeiter
Kunststofftechnik
Koch/ Küchentätigkeit
Krankenhaus-/ Pflegeberufe
Zahntechniker
Textilverarbeitendes Gewerbe
Leder- und Pelzindustrie
Holzverarbeitende Berufe
Maler-/ Fußbodenhandwerk
Lötarbeiter/ Elektroingenieure
Reinigungshandwerk

## Empfehlungen

Es wird empfohlen, bei berufstätigen Patienten potentielle berufliche Auslösefaktoren der Neurodermitis abzuklären.

Es wird empfohlen, potentielle berufliche Auslösefaktoren der Neurodermitis zu reduzieren bzw. im Rahmen der Prävention Hautschutzmaßnahmen durchzuführen. Sofern die Voraussetzungen gegeben sind, wird die Erstellung eines Hautarztberichtes empfohlen.

Es wird empfohlen im Rahmen der Beratung von Jugendlichen berufliche Aspekte aufzugreifen und im Rahmen einer beruflichen Beratung durch Neurodermitis-Therapeuten die Erkrankung Neurodermitis zu berücksichtigen. Falls im Rahmen einer Neurodermitis im Jugendalter bereits ein Handekzem aufgetreten ist, wird die Aufnahme von Feuchtberufen nicht empfohlen.

## 2.12 Versorgungsstruktur

Die Therapie der Neurodermitis erfolgt in Deutschland, Österreich und der Schweiz in der Regel ambulant. Hier steht eine größere Zahl von Spezialisten (Hautärztinnen und Hautärzte, Ärztinnen und Ärzte für Kinder- und Jugendmedizin, Ärztinnen und Ärzte für Allergologie) zur Verfügung, die eine differenzierte Diagnostik und Therapie durchführen können. In ambulanten Behandlungseinrichtungen und Tageskliniken / teilstationärer Betreuung werden insbesondere Kombinationsbehandlungen bzw. ambulante Rehabilitationsmaßnahmen durchgeführt. Für Eltern von erkrankten Kindern sowie für Patienten ab dem 8. Lebensjahr stehen Schulungsangebote zur Verfügung. Stationäre Aufenthalte

dienen der Interventionstherapie bei schweren Schüben der Neurodermitis oder der Therapie von schweren Komplikationen (Eczema herpeticatum, schwere bakterielle Superinfektionen der Haut) oder im Einzelfall der Abklärung von Provokationsfaktoren (z. B. orale Provokationstestungen in Notfallbereitschaft).

Die ambulante und stationäre Rehabilitation erfolgt grundsätzlich qualitätsgesichert (vergl. [84]) in einem interdisziplinären Ansatz. Die Bedürftigkeit zur stationären Rehabilitation ist gegeben, wenn nach zusammenfassender Bewertung aller sozialmedizinischen Kriterien nach Ausschöpfen der verfügbaren ambulanten Behandlungsmöglichkeiten das Therapieziel nicht erreicht werden kann.

Ziel der Rehabilitation ist die Integration von Kindern und Jugendlichen in den normalen Alltag. Sie soll dem Patienten und seiner Umgebung (Schule Beruf, Freizeit) einen besseren Umgang mit der Neurodermitis ermöglichen. Insbesondere zu erwägen sind stationäre Maßnahmen bei verunsicherten Familien mit undifferenzierten Therapieansätzen sowie Maßnahmen mit der Zielvorgabe von Nahrungsmittelprovokationen, insbesondere im DBPCFC (doppelblinde, plazebokontrollierte Nahrungsmittelprovokation) -Setting. Auf die aktuell überarbeitete Leitlinie zur stationären Rehabilitation von erwachsenen Patienten mit Neurodermitis wird verwiesen [84].

### **Empfehlung**

Je nach Schweregrad der Neurodermitis und/oder diagnostischer Fragestellung (zum Beispiel Provokationstestung mit Allergenen) wird eine ambulante, teilstationäre oder vollstationäre Behandlung empfohlen.

Eine Rehabilitationsmaßnahme kann bei chronischer Neurodermitis für Patienten und deren Sorgeberechtigte (in der Regel Eltern) erwogen werden.

Eine Neurodermitis-Schulung (für Eltern, Kinder und Jugendliche nach AGNES-Curriculum oder Erwachsene) im ambulanten Setting oder im Rahmen einer stationären Rehabilitation wird empfohlen.

## 2.13 Therapieprinzipien bei Neurodermitis

Für die Behandlung der Patienten mit Neurodermitis stehen eine Vielzahl von Arzneimitteln und Therapieverfahren zur Verfügung (Tabelle 3). Dazu zählen äußerlich anwendbare Therapeutika wie auch systemisch wirksame Medikamente. Ein Wechsel der Behandlungsverfahren kann nach Ablauf von bestimmten Zeiträumen (wie bei vielen chronischen Erkrankungen) günstig sein. Die Basistherapie wird durch eine spezifische Therapie ergänzt. Für die antiinflammatorische und juckreizstillende symptomatische Behandlung können verschiedene Therapeutika individuell eingesetzt werden, die unten einzeln besprochen werden.

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

### **Empfehlung**

Je nach Schweregrad der Neurodermitis werden äußerliche Therapieverfahren und/ oder Systemtherapien empfohlen.

Komplementärmedizinische Verfahren müssen nach Vorliegen kontrollierter Studien jeweils evaluiert werden, dann kann gegebenenfalls ihr Einsatz erwogen werden.

Tabelle 3: Übersicht über mögliche sowie in Studien aktuell untersuchte Therapieoptionen bei Neurodermitis

<b>A Medikamentöse Therapie</b>
Topische Basistherapie
Topische Glukokortikosteroide
Topische Calcineurinantagonisten
Antipruriginosa und andere antientzündliche Externa
Antimikrobielle und antiseptische Substanzen
Antihistaminika
Mastzellstabilisatoren (Cromoglycinsäure) und Ketotifen
Spezifische Immuntherapie
Orale Glukokortikosteroide
Ciclosporin*
Azathioprin <sup>o</sup>
Mycophenolat Mofetil (MMF) <sup>o</sup>
Methotrexat <sup>o</sup>
Biologika
Alitretinoin <sup>o</sup>
<b>B Nichtmedikamentöse Verfahren</b>
Immunabsorption
Extrakorporale Photopherese
Laktobazillen
Phototherapie
Neurodermitisschulung
Eliminationsdiäten
Essentielle Fettsäuren
Hausstaubmilbenreduktion
Psychologische Behandlung

\*für die Indikation „Neurodermitis“ zugelassen

<sup>o</sup>off-label Anwendung

## 2.14 Stufentherapie bei Neurodermitis

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

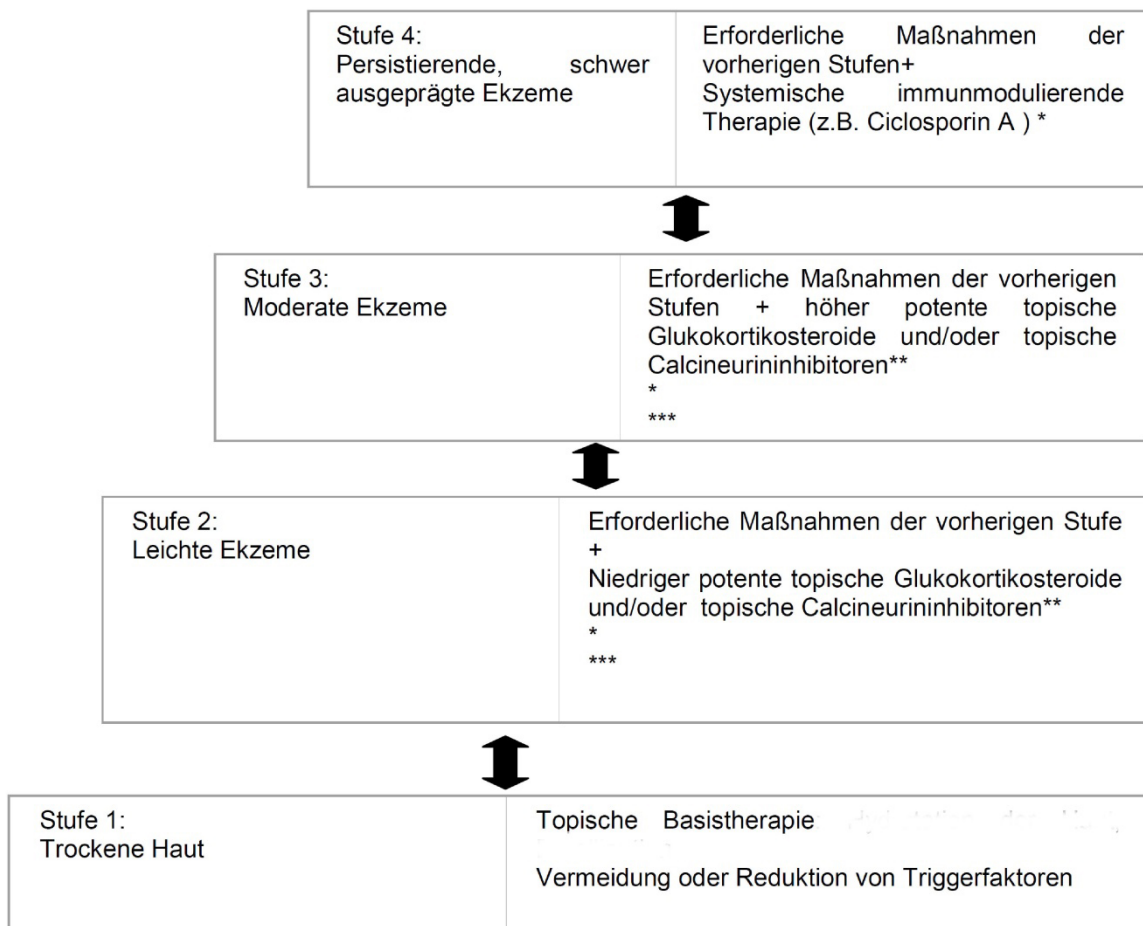
In Bezug auf den Hautzustand wurde in einer aktuellen internationalen Empfehlung [85] eine abgestufte Form des Managements bei Neurodermitis vorgeschlagen: Generell wurde hier bei gesicherter Diagnose der Neurodermitis mit chronischem bzw. chronisch rezidivierendem Verlauf die

Aufdeckung individueller Schubfaktoren (hier insbesondere auch allergologischer Schubfaktoren) vorgeschlagen.

## Empfehlung

Es wird empfohlen, eine der klinischen Ausprägung angepasste Stufentherapie durchzuführen.

Je nach Hautzustand werden in Anlehnung an diese internationale Empfehlung vier Therapiestufen vorgeschlagen (Abbildung 1).



\*Eine UV- Therapie ist häufig ab Stufe 2 unter Berücksichtigung der Altersbeschränkung (nicht im Kindesalter) indiziert. Cave: keine Kombination mit Ciclosporin A und topischen Calcineurininhibitoren

\*\*First-line Therapie: In der Regel topische Glukokortikosteroide, bei Unverträglichkeit/Nichtwirksamkeit und an besonderen Lokalisationen (z.B. Gesicht, intertriginöse Hautareale, Genitalbereich, Capillitium bei Säuglingen) topische Calcineurininhibitoren

\*\*\*Die zusätzliche Anwendung von antipruriginösen und antiseptischen Wirkstoffen können erwogen werden.

**Abbildung 1: Stufentherapie der Neurodermitis<sup>2</sup>**

<sup>2</sup> Anmerkung: Abbildung 1 enthält aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht alle Verfahren, die in dieser Leitlinie diskutiert werden.

## 3 Bewertungen einzelner Therapieverfahren zur medikamentösen Therapie der Neurodermitis

### 3.1 Basistherapie

#### Einleitung

Die Basistherapie der Neurodermitis besteht insbesondere in der Reduktion von Provokationsfaktoren und in einer stadienabhängigen Behandlung der Haut mit Basistherapeutika. Zur Reduktion von Provokationsfaktoren gehört z.B. die Allergenvermeidung und Reduktion der Hautirritation, etwa durch Tragen von Neurodermitisoveralls im Kindesalter oder Reduktion von beruflichen Hautirritantien im Erwachsenenalter.

Verschiedene Gründe für eine konsequent durchzuführende Basistherapie sind stichpunktartig dargestellt:

- Hauttrockenheit bei Neurodermitis ist ein häufiges Problem.
- Hauttrockenheit kann direkt zur Entzündung führen.
- Hauttrockenheit führt zu Juckreiz und Brennen.
- Hauttrockenheit ist verbunden mit einem Barrieredefekt.
- Der Barrieredefekt kann evtl. allergische Sensibilisierungen begünstigen.
- Mit einer stadiengerechten Basistherapie kann die Hauttrockenheit symptomatisch behandelt werden.

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

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

Mutationen im Filaggrin-Gen stehen im Zusammenhang mit dem Barrieredefekt bei Neurodermitis [51, 86].

Es wurde ebenfalls ein Polymorphismus des Stratum corneum chymotryptischen Enzyms (SCCE), der einen Barrieredefekt in der obersten Hautschicht erklären kann, beschrieben [87]. Auch die Entzündung in der Haut, welcher phasenabhängig eine Interaktion u.a. zwischen Keratinozyten, dendritischen Zellen, kutanen Mastzellen und T-Zellen mit entsprechenden proinflammatorischen Zytokinen zugrundeliegt, führt sekundär zu einer Reduktion der Barrierefunktion [31, 88].

Aus methodischen Gründen sind prospektive, randomisierte klinische Studien, die Therapieeffekte von Basistherapien erfassen, schwerer durchzuführen als Studien zur antiinflammatorischen Therapie (Problem der Vehikelkontrolle). Die Evidenzlage für Produkte zur Basistherapie ist im Vergleich zu Arzneimitteln auch aus dem Grund gering, weil Basistherapeutika aus rechtlicher Sicht Kosmetikprodukten zugeordnet werden. Da Produkte zur Basistherapie demnach nicht als Arzneimittel zugelassen werden müssen, entfallen die entsprechenden gesetzlichen Auflagen zur Durchführung prospektiver, randomisierter, kontrollierter Studien. Häufiger fehlen Herstellern von Basistherapeutika Ressourcen für eine Durchführung von aufwändigen, kostenintensiven prospektiven randomisierten kontrollierten Studien.

Die Bandbreite der verfügbaren Präparate zur Basistherapie ist assoziiert mit unterschiedlichen Wirkmechanismen, wie

- einer Okklusionswirkung, die den Wasserverlust aus äußeren Schichten der Haut verhindert (beispielsweise durch weißes Paraffin),

- einer Verbesserung der Bindung von Wasser in der Haut, beispielsweise durch Harnstoff bzw. durch Addition von zusätzlichem Wasser auf die trockenen äußeren Schichten der Haut, beispielsweise durch hydrophile Cremes.

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

### **Kontrollierte klinische Studien zur Wirksamkeit**

Bis 2000 wurden fünf publizierte randomisierte klinische Studien (RCT) in einem systematischen Review zur Neurodermitis gefunden [89]. Die meisten anderen klinischen Studien wurden von der Bewertung in dieser Arbeit ausgeschlossen, da

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

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

In zwei Studien wurden Öl-in-Wasser mit Wasser-in-Öl Emulsionen in Rechts-Links Vergleichen bei 50 Patienten mit Neurodermitis verglichen, wobei es zu keinem signifikanten Unterschied nach dreiwöchiger Anwendung kam (Kantor et al. 1993, HTA-Bericht [89]).

In einer weiteren Studie wurde die Verwendung eines topischen Steroids mit oder ohne Basiscreme kombiniert, wobei die zusätzliche Basiscreme nach einer dreiwöchigen Periode hinsichtlich des Hautscores eine zusätzliche Verbesserung zeigte [90].

Nach Publikation des systematischen Reviews wurden weitere verblindete Studien durchgeführt:

Loden et al. [91] untersuchten 109 Patienten mit Neurodermitis in einer dreiarmligen Studie. Hier kam zum einen als eigentlich neue Creme eine Creme mit einem 20 %igen Glycerinanteil zum Einsatz, die mit der Basiscreme ohne Glycerin sowie mit einer Creme mit 4 % Urea plus 4 % NaCl verglichen wurde. Die Anwendungsdauer betrug 30 Tage. Beim Vergleich des transepidermalen Wasserverlustes und der durch einen Dermatologen beurteilten Hauttrockenheit schnitt die Harnstoff-/NaCl-haltige Creme besser ab als die glycerinhaltige Creme bzw. die Basiscreme [91].

Hagströmer et al. [92] untersuchten 22 Patienten. Hier wurde zweimal täglich eine Creme mit Harnstoff und NaCl verwendet und mit der gleichen Creme ohne NaCl verglichen. Die Hautstellen am Unterarm wurden initial als trocken (nicht jedoch entzündlich/ekzematös) beschrieben. Es wurde eine Verbesserung der elektrischen Impedanz als möglicher Indikator der Hydratation im Stratum corneum bei Verwendung der harnstoffhaltigen Creme in Verbindung mit NaCl beschrieben, wobei die Autoren selbst folgerten, dass die klinische Signifikanz dieser Messung noch besser herausgearbeitet werden muss, um klinische Rückschlüsse aus diesem Ergebnis zu ziehen.

Eine randomisierte Studie zum Effekt einer zusätzlichen Basistherapie (Creme und ein sojaöl-basiertes Ölbad) bei Anwendung von Methylprednisolonaceponat Creme 0.1%ig bei Kindern (2-12 Jahre) ergab nach zweiwöchiger Behandlungsdauer eine signifikant stärkere Verbesserung der Hauttrockenheit bei kombinierter Anwendung. Die Hauttrockenheit wurde sowohl anhand von Hautscores als auch mittels Korneometrie erfasst. Darüber hinaus waren die Symptome „Hauttrockenheit“ und „Juckreiz“ auch bei Ende der vierwöchigen Follow-up Phase noch signifikant besser als in der Gruppe, in welcher keine Basistherapie durchgeführt worden war [93].

In einer randomisierten, kontrollierten, Untersucher-verblindeten Studie aus Bangkok wurde im Halbseitenvergleich 5% Dexpantenol in einer Cremezubereitung mit 1% Hydrocortison verglichen. Es wurden insgesamt 26 Patienten im mittleren Alter von 7,2 Jahren untersucht, wobei der durchschnittliche SCORAD mit 30 Punkten recht hoch war. Beide Substanzen hatten einen mäßigen

Effekt auf die Verbesserung der Neurodermitis, der sich statistisch nicht signifikant voneinander unterschied. Die Autoren schlussfolgern, dass 5% Dexpanthenol gleichwertig wie 1% Hydrocortison ist und als alternative Behandlung bei milder bis moderater Neurodermitis eingesetzt werden könnte [94]. Halbseitenvergleiche sind bei großflächiger Anwendung von Externa problematisch, da sogenannte Carry-over-Effekte der wirksameren Substanz auf die nichtbehandelte Körperhälfte zu befürchten sind. Insgesamt sollten diese Ergebnisse daher kritisch hinterfragt und reproduziert werden.

In einer weiteren Studie wurde bei 80 Patienten mit einer subakuten Neurodermitis eine 10 %ige Harnstoff (=Urea)-Präparation gegen ein Vehikel (ohne Urea) in einem Rechts-Links Vergleich am Unterarm getestet, wobei die Ureapräparation hier deutlich besser abschnitt als Vehikel (Reduktion der Rötung bei 70 versus 30 Patienten) (Wilhelm et al. 1998 im HTA-Bericht [89]).

Weiterhin wurde eine 6 %ige Ammoniumlaktatcreme, die ähnlich wie eine Urea-haltige Creme Wasser direkt in den äußeren Hautschichten binden kann, mit einer Ammoniumlaktat-freien Creme bei 46 Kindern im Rechts-Links Vergleich verglichen, wobei die Ammoniumlaktat-haltige Creme etwas besser abschnitt als die Basiscreme (Larregue et al. 1996, HTA Bericht 2000 [89]).

Die Wirksamkeit der täglichen Anwendung einer Flüssigseife beim Duschen mit einem Zusatz von 12% Ammoniumlaktat und 20% Urea wurde in einer randomisierten, doppelblinden, Plazebokontrollierten Studie bei 36 Patienten (3-40 Jahre) mit milder bis mittelschwerer Neurodermitis über einen Zeitraum von drei Wochen untersucht [95]. Weitere Therapeutika zur Behandlung der Neurodermitis sowohl systemisch als auch topisch wurden währenddessen fortgesetzt. Es ließ sich eine signifikante Besserung der Hauttrockenheit, der Rötung sowie des subjektiv empfundenen Juckreizes beobachten.

In einer doppelblinden Studie wurde die Tolerabilität und Wirksamkeit der zweimal täglichen Anwendung eines neuen 5% Urea-haltigen Moisturizers und einer 10%igen Urealotion über einen Zeitraum von 42 Tagen bei Erwachsenen untersucht [96]. Beide Präparate erzielten eine vergleichbare und signifikante Besserung des Hautzustandes (SCORAD). Die Patientenbefragung favorisierte das 5%ige Produkt.

In einer Plazebo-kontrollierten, doppelblinden Untersuchung zum Effekt von 10%igem und 20%igem Harnstoff auf die Hautbarrierefunktion wurde bei 21 Probanden nach vier Wochen eine Verbesserung der Hautbarrierefunktion gemessen [97]. Unter Applikation von Harnstoff kam es außerdem zu einer Induktion antimikrobieller Peptide (LL-37 und Beta-Defensin-2). Weiterhin wurden intrazelluläre Signaltransduktionsmechanismen aufgedeckt, die zur Induktion von mRNA und Proteinen von Hautbarrieremolekülen führte (Filaggrin, Loricin, Involucrin, Transglutaminase-1).

Grimalt et al. (2007, [98]) verglichen in einer Untersuchung mit 173 Säuglingen über den Zeitraum von sechs Wochen, den Steroidverbrauch und den Effekt auf den Hautscore (SCORAD) sowie auf Lebensqualitätsparameter bei Verwendung einer Basiscreme zusätzlich zu topischen Glukokortikosteroiden. Während der Hautzustand und die Lebensqualitätsparameter sich in beiden Therapiegruppen verbesserten, führte zusätzliche Verwendung der Basiscreme zu einer signifikanten Verringerung des angewandten topischen Kortikosteroids.

Eine weitere randomisierte Studie zum Effekt einer Basistherapie auf den Steroidverbrauch untersuchte Kinder (n=86) im Alter von 4-48 Monaten mit mittelschwerer Neurodermitis [99]. Hierbei war der Effekt bei Anwendung eines topischen Glukokortikosteroids jeden zweiten Tag in Kombination mit einer Basistherapie (2% Sonnenblumenöl Oleodistillat) vergleichbar mit dem Effekt durch die einmal tägliche Anwendung des topischen Glukokortikosteroids.

Auf den Effekt eines Sonnenblumensaatöls im Vergleich zu einem Olivenöl fokussierte eine randomisierte Kohorten-Studie mit 19 erwachsenen Probanden mit und ohne positiver Anamnese für eine Neurodermitis [100]. Zielp Parameter waren der Hautoberflächen-pH und die Hydratation und Integrität des Stratum corneums sowie Rötung (ebenfalls instrumentalisierte Messung) und der transepidermale Wasserverlust. Während die Anwendung von Olivenöl eine signifikante Verminderung der Integrität des Stratum corneums sowie eine milde Rötung induzierte, war dies nicht der Fall bei

Anwendung von Sonnenblumensaatöl, welches darüber hinaus noch die Hydratation verbesserte. Die Autoren raten daher von Olivenölanwendungen, beispielsweise im Rahmen von Babymassagen ab.

In einer Studie von Cork et al. [101] besserte sich der Ekzemscore von Kindern mit Neurodermitis nach einer Schulung durch Krankenschwestern. Bei Untersuchung der Änderung im Therapieverhalten zeigte sich eine 8-fache Zunahme der verwendeten Basistherapeutika, nicht jedoch eine Zunahme der topischen Glukokortikosteroide, was als Hinweis für die Wirksamkeit von Basistherapeutika gewertet werden kann.

Der Einfluss von fett-feuchten Umschlägen, die wie im Abschnitt 3.2 (topische Glukokortikosteroide) ausgeführt eine Verstärkung der Glukokortikosteroidwirkung bewirken können, wurden in einer kürzlich publizierten Studie [102] ohne zusätzlichen Wirkstoff bei 50 Kindern im Alter zwischen 4 und 27 Monaten mit mäßig ausgeprägter bis schwerer Neurodermitis nach Randomisierung gegen eine konventionelle Basistherapie verglichen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Wirksamkeit der beiden Therapieansätze. Allerdings lag nach der Randomisierung bei den Kindern, die mit fett-feuchten Umschlägen behandelt worden waren, ein höherer Schweregrad der Neurodermitis vor, was die Interpretation der Ergebnisse erschwert. Die Autoren selbst geben als Limitationen ihrer Studie weiterhin an, dass sie aus methodischen Gründen keine verblindete und keine Intention-to-treat Analyse durchgeführt hatten, so dass die Ergebnisse mit Vorbehalt zu interpretieren sind.

In einer randomisierten, Untersucher-verblindeten Studie führte die Anwendung eines Moisturizers mit Filaggrin Produkten, Ceramidvorläufern und Niacinamid im individuellen Seitenvergleich nach vier Wochen zu einer signifikanten Verminderung des transepidermalen Wasserverlusts (TEWL) im Vergleich zum unbehandelten Testareal [103]. Weiterhin verbesserte sich klinisch die Hauttrockenheit und Hydratisierung der Haut (Korneometriemessung) signifikant. Die Raman Spektroskopie ergab außerdem einen signifikant höheren Gehalt an Ceramiden im Stratum corneum.

In einer Studie mit 218 Patienten zwischen 18 und 84 Jahren wurde eine lipophile Creme (MAS063DP, Inhaltsstoffe: Glycyrrhetinsäure (Süßholzwurzel), Hyaluronsäure, Sheabutter, Telmesteine (ähnlich der Aminosäure Prolin) und Bioflavonoid) von 145 Patienten über 50 Tage bei Bedarf angewandt, während 73 Patienten Vehikel verwendeten [104]. Der primäre Endpunkt war der Ekzem Score EASI nach 22 Tagen. Hier zeigte sich ein signifikanter Effekt auf die (mild ausgeprägten) Ekzeme. Eine spätere randomisierte, doppelblinde Studie untersuchte die Sicherheit und Wirksamkeit dieses Produkts (MAS063DP) bei Kindern (2-17 Jahre) mit milder bis mittelschwerer Neurodermitis im Vergleich zu einer Vehikelkontrolle und einer Wasser-in-Öl Präparation, welche die selben Agenzien, allerdings in niedrigerer Konzentration sowie keine Konservierungsmittel enthielt [105]. Nach 22 Tagen Behandlungsdauer zeigte sich auch in dieser Altersgruppe bei dreimal täglicher Anwendung eine signifikante Verbesserung der Krankheitsschwere.

Ebenfalls ein hyaluronsäurehaltiges, pH-neutrales Produkt, allerdings in einer Schaumpräparation, wurde im Vergleich zu einer Ceramid-basierten Emulsion bei 20 Patienten mit milder bis mittelschwerer Neurodermitis eingesetzt [106]. Nach zwei Wochen war die Anwendung des Schaumes der Emulsion hinsichtlich der erhobenen Hautscores überlegen, nach 4 Wochen war dagegen kein Unterschied des therapeutischen Effektes mehr zu beobachten. Die Patientenmeinung favorisierte die Anwendung des Schaumes.

In einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Studie wurde in einem Kollektiv von 117 Kindern die Wirksamkeit und Tolerabilität einer Basiscreme untersucht, welche Fufurylpalmitat, ein neuartiges Antioxidans, enthält [107]. Nach zweiwöchiger Anwendung war dessen Wirksamkeit der Vehikelkontrolle nicht überlegen.

In einer Plazebokontrollierten, doppelblinden, randomisierten Studie wurde der therapeutische Effekt einer 20%igen Glycerolrezeptur mit dem gleichen Vehikel ohne Glycerol bei Patienten mit Neurodermitis untersucht [108]. Glycerol führte hier zu einer signifikanten Verbesserung der *in vivo* gemessenen Hydratation und von epidermalen Barrierefunktionen (gemessen wurde der transepidermale Wasserverlust, die Wasserbindungsfähigkeit und der Hautoberflächen-pH). Allerdings war im vierwöchigen Beobachtungsintervall keine Verbesserung des Ekzemscores (SCORAD) nachweisbar.



In einer randomisierten doppelblinden Phase III Studie wurde ein Produkt zur Basistherapie, bestehend aus einer Kombination aus Glycerol und Paraffin, im Vergleich zu einer Vehikelkontrolle bei 251 Kindern (2-6 Jahre) mit atopiebedingter Xerosis cutis über 28 Tage eingesetzt [109]. Es schlossen sich dann je nach Therapieansprechen offene Studienphasen an. In der verblindeten Studienphase zeigte sich in der Gruppe, welches das neuartige Basistherapeutikum angewendet hatte, ein signifikanter Abfall des SCORAD Index, des objektiven SCORAD sowie der visuellen Analogskalen zu den Parametern „Xerosis“ und „Pruritus“ (komplettiert durch den Untersucher). In dieser Gruppe kam es außerdem zu einem signifikanten Anstieg der Hauthydratation (mittels Korneometrie).

### **Basistherapie zur Primärprävention**

In einer in Portland, USA, und Großbritannien durchgeführten randomisierten, kontrollierten Studie wurde untersucht, wie weit sich mit einer konsequenten Anwendung einer Basistherapie die Entwicklung der Neurodermitis bei 124 Neugeborenen mit einem familiären Hintergrund für atopische Erkrankungen vermindern lässt [110]. Ab der 3. Lebenswoche bis zum 6. Lebensmonat wurde einmal täglich am gesamten Körper mit einer wirkstofffreien Basistherapie behandelt, während die Kontrollgruppe keinerlei Basistherapie erhielt. Die kumulative Inzidenz einer Neurodermitis bis zum 6. Lebensmonat konnte durch Anwendung einer konsequenten Basistherapie um 50% reduziert werden. Die Autoren schlussfolgern aus den Daten dieser Studie, dass die Basistherapie eine sichere und effektive Maßnahme zur Prävention einer Neurodermitis darstellt. Diese Beobachtung sollte in weiteren größeren Untersuchungen auch zur optimalen Auswahl der Basistherapie bestätigt werden.

In einer japanischen Studie wurde ebenfalls untersucht, inwieweit eine einmal tägliche Anwendung einer Basistherapie vor Neurodermitis und auch einer IgE-Sensibilisierung gegenüber Hühnerei schützen kann [111]. Das Studiendesign war hier kontrolliert und für den Untersucher verblindet. Es wurden 118 Probanden eingeschlossen und bis zur 32. Lebenswoche beobachtet. In den ersten Lebenswochen wurden Hochrisikokinder entweder in die Interventionsgruppe eingeschlossen oder in eine Kontrollgruppe randomisiert. Die Kinder in der Behandlungsgruppe zeigten ein ca. 30% niedrigeres Risiko für die Entwicklung einer kindlichen Neurodermitis. Der Sensibilisierungsgrad gegenüber Hühnereiweiß war bei den Kindern mit bereits vorhandenen ekzematösen Hautveränderungen vergleichsweise signifikant höher. Die Autoren schlussfolgern daher, dass die tägliche Anwendung einer Basistherapie in den ersten Lebenswochen das Risiko für eine kindliche Neurodermitis reduziert. Hinsichtlich IgE-Sensibilisierungen ist die Manifestation von ekzematösen Läsionen, nicht aber die Anwendung der Basistherapie entscheidend.

### **Basistherapie zur Sekundärprävention**

Inwieweit sich durch die Anwendung einer konsequenten Basistherapie der Zeitraum bis zum Auftreten eines Krankheitsrezidivs beeinflussen lässt, wurde in einer schwedischen Studie bei 44 Patienten (n=22 Anwendung eines Urea-haltigen Moisturizers versus n=22 ohne Basistherapie) über einen Zeitraum von 26 Wochen untersucht [112]. Zuvor war zur Konsolidierung des Hautzustandes eine dreiwöchige Behandlung mit Betamethasonvalerat 0,1%ig erfolgt. In der Behandlungsgruppe betrug der mediane Zeitraum bis zum Auftreten eines Rezidivs 180 Tage, 68% der behandelten Patienten entwickelten in diesem Zeitraum darüber hinaus gar keinen Schub. In der Gruppe ohne Basistherapie trat im Median bereits nach 30 Tagen ein Rezidiv auf, während nur 32% rezidivfrei blieben.

### **Reinigung der Haut bei Patienten mit Neurodermitis**

Zur Hautreinigung bei Neurodermitis existieren keine aussagekräftigen RTC-Studien. Im Folgenden werden die Ergebnisse von 4 Studien aufgezeigt:

Es wurden bei 56 Kindern (im Alter von 3-18 Monaten) mit Neurodermitis für 4 Wochen Feuchttücher zur Reinigung im Windelbereich eingesetzt. Wöchentliche dermatologische Kontrollen zeigten keine Unverträglichkeiten [113].

Eine Cross-over Studie fokussiert erstmals auf die Generierung evidenzbasierter Daten, um praktische Empfehlungen zum Baden und zur Applikation der Basistherapie zu untermauern [114]. Hierfür

wurden zehn Kinder eingeschlossen, davon fünf mit Neurodermitis und fünf hautgesunde Probanden, die verschiedener Behandlungsschemata zum Baden und Eincremen (im Bereich des Armes als Testregion) umsetzten. Hierbei war die alleinige Anwendung einer Basistherapie hinsichtlich der Hydratisierung der Haut der Kombination aus Baden und anschließend sofortigem Auftragen, der Kombination aus Baden und verzögertem Auftragen der Basistherapie und dem alleinigen Baden überlegen. Insgesamt war der Nutzen hinsichtlich der Hydratisierung bei Neurodermitispatienten im Vergleich zu gesunden Kindern vermindert. Die Autoren schlussfolgern daher, dass Baden der Hautbarrierefunktion entgegenwirkt, auch wenn anschließend Basistherapeutika aufgetragen werden. In der koreanischen Beobachtungsstudie wurden eine Basispflege in Kombination mit der Verwendung eines Syndets beim Baden eingesetzt [115]. Es wurden 96 Kinder (1-13 Jahre) eingeschlossen. Mit den Eltern wurde besprochen, lediglich das tägliche Bad mit anschließender Applikation der Basispflege anzuwenden. Am Ende der Studie wurden die Kinder zwei Gruppen zugeordnet: „good compliant“ und „poor compliant“ (> 2 Tage ohne Bad). Die Scores für SCORAD, Pruritus und Schlaflosigkeit verbesserten sich in beiden Gruppen; die Verbesserung für den SCORAD war in der „good-compliant“-Gruppe im Vergleich zur „poor-compliant“-Gruppe signifikant. In einer prospektiv randomisierten Studie wurde an 28 Kindern (6 Monate-10 Jahre) mit Neurodermitis gezeigt, dass kein Unterschied des Schweregrades (SCORAD) bei täglichem Bad gegenüber baden zweimal pro Woche, besteht [116].

### **Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Sicherheitsprofil**

Harnstoff führt insbesondere bei Kindern bis etwa zum fünften Lebensjahr nicht selten auch in niedrigen Konzentrationen zu einem passageren Brennen (Stinging, Smarting) auf der Haut. Dieses wurde auch in einer kontrollierten Studie dokumentiert [117].

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

Bestandteile in Basistherapeutika, die mit einem erhöhten Sensibilisierungspotential (z.B. Duftstoffe, Wollwachsalkohole, Cetylstearylalkohole, Methylisothiazolinon) assoziiert sind, führen bei Patienten mit Neurodermitis etwas häufiger als bei Nichtatopikern zur Sensibilisierung [75, 118, 119].

### **Empfehlungen**

Der Einsatz von Basistherapeutika zur Behandlung der Neurodermitis wird empfohlen.

Die Anwendung einer dem Hautzustand angepassten Basistherapie (z.B. fette Salbengrundlagen auf trockener Haut oder hydratisierende Öl-in-Wasser-Emulsionen bei weniger trockener Haut) wird bei Neurodermitis auch bei fehlenden Zeichen der Entzündung empfohlen.

Eine angemessene Hautreinigung einschließlich der Bäder als Bestandteil der Basistherapie wird empfohlen.

Es wird empfohlen, Basistherapeutika zu verordnen, die keine häufigen Kontaktallergene enthalten.

Zur Basistherapie kann ein Zusatz von Harnstoff und Glycerin empfohlen werden. Harnstoff wird jedoch nicht bei Säuglingen empfohlen. Bei entzündeter Haut, bzw. bei Kleinkindern, wird aufgrund von möglicher Irritation die vorherige Prüfung der Verträglichkeit empfohlen.

## 3.2 Topische Therapie mit Glukokortikosteroiden

### Einleitung

Für die Behandlung akuter, sub-akuter und chronischer ekzematöser Areale stehen seit 50 Jahren topische Glukokortikosteroide zu Verfügung, die in Europa hinsichtlich ihrer Wirkungsstärke in vier (in amerikanischen Schriften in sieben) Klassen eingeteilt werden (Tabelle 4, Anhang 1).

Glukokortikosteroide wirken intrazellulär in einer Reihe von konstitutionellen wie auch hautinfiltrierenden Zellen. Eine Schlüsselwirkung stellt die Hemmung der Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF- $\kappa$ B und die daraus resultierende Hemmung der Bildung (pro)inflammatorischer Zytokine dar [120].

In einer multizentrischen, retrospektiven Analyse von 1271 Patienten zeigte sich, dass der Einsatz topischer Glukokortikosteroide in der Mehrzahl der Fälle sinnvoll ist, aber in einer Untergruppe keinen zufriedenstellenden Effekt zeigt [121]. Topische Glukokortikosteroide werden in der Regel zeitlich befristet oder als Intervalltherapie eingesetzt. Fixe allgemein anerkannte Schemata gibt es nicht.

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

Zusätze von Keratolytika und Keratoplastika wie Harnstoff führen in Folge verbesserter Penetration zu einer Verstärkung des Kortikosteroideffektes. Das gilt auch, wenn ein Penetrationsvermittler wie Propylenglykol zugesetzt wird [122].

Zum Thema Steroidphobie wurde eine Originalarbeit aus Frankreich publiziert [123]. Hier wurde ein standardisierter Fragebogen von 144 Eltern und 87 erwachsenen Patienten ausgefüllt. 81% gaben Ängste zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen topischer Steroide an und 36% gaben zu, dass sie die vorgeschlagene Therapie nicht umsetzten. Insbesondere die Angst vor systemischen unerwünschten Arzneimittelwirkungen führte zu Verkürzung des empfohlenen Zeitintervalls der Anwendung topischer Steroide. Die Steroidphobie korrelierte nicht mit der Schwere der Erkrankung.

### Kontrollierte klinische Studien zur Wirksamkeit

Bis 1999 wurden insgesamt 83 auswertbare RCT publiziert und in einer Metaanalyse in fünf Gruppen [89] eingeteilt. Die Einteilung der Studien in diese Gruppen wird hier übernommen; neuere Studien werden diesen Gruppen zugeordnet.

#### *Vergleich topischer Glukokortikosteroide zu Plazebo*

13 Studien zeigten die Wirksamkeit von topischen Glukokortikosteroiden gegenüber Plazebo [89]. Fast alle Studien beschränkten sich auf einen Therapiezeitraum von unter einem Monat. Hervorzuheben ist, dass keine gute RCT zur Wirksamkeit von Betamethason-17-valerat gegenüber Plazebo existiert, welches häufig als topisches „Standardsteroid“ in vergleichenden Studien bei der Untersuchung von Weiterentwicklungen verwendet wurde und wird.

In einer randomisierten, vehikelkontrollierten Phase III Studie konnte bei Kindern mit milder bis mittelschwerer Neurodermitis ( $\geq 3$  Monate,  $< 18$  Jahre) demonstriert werden, dass die hier verwendete Hydrocortisonbutyrat 0,1% Lipocreme der Vehikelkontrolle im Hinblick auf die Wirksamkeit signifikant überlegen war [124, 125].

#### *Topische Glukokortikosteroide versus andere topische Glukokortikosteroide*

Die Gruppe dieser RCT war bis 1999 die Größte ( $n = 40$ ), leider waren die Studien häufig von mangelnder Qualität. Häufig wurden hier Neurodermitispatienten von Patienten mit anderen entzündlichen Hautkrankheiten nicht klar abgegrenzt. Bei den neueren Entwicklungen (Fluticasonpropionat und Mometasonfuroat) fiel auf, dass hier beim Vergleich zu älteren Glukokortikosteroiden (Betamethason-17-valerat) eine einmalige Behandlung mit dem neuen

Glukokortikosteroid einer zweimaligen Behandlung mit dem älteren Glukokortikosteroid gegenüber gestellt wurde [126].

In einer neueren Studie wurde gezeigt, dass bei leicht bis mäßig ausgeprägter Neurodermitis eine kurze Behandlung mit einem stark wirksamen Glukokortikosteroid allein so effektiv ist wie die initiale Anwendung dieses starken Glukokortikosteroids mit anschließender Behandlung mit einem schwachen Glukokortikosteroid, um eine milde bis mäßige Neurodermitis bei Kindern zu kontrollieren [127]. Weitere RCT wurden zur Wirksamkeit verschiedener topischer Glukokortikosteroide publiziert [128, 129].

### *Topische Glukokortikosteroide versus andere topische Präparationen*

Vier RCT wurden hier ausgewertet. Vergleichsstudien zwischen Teer und Hydrokortison waren nicht eindeutig interpretierbar, da kein Plazebo-Arm mitgeführt wurde. Auch war die Verblindung von Teer problematisch. Lediglich eine Studie, in der ein Nutzen von Hydrokortison bei fehlenden Effekten von Hamamelis gegenüber Plazebo gezeigt wurde, war qualitativ gut und verwertbar (siehe [89]).

### *Topische Glukokortikosteroide versus topische Glukokortikosteroide mit antibiotischem Zusatz*

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

- Betamethason-17-Valerat versus Betamethason-17-Valerat plus Fusidinsäure [130]
- Hydrokortison versus Hydrokortison plus Fusidinsäure [131]
- Betamethason-17-Valerat versus Betamethason-17-Valerat plus Gentamycin [132]

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

In einer aktuelleren randomisierten Doppelblindstudie wurde die Wirksamkeit einer Kombination von Tetrazyklin 3% und Triamcinolonacetonid 0.1% im Vergleich zu Triamcinolonacetonid 0.1% (beide Präparationen als Salbe) bei mittelschwerer bis schwerer Neurodermitis untersucht. Über eine zweiwöchige Initialphase wurden die Patienten in o.a. Behandlungsarme randomisiert und erreichten dann eine 6-wöchige Erhaltungsphase, in welcher in unterschiedlicher täglicher Häufigkeit ausschließlich Triamcinolonacetonid angewendet wurde [133]. Die Besserung des Hautzustandes war in beiden Studiengruppen gleich (SCORAD, SASSAD), erwartungsgemäß zeigte sich unter Tetrazyklin-Behandlung nach zwei Wochen eine signifikante Reduktion der Hautkolonisation mit *Staphylococcus aureus*<sup>3</sup>, allerdings war dieser Effekt nicht mit einer signifikanten klinischen Verbesserung assoziiert.

In einer prospektiven kontrollierten Studie wurden 83 Patienten mit milder bis moderater Neurodermitis in drei Gruppen randomisiert und entweder topisch mit Hydrocortison zweimal täglich oder Hydrocortison mit Mupirocin oder ausschließlich mit Vehikel über eine Woche behandelt und über 8 Wochen beobachtet [134]. Der mittlere Ekzemscore SCORAD war mit 30–32 Punkten pro Gruppe im Mittel relativ deutlich ausgeprägt, das mittlere Lebensalter betrug je nach Gruppe 13,3 bis 15 Monate. Nach acht Tagen Behandlung werteten die Autoren die Therapieerfolge in der Vehikel-Gruppe bei 36 %, in der Steroid-Gruppe bei 65 % und in der Gruppe, bei der eine kombinierte Therapie mit Mupirocin durchgeführt worden war, bei 74 % als positiv. Bei Betrachtung der Rohdaten fällt allerdings auf, dass es sich hier lediglich um mittlere Differenzen des Hautscores SCORAD um 2 Punkte bei der Vehikel-Gruppe und um jeweils 4 Punkte bei der Steroid-Gruppe und der Kombinations-Gruppe handelt. Insbesondere bilden die Ergebnisse nicht die Schlussfolgerung der Autoren ab, wonach die Kombination von Hydrocortison mit Mupirocin effektiv sei und häufig benötigt werde, um die mögliche Staphylokokkenbesiedlung zu bekämpfen.

---

<sup>3</sup> Im Folgenden *S. aureus*

### *Verschiedene Zubereitungen des gleichen topischen Glukokortikosteroids*

Die Galenik spielt bei topischer Anwendung generell eine große Rolle. Drei seit 2000 publizierte Arbeiten sind dieser Thematik zuzuordnen [135-137]: Pei et al. und Schnopp et al. untersuchten die Praktikabilität und Wirksamkeit von feuchten Umschlägen in Kombination mit topischen Glukokortikosteroiden und schlossen aus ihren Ergebnissen, dass die Kombination besonders effektiv ist. Cato et al. setzten dem topischen Glukokortikosteroid Triamcinolonacetonid einen Penetrationsverstärker (Laurocapram= 1-dodecylazacycloheptan-2-one) zu, der die Wirksamkeit des Glukokortikosteroids verstärkte.

Der Effekt von feuchten Umschlägen, bei denen das topische Glukokortikosteroid Prednicarbat eingesetzt wurde, wurde in einer jüngst publizierten Studie nochmals im Seitenvergleich bei 24 Patienten mit Neurodermitis untersucht. Auch hier zeigte sich, ähnlich wie in der Studie von Schnopp et al., ein zusätzlicher therapeutischer Effekt von fett-feuchten Umschlägen [138].

In einer retrospektiven Analyse der Mayo-Klinik in Rochester, Minnesota, USA, wurden 218 pädiatrische Patienten mit ausgedehnter Neurodermitis eingeschlossen. Alle Patienten waren stationär mit feuchten Umschlägen in Kombination mit topischen Glukokortikosteroiden behandelt worden [139]. Während der im Mittel relativ kurzen stationären Behandlungszeit von 3,6 Tagen zeigten alle Patienten eine deutliche Besserung (45 % aller Patienten zeigten eine Hautscore-Besserung zwischen 75 % und 100 %; 38 % zwischen 50 % und 75 % Besserung und 6 % zwischen 25 % und 50 % Besserung). Die Arbeit stützt frühere Studien zu feuchten Umschlägen in Kombination mit topischer Glukokortikosteroidtherapie, in denen beschrieben wurde, dass der Effekt von Steroiden durch dieses Verfahren intensiviert wird. Die Studie hat deutliche Limitationen durch 1. ihren retrospektiven Charakter, 2. die Tatsache, dass die Behandlung nicht standardisiert war und 3. keine Vergleichsgruppe untersucht wurde, die nicht mit feuchten Umschlägen zusammen mit topischen Glukokortikosteroiden behandelt worden war. Die Prozedur ist relativ aufwändig und realistischerweise nur unter Betreuung durchführbar:

Durch die feuchten Umschläge wird die Permeabilität gesteigert, weswegen hier nur schwach wirksame (z. B. Hydrokortison 1–2,5 %) oder mäßig stark wirksame (z. B. Triamcinolonacetonid 0,1 %) Steroide verwendet wurden. Die Glukokortikosteroide wurden zweimal täglich aufgetragen, zwischendurch wurden wirkstofffreie Cremes verwendet. Auf die eingecremte Haut wurden Verbandsstreifen gelegt, die in lauwarmes Wasser getränkt waren, darüber wurden trockene Baumwolltücher gelegt und darüber bei Bedarf eine Bettdecke. Die Verbände wurden 3–5 Stunden belassen und nach einer halbstündigen Pause neu angelegt; die Prozedur wurde ein bis zwei Tage durchgeführt. Die Frequenz wurde dann zugunsten einer längeren Nachtruhe der Patienten je nach Hautzustand reduziert.

In einer randomisierten doppelblinden Phase II Studie wurde Mometasonfuroat in einer Formulierung mit einem Wasseranteil von 33%, bei 20 Patienten mit milder bis mittelschwerer Neurodermitis eingesetzt [140]. Der Vergleich erfolgte intraindividuell zu der herkömmlichen Mometasonfuroatfettcreme. Die Wirksamkeit und Tolerabilität war für beide Präparate gleich. Bei Befragung der Patienten wurde die neue Formulierung bevorzugt.

Eine Übersichtsarbeit zu Phase II (offen) und Phase III (randomisiert, kontrolliert) Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit einer Clobetasolpropionat Emulsionsschaum-Präparation bei Erwachsenen und Jugendlichen ergab, dass diese Clobetasol-Formulierung für die Behandlung einer milden bis mittelschweren Neurodermitis bei Patienten >12 Jahre sicher und wirksam ist [141].

In einer offenen Studie wurde bei 32 Kindern im Alter von drei Monaten bis zwei Jahren die Sicherheit der Anwendung eines Fluocinolonacetonidöls 0.01% (raffiniertes Erdnussöl als Vehikel) zweimal täglich für vier Wochen untersucht [142]. Die Kinder litten an mittelschwerer bis schwerer Neurodermitis. Im Mittel wurde eine Körperoberfläche von 48% behandelt. Bei Besserung des Hautzustandes war vor allem keine Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Achse festzustellen.

### *Einmal tägliche versus zweimal tägliche Anwendung desselben topischen Glukokortikosteroids*

Drei RCT bis 2000 konnten verglichen werden [143-145]. In keiner der drei Studien erwies sich eine zweimal tägliche Anwendung als effektiver als eine einmal tägliche Anwendung des topischen Glukokortikosteroids. In der Studie von Bleehen wurde Fluticasonpropionat eingesetzt, in der Studie von Sudilovsky wurde Halcinonid und in der Studie von Koopmans wurde Hydrokortisonbutyrat eingesetzt. Lediglich in einer Studie ergab die ärztliche Einschätzung (abweichend von der Patienteneinschätzung), dass eine zweimalige Behandlung zu einem höherem therapeutischen Effekt führt.

Zur Frage der einmaligen versus zweimaligen Anwendung von Glukokortikosteroiden wurde eine systematische Auswertung von acht RCT (mit mittelpotenten oder potenten Glukokortikosteroiden) als HTA-Bericht publiziert [146], und später nochmals zusammengefasst [147]. In den acht RCT wurden vier Studien mit den neueren topischen Glukokortikosteroiden Fluticasonpropionat sowie drei RCT mit Mometasonfuorat durchgeführt.

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

### *Vorbeugung von Schüben*

In einer älteren Studie wurde erstmals eine intermittierende Glukokortikosteroidbehandlung zur Verhinderung von Rückfällen untersucht; die positiven Ergebnisse wurden jedoch aus methodischen Gründen kritisch beurteilt [89].

In zwei späteren Studien wurde gezeigt, dass bei Kindern und Erwachsenen tatsächlich das Risiko eines Rezidivs nach wirksamer Behandlung signifikant durch eine 16-wöchige intermittierende Behandlung mit dem stärker wirksamen topischen Glukokortikosteroid Fluticasonpropionat gesenkt werden kann [148, 149]. Fluticasonhaltige Creme schnitt in diesen Studien besser ab als eine entsprechende Salbe, wobei die Steroidkonzentration in der Creme deutlich höher war als in der Salbe [150].

Um den Effekt einer zweimal täglichen offenen Anwendung von Fluticasonpropionat 0.005% Salbe über vier Wochen während der Akutphase und einer anschließenden Plazebokontrollierten, randomisierten Erhaltungsphase von 16 Wochen mit einer zweimal wöchentlichen Anwendung näher zu untersuchen, wurden 90 Kinder (4-10 Jahre) mit moderater bis mittelschwerer, rezidivierender Neurodermitis eingeschlossen [151]. Dieses Schema einer intermittierenden Nachbehandlung führte im Vergleich zu Plazebo zu einer signifikanten Reduktion des Rezidiv-Risikos.

Diese Beobachtung wurde auch auf das moderat wirksame topische Glukokortikosteroid Methylprednisolonaceponat übertragen. Auch hier kam es später und seltener zu Ekzemrezidiven in der Gruppe der Patienten, bei denen das Glukokortikosteroid nach Abheilung zweimal pro Woche gegeben wurde [152].

Eine Übersicht zur Wirksamkeit und Verträglichkeit einer proaktiven Therapie mit topischen Glukokortikosteroiden ist einem Review einschließlich einer Metaanalyse von Schmitt et al. [153] zu entnehmen.

### **Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Sicherheitsprofil**

Häufigere unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei topischer Glukokortikosteroidanwendung sind:

1. Atrophie und Teleangiektasien
2. Hautinfektionen
3. Periorale Dermatitis oder steroidinduzierte Rosazea

4. Striae distensae
5. Kontaktallergie gegen Glukokortikosteroide

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

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

Säuglinge und Kleinkinder sind anfälliger in Bezug auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen.

Systemische Unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind sehr selten (Wachstumshemmung bei Kindern, Cushingsyndrom).

Durch eine von Luger et al. verfasste Leitlinie (2009) wurden ausgewählte topische Glukokortikosteroidpräparate in Bezug auf das Verhältnis von erwünschten Wirkungen zu unerwünschten Wirkungen (Hautatrophie, Suppression der Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse, allergenes Potential) in zwei Kategorien klassifiziert sowie ein „therapeutischer Index“ definiert [154].

### **Unerwünschte Arzneimittelwirkungen in kontrollierten Studien**

RCT stellen nicht die optimalen Studien dar, um unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu erfassen. Vier RCT an Gesunden zeigten eine Hautverdünnung nach sechs Wochen, die innerhalb von vier Wochen reversibel war [89].

Eine neuere offene Studie, die sich mit dem Thema der Sicherheitsaspekte bei der Anwendung von topischen Glukokortikosteroiden befasst, enthält die Schlussfolgerung, dass das stärker wirksame topische Glukokortikosteroid Fluticasonpropionat sicher in der Behandlung der schweren Neurodermitis bis zu vier Wochen bei Kindern ab dem dritten Lebensmonat ist [155].

Des Weiteren sind aufgrund der Datenlage folgende Schlussfolgerungen zu ziehen [89]:

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

### **Unerwünschte Arzneimittelwirkungen in retrospektiven und offenen Studien**

Immer wieder wird das Risiko einer perkutanen Absorption potenter topischer Glukokortikosteroide und ihrer Wirkung auf die Nebennierenrindenfunktion diskutiert. Die Anwendung von Clobetasolpropionat 0.05%, Betamethasonvalerat 0.1% oder Fluticasonpropionat 0.005% bei schwerer Neurodermitis im Erwachsenenalter ergab in einer niederländischen Untersuchung [156] zwar eine Inhibition der Kortisolproduktion innerhalb von 24h nach der ersten Anwendung (20-30g), die Kortisolspiegel unter Klasse 3 und unter Klasse 5 Steroiden (US-Klassifikation) normalisierten sich hier aber unter Fortsetzung der Anwendung, was möglicherweise auf eine im Verlauf verbesserte Hautbarrierefunktion zurückzuführen ist. Unter Anwendung von Clobetasolpropionat normalisierten sich die Kortisolspiegel dann, wenn weniger als 50g/Woche verwendet wurde. Die Autoren schlussfolgern daher, dass eine Kontrolle der Kortisolspiegel während und nach einer intensiven Behandlung mit topischen Glukokortikosteroiden nicht erforderlich ist. Eine Kontrolle sei dann zu überlegen, wenn >50g Clobetasolpropionat/Woche angewendet werde.

In einer weiteren Studie wurde der Frage nachgegangen, ob die Behandlung der atopischen Dermatitis mit topischen Glukokortikosteroiden zu einer Verminderung der Knochendichte bei Kindern

und Jugendlichen führe - verminderte Werte für die Knochendichte wurden bei einem erhöhten Anteil von ca. 30% der erwachsenen Patienten mit Neurodermitis zuvor beschrieben.

In der Studie wurden 60 Patienten im Alter zwischen 5 und 16 Jahren mit moderater bis schwerer Neurodermitis untersucht [157]. Die Vorbehandlungen der letzten 5 Jahre wurden systematisch erfasst. 5% (d. h. 3 Patienten) hatten eine erniedrigte Knochendichte, dieser Anteil lag im Bereich der erwarteten Werte bei Hautgesunden. Dagegen gab es einen nicht-signifikanten Trend zur Verminderung der Knochendichte bei vorangegangener Systemtherapie mit Glukokortikosteroiden und/oder mit Ciclosporin.

Von Autoren derselben Arbeitsgruppe stammt außerdem eine Zweijahres-Untersuchung zum Effekt von topischen Glukokortikosteroiden auf die Knochendichte bei Erwachsenen mit moderater bis schwerer Neurodermitis. Aus dieser Untersuchung lassen sich keine Hinweise ableiten, dass eine topische Glukokortikosteroidtherapie, angewandt auch auf größeren Flächen der Haut, zu einer entsprechenden unerwünschten Arzneimittelwirkung führt [158].

In einer offenen Studie wurde die Sicherheit der Anwendung einer Hydrocortisonbutyratcreme 0.1% bei Kindern (im Mittel 6,31 Jahre) mit mittelschwerer bis schwerer Neurodermitis untersucht [124]. Im Mittel waren bei Beginn der Intervention 40.5% der Körperoberfläche erkrankt. 8% der Probanden zeigten eine adrenale Suppression bei Ende der Evaluation an Tag 29, ohne assoziierte klinische Zeichen oder Symptome, so dass die Autoren Hydrocortisonbutyratcreme 0.1% als effektiv und sicher bei Kindern ab 3 Monaten mit flächenhafter Neurodermitis einstufen.

## **Zusammenfassende Beurteilung der Klinischen Studien**

- Topische Glukokortikosteroide zeigen gegenüber Plazebo einen deutlichen Therapieeffekt. Es gibt allerdings nur wenige gut kontrollierte Studien zur Wirksamkeit mit älteren topischen Glukokortikosteroiden versus Plazebo.
- Ein zusätzlicher therapeutischer Nutzen eines topischen Antibiotikums in Kombination mit einem topischen Glukokortikosteroid konnte nicht gezeigt werden. Klinisch deutlich sekundär infizierte Ekzemareale wurden allerdings nicht separat ausgewertet – hier ist ein klinischer Nutzen denkbar.
- Vehikel können den Effekt des topischen Glukokortikosteroids beeinflussen.
- Die Kombination mit feuchten Umschlägen kann die Wirkung von topischen Glukokortikosteroiden steigern. Hierbei sind allerdings keine unerwünschten Langzeit-Arzneimittelwirkungen überprüft worden.
- Es gibt keine Evidenz aus kontrollierten Studien, dass die Hautverdünnung ein Problem bei korrekter Anwendung darstellt. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass eine korrekte Anwendung bei ambulanter Anwendung von topischen Glukokortikosteroiden nicht immer zu gewährleisten ist, insbesondere da topische Glukokortikosteroide von einigen Patienten über den vom Arzt empfohlenen Zeitraum hinaus angewendet werden.
- Insgesamt wurden bislang keine deutlichen Unterschiede im Therapieeffekt bei einmaliger versus häufigerer, täglicher Anwendung von Glukokortikosteroiden identifiziert.
- Die Intervalltherapie mit stärkeren topischen Glukokortikosteroiden über einen Zeitraum von 3-4 Monaten kann wahrscheinlich das Risiko von Rezidiven senken. Studien zu Wirkungen und unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei Anwendung dieses Verfahrens über einen längeren Zeitraum stehen aus.
- Die aktuelle Empfehlung zur praktischen Umsetzung der Glukokortikosteroidtherapie lautet, diese Substanzen bis zur Abheilung der Läsionen konsequent ein- bis zweimal täglich anzuwenden und dann eine mehrmonatige (in der Regel dreimonatige)



intermittierende Nachbehandlung „proaktive Therapie“ anzuschließen. Grundlage sind die Ergebnisse mehrerer kontrollierter Studien, die mit Fluticasonpropionat und Methylprednisolonaceponat durchgeführt wurden.

### **Therapieempfehlung**

Der Einsatz von topischen Glukokortikosteroiden unter Berücksichtigung des Nutzen-/Nebenwirkungsprofils zur antiinflammatorischen Therapie wird empfohlen.

Die Behandlung mit topischen Glukokortikosteroiden wird in der Regel einmal täglich empfohlen, in Ausnahmefällen zweimal täglich. Außerdem wird eine Behandlung bis zur Abheilung der einzelnen Läsionen empfohlen.

Eine dauerhafte tägliche Behandlung wird nicht empfohlen.

Topische Glukokortikosteroide müssen hinsichtlich ihrer Wirkstärke gemäß dem lokalen Schweregrad, der Lokalisation und dem Patientenalter eingesetzt werden. Eine Steigerung der Wirkstärke bei unzureichender Wirkung wird empfohlen.

Problembereiche für die Behandlung mit topischen Glukokortikosteroiden sind das Gesicht, der Hals, die intertriginösen Areale und das Skrotum, bei Säuglingen und Kleinkindern darüber hinaus aufgrund der erhöhten Resorption auch das Capillitium. Die erhöhte Resorptionsgefahr unter okklusiven Verhältnissen (z.B. Windelbereich) sollte bedacht werden.

Es wird empfohlen, topische Glukokortikosteroide in diesen Arealen nicht länger als auf wenige Tage befristet einzusetzen.

Die individuelle Abklärung bei fehlendem Ansprechen der Neurodermitis auf topische Glukokortikosteroide wird empfohlen (verminderte Adhärenz, z.B. bei „Kortisonangst“, ungeeignetes Vehikel, Allergie gegen Glukokortikosteroide, fortbestehende Triggerung der Neurodermitis durch Schubfaktoren).

Eine zeitlich begrenzte Intervalltherapie mit geeigneten topischen Glukokortikosteroiden (z.B. Fluticasonpropionat, Methylprednisolonaceponat) über die Phase der Abheilung hinaus wird empfohlen.

Im Anschluss an die Akuttherapie kann eine proaktive mehrmonatige (in der Regel zunächst dreimonatige) intermittierende Nachbehandlung ein- bis zweimal pro Woche an zuvor erkrankten Arealen empfohlen werden.

Insbesondere Säuglinge und Kleinkinder sind anfälliger in Bezug auf unerwünschte Wirkungen. Eine längere Anwendung potenterer Glukokortikosteroide (Klasse III) wird bei Säuglingen und Kleinkindern in der Regel nicht empfohlen. Die längerfristige Anwendung von Glukokortikosteroiden Klasse IV (Ausnahme: Hände, Füße) wird in allen Altersstufen nicht empfohlen.

### **3.3 Topische Calcineurinantagonisten**

Topische Calcineurinantagonisten sind seit 2002 zur Therapie der Neurodermitis verfügbar. Ihr Wirkprinzip beruht auf einer reversiblen Hemmung intrazellulärer calcineurinabhängiger Signalwege, was letztlich zu einer Herunterregulation von Mechanismen führt, die insbesondere für hautinfiltrierende T-Lymphozyten von Bedeutung sind.

Die Therapie stellt somit, ähnlich wie die Behandlung mit topischen Glukokortikosteroiden eine symptomatische antientzündliche Therapie dar, wobei das Spektrum unerwünschter Arzneimittelwirkungen der beiden Substanzgruppen unterschiedlich ist. Zwei Vorteile im Sicherheitsprofil von topischen Calcineurininhibitoren bestehen darin, dass sie die Aktivitäten von

Bindegewebszellen (Fibroblasten) nicht herunterregulieren und es auch nach längerer Anwendung nicht zu einer Atrophie (Hautverdünnung) kommt. Auch führen längere Anwendungen von topischen Calcineurininhibitoren nicht zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen im Bereich des Gesichts, die für die längere Anwendung von topischen Glukokortikosteroiden charakteristisch sind (steroidinduzierte Rosacea, periorale Dermatitis). In einer Übersichtsarbeit einer europäischen Autorengruppe sind die aktuellen Empfehlungen in der Behandlung mit Pimecrolimus zusammengefasst worden [159].

### *Kontrollierte klinische Studien zur Wirksamkeit von Pimecrolimus*

Pimecrolimus wurde - wie Tacrolimus - in einer Reihe von groß angelegten klinischen Studien hinsichtlich der Wirksamkeit und unerwünschter Arzneimittelwirkungen vor der Zulassung untersucht. Bemerkenswerterweise nahmen hier an den frühen Studien auch Säuglinge und Kleinkinder unter zwei Jahren teil, für die zurzeit jedoch noch keine offizielle Zulassung zur Behandlung der Neurodermitis vorliegt. Insgesamt nahmen über 2000 Patienten an klinischen Studien zu Pimecrolimus teil (Übersichten in Eichenfield et al., Gupta et al., Graham-Brown et al. [160-162]).

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

### *Pimecrolimus versus Plazebo: RCT mit erwachsenen Patienten*

Van Leent et al. [163] untersuchten 34 erwachsene Patienten mit moderatem Ekzem doppel-blind, Plazebo-kontrolliert im Rechts-Links-Vergleich. Topisches 1 % Pimecrolimus wurde zweimal täglich von 16 Patienten, bzw. einmal täglich von 18 Patienten aufgetragen. Der Effekt wurde mit Pflegecreme, welche auf Läsionen korrespondierender Stellen auf der anderen Seite verwendet wurde, verglichen. Nach 21 Tagen zeigten 72 % der Patienten, die Pimecrolimus zweimal täglich aufgetragen hatten, eine Besserung des klinischen Hautscores, während der gleiche Effekt nur bei 38 % der Patienten, die Pimecrolimus einmal täglich verwendeten, beobachtet wurde. 10 % bzw. 6 % Besserung wurden unter Pflegecreme (nach zweimal bzw. einmal täglicher Anwendung) beobachtet.

Luger et al. [164] untersuchten 260 erwachsene Patienten mit mäßig bis schwer ausgeprägter Neurodermitis. Allerdings wurden hier neben der mittlerweile zugelassenen Konzentration von 1 % (n = 45 untersuchte Patienten) drei weitere Konzentrationen von Pimecrolimus in einer Cremegrundlage parallel verglichen: 0,05 % (n = 42 Patienten), 0,2 % (n = 46 Patienten), 0,6 % (n = 42 Patienten). Plazebocreme erhielten 43 Patienten. Auch wurde in einem weiteren Studienarm vergleichend 0,1 % Betamethason-17-valeratcreme (n = 42 Patienten) zweimal täglich auf befallenen Areale über drei Wochen angewandt (s. u.). Pimecrolimus 1 % erwies sich mit einer mehr als 50 %igen Besserung des Ekzemscores bei Neurodermitis bei 53,1 % der Patienten gegenüber Plazebo (16,3 % der Patienten) als deutlich überlegen.

Meurer et al. untersuchten in einer Studie 192 erwachsene Patienten mit Neurodermitis und führten auf Basis der hier erhobenen Daten auch eine Subgruppenanalyse von Patienten mit schwerer Neurodermitis durch [165, 166]. Hier wurde Pimecrolimus zweimal täglich versus Vehikel bei ersten Zeichen eines Schubes angewandt. Akute Schübe durften mit mittelstarkem Steroid (Prednicarbat) behandelt werden. Primärer Messparameter war in diesen Studien der Vergleich von Tagen, an denen das topische Steroid zusätzlich angewandt wurde. In beiden Studien war der Anteil von „Steroidanwendungs-Tagen“ signifikant niedriger, wenn bei ersten Zeichen einer Hautverschlechterung Pimecrolimus (statt Vehikel) angewendet wurde. Außerdem erfuhren mehr Patienten in der Pimecrolimusgruppe keinen Schub während der Behandlung (44,8 % versus 18,8 %), und der Ekzemscore EASI reduzierte sich stärker in der Pimecrolimusgruppe (48,3 % versus 15,9 %,  $p < 0,001$ ). Weiterhin wurde eine stärkere Verbesserung der Lebensqualität in der Pimecrolimusgruppe mittels standardisiertem Befragungsinstruments erfasst.

Kaufmann et al. [167] beschreiben in einer prospektiven randomisierten Studie über 7 Tage einen signifikanten Effekt von Pimecrolimus im Vergleich zu Plazebo in Bezug auf den Juckreiz, wobei hier 100 vs. 98 Patienten untersucht wurden. Der Effekt auf den Juckreiz war bereits nach 48 Std.

statistisch signifikant unterschiedlich bei einer Verbesserung von 56% im Juckreizscore unter Pimecrolimus vs. 34% bei Vehikel-behandelten Patienten.

Die Zulassungsstudien zu Calcineurininhibitoren wurden mit einem klassischen prospektiven Placebo-kontrollierten Design durchgeführt, das nicht immer dem Vorgehen in der klinischen Situation entspricht. In einer europäischen Multicenterstudie aus dem Jahr 2008 mit über 500 Patienten wurde daher untersucht, ob der Einsatz von topischem Pimecrolimus bei ersten Anzeichen eines Rezidivs (leichtes Erythem, Brennen oder Juckreiz der Haut) die Zahl der rezidivfreien Tage erhöhen kann [168], bis ein potenteres topisches Glukokortikosteroid eingesetzt werden muss. Dieses war beim Vergleich von Pimecrolimus zur Vehikelkontrolle der Fall, wobei es in dieser Studie auch beim Einsatz der Vehikelkontrolle zu einem medianen rezidivfreien Intervall von 139 Tagen (im Vergleich zur Pimecrolimusgruppe von 152 Tagen) bis zum steroidpflichtigen Rezidiv gekommen war. Auch machten Patienten in der Pimecrolimusgruppe 30 % weniger ungeplante Arztbesuche. Aus der Studie ist zu folgern, dass Patienten mit einer milden bis moderaten Neurodermitis, die keine aktiven Läsionen aufweisen, bei ersten Zeichen der Entzündung Pimecrolimus anwenden können, um die Zahl von steroidpflichtigen Schüben und Arztbesuchen zu reduzieren. Die Studie hat ein interessantes Design, leider sind die Effekte von Pimecrolimus im Vergleich zur Vehikelkontrolle nicht sehr deutlich.

Eine aktuellere Studie, die auf hautphysiologische Parameter fokussierte, bestätigt die therapeutische Wirksamkeit von Pimecrolimus bei mittelschwerer bis moderater Neurodermitis [169]. In einer doppelblinden, intraindividuell Vehikel-kontrollierten Studie wurden erwachsene Patienten für drei Wochen zweimal täglich mit Pimecrolimus 1% Creme im Bereich des einen Unterarms und mit Vehikel am anderen Unterarm behandelt. Es ließ sich eine rasche Besserung der klinischen Symptome unter Pimecrolimus und eine signifikante Verminderung der Mikrozirkulation beobachten. Ebenso nahm die Hydratation der Haut kontinuierlich zu. Hier ergaben sich für jeden definierten Parameter signifikante Unterschiede im Vergleich zur Vehikelkontrolle.

In einer prospektiven randomisierten kontrollierten Studie mit Pimecrolimus wurde erstmals an einer großen Zahl jugendlicher und erwachsener Patienten mit einer Gesichts- und Halsdermatitis, bei der bereits eine Glukokortikosteroidabhängigkeit oder -intoleranz bestand, die Effektivität von Pimecrolimus Placebo-kontrolliert getestet [170]. Die Studie zielt auf ein Kollektiv von Patienten, bei denen der Einsatz von topischen Calcineurininhibitoren anstelle von topischen Kortikosteroiden besonders indiziert ist. Im Vergleich zur Vehikelkontrolle wurde bei diesem Kollektiv eine therapeutische Wirksamkeit gezeigt. Eine zu Beginn der Therapie sichtbare Hautatrophie bildete sich im Beobachtungszeitraum deutlich zurück, während sich sichtbare Teleangiektasien (erwartungsgemäß) nicht mehr deutlich unter der Therapie veränderten. Die Studie zeigt, dass Pimecrolimus bei diesem „problematischen“ Kollektiv wirksam ist.

Da insbesondere bei erwachsenen Patienten mit atopischer Diathese ein atopisches Handekzem häufig von klinischer Relevanz ist, wurde in einem achtwöchigen RCT die Wirksamkeit einer zweimal täglichen Anwendung von Pimecrolimus 1% Creme im Sinne einer Erhaltungstherapie bei 40 Erwachsenen mit atopischem Handekzem mit der eines Vehikels verglichen [171]. Zuvor waren die Probanden 1-3 Wochen mit Mometasonfuroat 0.1% vorbehandelt worden. Hierbei hatte die Anwendung von Pimecrolimus im Vergleich keinen statistisch signifikanten therapeutischen Nutzen.

Ebenfalls auf den Effekt von Pimecrolimus im Rahmen einer dreiwöchigen Erhaltungstherapie zielte ein RCT, in welchem Patienten zuvor in der akuten Krankheitsphase eine topische Behandlung mit Betamethason-17 $\beta$ -valerat erhalten hatten [172]. Hierbei war Pimecrolimus der Vehikelkontrolle statistisch signifikant überlegen.

### *Pimecrolimus versus Placebo: RCT mit Kindern*

Eichenfield et al. [173] behandelten 403 Kinder und Jugendlichen im Alter von einem bis 17 Jahren mit milder bis mäßig ausgeprägter Neurodermitis zweimal täglich mit 1 % Pimecrolimus bzw. mit Vehikel über sechs Wochen. Es zeigte sich in der Pimecrolimusgruppe eine signifikante Verbesserung gegenüber Placebo bei allen erfassten Parametern zu allen Untersuchungszeitpunkten. In einer Untergruppe des Studienkollektivs wurde die Lebensqualität der Eltern (QoL) mit einem strukturierten Fragebogen erfasst [174]. Hier zeigte sich eine signifikante Überlegenheit von Pimecrolimus

gegenüber Vehikel in der Verbesserung der QoL zwischen der Baseline-Untersuchung und nach sechs Wochen bzw. nach sechs Monaten.

Wahn et al. [175] untersuchten 713 pädiatrische, jugendliche Patienten im Alter von 2 bis 17 Jahren mit milder Neurodermitis. Hier wurde Pimecrolimus oder Vehikel zweimal beim ersten Zeichen des Juckreizes angewandt. Als kurze Intervention war die Anwendung mit mittelstarkem topischen Steroid bei akutem Schub erlaubt. Die Dauer der Intervention betrug ein Jahr. Die Zahl der erfassten Schübe war in der Pimecrolimusgruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe.

Ho et al. [176] behandelten 186 Patienten (im mittleren Alter von 13 Monate) mit mittelschwerer Neurodermitis über sechs Wochen mit 1 % Pimecrolimus oder Vehikel. Hier kam es bei 54,5 % versus 23,8 % zur kompletten oder fast kompletten Abheilung nach Pimecrolimus versus Vehikel ( $p < 0,001$ ) und weniger Patienten litten unter Juckreiz (72,4 % versus 33,3 %,  $p < 0,001$ ). Fast die Hälfte der Patienten in der Vehikelgruppe beendete den Versuch vorzeitig, während in der Pimecrolimusgruppe nur 11 % der Patienten den Versuch abbrachen.

In einer Studie von Kapp et al. [177] wurden 251 Säuglinge und Kleinkinder (Alter: 3-23 Monate) bei Bedarf über ein Jahr behandelt. Pflegecremes und der zeitlich begrenzte Einsatz von topischen Glukokortikosteroiden im Schub waren erlaubt. Der Anteil der Patienten ohne Schübe war nach sechs Monaten mit 70 % (Pimecrolimusgruppe) gegenüber 33 % (Plazebogruppe) signifikant höher. Auch zeigte ein signifikant höherer Anteil von Kindern, die Pimecrolimus anwandten, nach einem halben Jahr einen Ekzemscore IGA  $< 1$ , d.h. eine fast komplette Abheilung. Im Vergleich zur Vehikelgruppe wurden weniger Glukokortikosteroide angewendet (52,9 % versus 37,0 %,  $p < 0,03$ ).

In einer multizentrischen, doppelblinden vehikelkontrollierten Studie mit 200 Kindern (2-11 Jahre) wurde die Wirksamkeit von Pimecrolimus 1% Creme bei Fällen von milder bis mittelschwerer Neurodermitis im Gesichtsbereich untersucht [178], in denen eine Abhängigkeit von, oder Intoleranz gegenüber Glukokortikosteroiden vorlag. Nach Anwendung von Pimecrolimus heilten die Ekzeme fast doppelt so schnell ab (medianer Zeitraum Pimecrolimus vs Vehikel: 22 vs 43 Tage) und die Behandlung wurde insgesamt gut toleriert.

Um die Wirksamkeit von Pimecrolimus bei hinsichtlich einer topischen Glukokortikosteroidbehandlung als Non-Responder definierten Patienten näher zu untersuchen, schlossen Leung et al. [179] 73 Patienten (2-49 Jahre) in eine randomisierte, doppelblinde, vehikelkontrollierte Untersuchung ein. Zusätzlich wurde hier auch die Kolonisation mit *S. aureus* erfasst. Eine Zunahme der Hautkolonisation mit *S. aureus* korrelierte mit einer klinischen Verschlechterung der Neurodermitis. Insbesondere bei einer Head-Neck-Beteiligung deuten die Ergebnisse darüber hinaus auf eine klinische Verbesserung durch Anwendung von Pimecrolimus hin.

Die Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung von Pimecrolimus mit dem Ziel der Schubprävention wurde von Sigurgeirsson et al. [180] untersucht. In diesem 26-wöchigen RCT wurden Kinder (2-17 Jahre) nach Abklingen der akuten Symptome zweimal täglich behandelt, sobald erste Zeichen erneuter Krankheitsaktivität manifest waren. Kam es unter Behandlung dennoch zu einer Progredienz, wurden moderat wirksame topische Glukokortikosteroide eingesetzt. In der Pimecrolimusgruppe wurden signifikant mehr „glukokortikosteroidfreie“ Tage im Vergleich zur Vehikelkontrolle erreicht und es traten nur halb so häufig Schübe auf, die eine Glukokortikosteroidbehandlung erforderlich machten.

Zur Überprüfung des zu empfehlenden Therapieregimes der Anwendung von Pimecrolimus zur Schub-Prävention bei Kindern (2-17 Jahre) wurde eine einmal tägliche mit einer zweimal täglichen Anwendung verglichen [181]. Hierbei schloss sich an eine offene Studienphase, in welcher zunächst zweimal täglich bis zu 6 Wochen und bis zum Abklingen der akuten Symptome behandelt wurde, eine doppelblinde, Plazebo-kontrollierte Studienphase über 16 Wochen an. Es wurde entweder einmal oder zweimal täglich und während Phasen der völligen Abheilung nicht mehr mit Pimecrolimus behandelt. Insgesamt sprechen die Ergebnisse dafür, während akuter Krankheitsphasen zweimal täglich mit Pimecrolimus 1% Creme und im Anschluss einmal täglich zu behandeln, um über einen Zeitraum von 16 Wochen das Risiko für Krankheitsschübe signifikant zu vermindern.

### *Pimecrolimus versus topische Glukokortikosteroide mit Erwachsenen*

Luger et al. (2001) [164] untersuchten vergleichend Pimecrolimus und Betamethason-17-valeratcreme (0,1 %, n = 46 versus n = 42 Patienten), die zweimal täglich auf betroffene Areale über drei Wochen angewandt wurde. Hierbei erwies sich Betamethason-17-valerat mit einer mehr als 50-prozentigen Besserung des Ekzemscores bei Neurodermitis bei 88,1 % der Patienten gegenüber Pimecrolimus (53,3 % der Patienten) und Plazebo (16,3 % der Patienten) als überlegen.

Luger et al. [182] untersuchten in einer Multicenterstudie 658 Erwachsene mit Neurodermitis über ein Jahr. Diese verwendeten entweder Glukokortikosteroide (Triamcinolonacetonid an Stamm und Extremitäten oder Hydrokortisonazetat im Gesicht, Nacken und an intertriginösen Arealen) oder Pimecrolimus. Primäre Messungen bezogen sich auf die Verträglichkeit und unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Die Wirksamkeit war während der Behandlungszeit in der Steroidgruppe höher als in der Pimecrolimusgruppe. Dabei war der Anteil der Patienten in der Pimecrolimus versus Steroidgruppe mit einem Ekzem (IGA Score > 2) nach sechs Monaten mit 54,1 % versus 82,5 % und nach 12 Monaten mit 52,3 % versus 81,9 % jeweils signifikant unterschiedlich ( $p < 0,001$ ).

Vergleichende Studien zu Pimecrolimus versus schwachen Glukokortikosteroiden (Hydrokortisonazetat, Prednisolon) bzw. zu Pimecrolimus versus Glukokortikosteroide bei Kindern liegen nicht vor. Die Daten zu Hydrokortisonazetat können aus der Studie von Luger et al. [182] nicht extrapoliert werden, da hier am Stamm und an den Extremitäten gleichzeitig mit Triamcinolonacetonid behandelt wurde.

Die epidermale Barriere spielt eine entscheidende Rolle im Verlauf chronischer Ekzemkrankheiten – auch im Hinblick auf mögliche Sensibilisierungen gegenüber Allergenen. Um den Einfluss von topischen Therapeutika auf die epidermale Barriere gezielt zu testen, wurden in einer randomisierten Studie 15 Patienten mit Neurodermitis mit Pimecrolimus oder Betamethason 0,1% zweimal täglich über den Zeitraum von 3 Wochen im Halbseitenvergleich behandelt [183]. Die Hydratation des Stratum corneums und der transepidermale Wasserverlust verbesserte sich in beiden Gruppen. Auch die Penetration eines Farbstoffs als Marker für eine „Outside/Inside“-Barrierestörung war nach Behandlung mit beiden Medikamenten reduziert, was auf eine Besserung des Barrieredefekts schließen lässt. Die elektronenmikroskopische Untersuchung der Barrierestrukturen der Haut zeigte allerdings einen Unterschied in dem Sinne, dass sich die epidermale Barriere morphologisch unter Behandlung mit Pimecrolimus deutlicher besserte als nach Behandlung mit Betamethason. Darüber hinaus führte Betamethason im Gegensatz zu Pimecrolimus zu einer deutlichen epidermalen Verdünnung der Haut.

Eine weitere Studie verglich das atrophogene Risiko einer achtwöchigen Anwendung von Hydrocortison 1% mit Pimecrolimus 1% im Bereich der Vorhaut bei Patienten mit Neurodermitis [184]. Hierbei war der Untersucher verblindet und die Anwendung erfolgte im individuellen rechts-links Vergleich zweimal täglich über vier Wochen. Es erfolgten Messungen der Hautdicke mittels optischer Kohärenztomographie und Hochfrequenz-Sonographie sowie die Dokumentation von Hautatrophie und Teleangiectasien mittels kontaktdermatoskopischer Fotografie. Nach zwei Wochen führte die Anwendung von Hydrocortison, nicht aber von Pimecrolimus zu einer signifikanten Verdünnung der Epidermis, wobei es vier Wochen nach Beendigung der Behandlungen wieder zu einer Normalisierung kam. Den Autoren zufolge sollte daher in Glukokortikosteroid-sensiblen Hautarealen die Anwendung von Pimecrolimus bevorzugt werden.

Aufgrund der Frage, ob eine topische Behandlung die antimikrobielle Abwehr in der Haut beeinflusst, wurde der Effekt einer topischen Anwendung von Betamethasonvalerat, Triamcinolonacetonid und Pimecrolimus über drei Wochen näher untersucht [185]. Während die Anwendung von Betamethasonvalerat und Triamcinolonacetonid zu einer signifikanten Reduktion der Expression antimikrobieller Peptide führte, war dieser Effekt unter Pimecrolimus weniger ausgeprägt. Die Autoren vermuten, dass diese Beobachtung erklären könnte, warum eine längerdauernde Behandlung mit topischen Glukokortikosteroiden manchmal zu einer bakteriellen Superinfektion führt.

Aus derselben Arbeitsgruppe stammt eine kontrollierte, randomisierte, doppelblinde Rechts-Links-Vergleichsstudie, in welcher der Effekt von Pimecrolimus Creme mit dem von Triamcinolonacetonid

Creme auf die Hautbarriere im Bereich der Ellebeugen untersucht wurde [186]. Der Hautzustand im Bereich der Testareale zeigte unter Triamcinolonacetonid eine signifikant stärkere Verbesserung als unter Pimecrolimus, während sich die Hydratation des Stratum corneums etwas stärker unter Pimecrolimus verbesserte. Pimecrolimus führte hier auch vergleichsweise zu einer stärkeren Rekonstitution der epidermalen Hautbarriere (gemessen mittels Transmissionselektronenmikroskopie).

### *Pimecrolimus versus Tacrolimus*

Hier liegt eine Studie von Kempers et al. [187] vor, die primär die lokalen unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Pimecrolimus 1 % mit denen von Tacrolimus 0,03 % verglich. Sie wird daher unten dargestellt. Die Wirksamkeit (sekundärer Parameter) war am Ende der Intervention (nach 43 Tagen) statistisch nicht signifikant unterschiedlich.

Um zu untersuchen, ob eine Vorbehandlung mit Glukokortikosteroiden den therapeutischen Effekt einer Anwendung von Tacrolimus versus Pimecrolimus verändert, wurden Patienten mit Neurodermitis, die zuvor Glukokortikosteroide angewendet hatten, in eine Tacrolimus- (n=171) oder eine Pimecrolimus- (n=176) Behandlungsgruppe randomisiert [188]. Hierbei war die Wirksamkeit von Tacrolimus Salbe signifikant höher, während die Häufigkeit von unerwünschten Arzneimittelwirkungen beider Wirkstoffe vergleichbar war.

## **Kontrollierte klinische Studien zur Wirksamkeit von Tacrolimus**

Tacrolimus wurde – wie Pimecrolimus – in großen klinischen Studien hinsichtlich der Wirksamkeit und unerwünschten Arzneimittelwirkungen vor der Zulassung untersucht. Dabei nahmen auch hier an den frühen Studien Säuglinge und Kleinkinder unter zwei Jahren teil, für die zurzeit noch keine offizielle Zulassung zur Behandlung der Neurodermitis vorliegt (Übersichten bei Eichenfield et al., Gupta et al., Graham-Brown et al. [160-162]).

### *Tacrolimus versus Plazebo*

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

### *Tacrolimus versus Plazebo : RCT mit erwachsenen Patienten*

Ein RCT mit Erwachsenen (n=215) wurde von Ruzicka et al. [189] publiziert. In der Studie wurde neben der mittlerweile zugelassenen Konzentration von 0,03 % und 0,1 % noch eine Konzentration von 0,3 % gegen Vehikel über einen Behandlungszeitraum von drei Wochen getestet. Alle Konzentrationen erwiesen sich gegenüber Vehikel als wirksam, die Konzentrationen untereinander führten zu keinen statistisch signifikanten Unterschieden.

In einer US-amerikanischen Studie [190] wurden 632 Erwachsene mit 0,03 % Tacrolimus (n = 211) versus 0,1 % Tacrolimus (n = 209) versus Vehikel (n = 212) zweimal täglich über zwölf Wochen behandelt. Es zeigte sich ein signifikant besseres Ansprechen von Tacrolimus im Vergleich zu Vehikel ( $p < 0,001$ ), was mit verschiedenen Scores erfasst wurde. Es zeigte sich eine bessere Wirkung von 0,1 % Tacrolimus im Vergleich zu 0,03 %. Daten zur Sicherheit und zu den unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurden separat publiziert (s.u.) [191].

Eine Untergruppe aus der Studie von Hanifin et al. [190] wurde hinsichtlich möglicher Veränderungen der Lebensqualität untersucht; die Ergebnisse wurden wiederum separat publiziert [192]. Die Behandlung mit Tacrolimussalbe war hier mit signifikant höheren Verbesserungen der Lebensqualität assoziiert als die mit Vehikel.

In einer kleineren Studie mit insgesamt 14 Patienten wurden gezielt lichenifizierte Areale behandelt [193]. Auch wenn die Lichenifikation während des kurzen Behandlungszeitraums nicht zurückging, erwies sich Tacrolimus gegenüber Vehikel bei diesen chronischen Läsionen als therapeutisch im Hinblick auf die Juckreizlinderung wirksam.

### *Tacrolimus versus Plazebo: RCT mit Kindern*

Ein RCT mit Kindern (n = 180) wurde von Boguniewicz et al. [194] publiziert. In der Studie wurde neben der mittlerweile zugelassenen Konzentration von 0,03 % und 0,1 % noch eine Konzentration von 0,3 % gegen Vehikel über einen Behandlungszeitraum von drei Wochen getestet. Alle Konzentrationen erwiesen sich gegenüber Vehikel als wirksam, die Konzentrationen untereinander führten zu keinen statistisch signifikanten Unterschieden.

In einer US-amerikanischen Studie wurden 352 Kinder von 2-15 Jahren mit mäßiger bis schwerer Neurodermitis mit 0,03 % Tacrolimus (n = 117) versus 0,1 % Tacrolimus (n = 118) versus Vehikel über zwölf Wochen behandelt [195]. Es zeigte sich ein signifikant besseres Ansprechen von Tacrolimus im Vergleich zu Vehikel (p < 0,001). 0,1 % Tacrolimus erwies sich im Vergleich zu 0,03 % Tacrolimus als wirksamer. Die separat publizierten Daten zur Lebensqualität erbrachten Hinweise zur Verbesserung der Lebensqualität durch Tacrolimus in allen Altersgruppen [192].

Schachner et al. [196] beschreiben anhand von 317 Patienten im Alter von 2-15 Jahren im Rahmen einer sechswöchigen randomisierten, Plazebo-kontrollierten Doppelblindstudie eine signifikant höhere Verbesserung des Hautzustandes nach Tacrolimus im Vergleich zu Plazebo und folgern, dass eine Monotherapie mit Tacrolimus 0,03% effektiv in der Behandlung von pädiatrischen Patienten mit milder bis moderater Neurodermitis ist.

In einer weiteren Studie untersuchten Rigopoulos et al. [197] 60 Patienten im Alter von 6 bis 21 Jahren mit einer Pityriasis alba, die eng mit der Neurodermitis assoziiert ist. Sie verglichen hier die Behandlung von 0,1 %igen Tacrolimus in Kombination mit einem Lichtschutzmittel gegenüber Plazebo und dem Lichtschutzmittel. Nach neunwöchiger Behandlung ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf die Hypopigmentierung, den Juckreiz und die Schuppung, wobei sich Tacrolimus als therapeutisch wirksam erwies.

Paller et al. [198] behandelten in einer randomisierten zweiphasigen Studie Kinder (2-15 Jahre) mit mittelschwerer bis schwerer Neurodermitis zunächst im Sinne einer Akuttherapie vier Tage lang zweimal täglich mit Alcometasone 0,05% Salbe oder Tacrolimus 0,03% Salbe. Im Anschluss folgte eine 16-wöchige offene Therapiephase mit zweimal täglicher Behandlung mit Tacrolimus 0,03% Salbe. Patienten, die einen stabilen Hautzustand zeigten, wurden dann in eine 40-wöchige doppelblinde Studienphase randomisiert, in welcher Tacrolimus 0,03% Salbe versus Vehikel einmal täglich und dreimal wöchentlich angewendet wurde. 152 Kinder durchliefen die erste Studienphase. Nach Stabilisierung des Hautzustandes zeigte die Langzeit- und intermittierende Anwendung von Tacrolimus 0,03% Salbe nach obigem Schema in den zuvor akut betroffenen Hautarealen einen signifikanten Therapieerfolg im Vergleich zum Vehikel mit mehr symptomfreien Tagen, einem längeren Intervall bis zum Auftreten eines erneuten Schubes und weniger langdauernden Schüben, wobei das Sicherheitsprofil dieses Therapieschemas ähnlich dem des Vehikels war.

Um ebenfalls den Effekt einer intermittierenden Therapie mit Tacrolimus 0,03% Salbe bei Kindern (n=267) zu untersuchen, wurde einer offenen Studienphase mit zweimal täglicher Anwendung über 6 Wochen eine randomisierte (Tacrolimus vs Vehikel) 12-monatige Studienphase mit zweimal wöchentlicher Anwendung angeschlossen [199]. Die Schubhäufigkeit war unter diesem sogenannten „proaktiven“ Behandlungsschema signifikant vermindert und auch das schubfreie Intervall war im Sinne einer Schubprävention signifikant verlängert.

Die Daten der vorhergehenden Studien zur proaktiven Therapie mit Tacrolimus [199, 200] wurden für mittelschwer bis schwer erkrankte Erwachsene (n=183) und Kinder (n=166) analysiert [201]. Hierbei konnte bestätigt werden, dass eine zweimal wöchentliche Behandlung mit Tacrolimus Salbe wirksam war, um das Intervall bis zum erneuten Auftreten eines Schubes signifikant zu verlängern und die Schubhäufigkeit zu vermindern. Im Vergleich zum Vehikel traten im 12-monatigen Studienzeitraum außerdem bei dreimal sovielen Probanden gar keine Schübe auf.

### *Tacrolimus versus Glukokortikosteroide: RCT mit Erwachsenen*

In einer Studie von Reitamo et al. [202] wurden 570 erwachsene Patienten mit mäßig bis schwer ausgeprägter Neurodermitis mit 0,03 % Tacrolimus (n = 293) versus 0,1 % Tacrolimus (n = 292) versus 0,1 % Hydrokortisonbutyrat (n = 186) zweimal täglich über drei Wochen behandelt. Es gab

hinsichtlich der Wirkung keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen 0,1 % Tacrolimus und dem mittelstarken topischen Steroid Hydrokortisonbutyrat. Die Verbesserung des Hautscores „modifizierter Eczema Area and Severity Index“ (mEASI) war bei 0,03% Tacrolimus allerdings signifikant geringer als bei 0,1 % Tacrolimus ( $p < 0,001$ ) oder Hydrokortisonbutyrat ( $p=0,002$ ).

Reitamo et al. [203] verglichen in einer randomisierten doppel-blinden Studie 0,1 % Tacrolimus bei 487 Patienten mit der Wirkung von 0,1 % Hydrokortisonbutyrat bei 485 Patienten bzw. 1 % Hydrokortisonacetat im Bereich des Gesichts und Nackens. Die Responserate wurde als 60%ige Verbesserung eines modifizierten Hautscores definiert. Sie wurde bei 73% in der Tacrolimusgruppe und 52% in der Steroidgruppe erreicht, das Ergebnis war signifikant unterschiedlich.

Daten der o.a. Studie von Reitamo et al. aus dem Jahr 2005 wurden außerdem unter dem Aspekt des gesundheitsbezogenen Nutzens und der Lebensqualität ausgewertet [204]. Die Anwendung von Tacrolimus 0,1% Salbe ging im Vergleich zur topischen Standardtherapie mit einer klinisch signifikanten, zunehmenden Verbesserung der Lebensqualität einher, welche über einen Zeitraum von 6 Monaten anhielt.

In einer weiteren Studie wurden 975 erwachsene Patienten mit 0,1 % Tacrolimus versus 0,1 % Hydrokortisonbutyrat am Stamm und Extremitäten bzw. Hydrokortisonacetat im Gesicht und am Hals behandelt. Tacrolimus erwies sich hier in einigen Items als wirksamer als die beiden verwendeten topischen Glukokortikosteroide [205].

Um den Effekt von Tacrolimus 0,1% Salbe im Vergleich zu Fluticason 0,005% bei Erwachsenen mit schwerer Neurodermitis im Gesichtsbereich, bei welcher eine konventionelle Behandlung keinen ausreichenden Therapieerfolg erzielt hatte, zu untersuchen, wurden in eine doppelblinde, randomisierte Studie 568 Patienten eingeschlossen [206]. Es erfolgte zunächst über maximal drei Wochen, bzw. bis zur Abheilung, eine zweimal tägliche Anwendung und dann die Fortsetzung mit einer einmal täglichen Anwendung oder- in Abhängigkeit vom Behandlungserfolg und der Zufriedenheit des Patienten und Untersuchers - ein Wechsel auf das jeweils andere Studienpräparat mit einer zweimal täglichen Anwendung. Der primäre Endpunkt dieser Studie war die klinische Verbesserung an Tag 21 ( $\geq 60\%$ ige Verbesserung des „modified local EASI“). Tacrolimus 0,1% Salbe zeigte hier nach den ersten drei Wochen eine signifikant bessere Wirksamkeit mit einer zweimal täglichen Anwendung als Fluticason 0,005% (93% versus 88%,  $p=0,0269$ ). zeigte eine höhere Rate an unerwünschten Wirkungen, was allerdings allen voran auf die bekannte häufigere Angabe eines „brennenden Gefühls“ im Bereich der Applikationsstelle zurückzuführen war.

In einer offenen Untersuchung wurden 20 Erwachsene mit Neurodermitis (SCORAD 10-63) im Bereich der Unterarme entweder über zehn Tage mit Tacrolimus 0,1% Salbe oder Mometasonfuroat-Fettcreme behandelt [207]. Während sich der SCORAD in beiden Gruppen in ähnlichem Umfang besserte, kam es nur unter Tacrolimus 0,1% Salbe zu einer signifikanten Abnahme des transepidermalen Wasserverlusts und Verbesserung der Hauthydratation. Weiterhin kam es unter Tacrolimus 0,1% Salbe zu einer doppelt so starken Zunahme von Lipiden der Hautbarriere wie unter Mometasonfuroat-Fettcreme.

### *Tacrolimus versus Glukokortikosteroide: RCT mit Kindern*

In einer bereits im HTA-Bericht von 2000 [89] berücksichtigten Studie [208] mit 181 Kindern, die über einen Zeitraum von drei Wochen mit Tacrolimus versus Betamethason-17-Valerat behandelt wurden, wurden keine signifikanten Unterschiede in der Wirkung beider Substanzen beschrieben (zitiert nach Garside et al. 2005 [205]).

Reitamo et al. [209] behandelten 560 Kinder (2 bis 15 Jahre) mit moderater bis schwerer Neurodermitis mit 0,03 % Tacrolimus ( $n = 189$ ), bzw. mit 0,1 % Tacrolimus ( $n = 186$ ), bzw. mit 1 % Hydrokortisonacetat ( $n = 185$ ), zweimal täglich über drei Wochen. Hierbei erwiesen sich beide Konzentrationen von Tacrolimus (0,03 % und 0,1 %) in ihrer topischen Anwendung als wirksamer als das schwach wirksame 1 % Hydrokortisonacetat. Die höhere Konzentration Tacrolimus zeigt sich als wirksamer als die niedrigere Konzentration bei Kindern mit moderater bis schwerer Neurodermitis.

In einem modifizierten Design wurden von Reitamo et al. [210] die Wirkungen einmaliger versus zweimaliger Applikationen von 0,03 % Tacrolimus pro Tag mit der Wirkung von Hydrokortisonacetat



verglichen. Es wurden 624 Kinder rekrutiert (2 bis 15 Jahre alt). 0,03 % Tacrolimussalbe war stärker wirksam als 1 % Hydrokortisonazetat bei mäßig bis schwer ausgeprägter Neurodermitis bei Kindern. Die zweimalige tägliche Applikation von Tacrolimus erbrachte dabei signifikant bessere Ergebnisse als die einmalige Applikation von Tacrolimus; hiervon profitierten insbesondere schwer betroffene Patienten ( $p = 0,001$ ).

Eine weitere randomisierte Studie überprüfte die Wirksamkeit von Tacrolimus 0.03% im Vergleich zu Methylprednisolonaceponat 0.1% über drei Wochen. Während beide Behandlungsgruppen in Bezug auf den globalen Score „IGA“ gleich gut auf die Therapie ansprachen, erwies sich Methylprednisolonaceponat signifikant vorteilhafter in Bezug auf den Hautscore „EASI“ sowie in Bezug auf die Juckreizreduktion und Besserung der Schlaflosigkeit [211].

Doss et al. fokussierten in einer klinischen Studie auf Kinder (2-15 Jahre), bei denen eine konventionelle Behandlung (topische Glukokortikosteroide) keinen ausreichenden Therapieerfolg erzielt hatte [212]. Nach Randomisierung in eine Tacrolimus 0,03%- ( $n=240$ ) oder eine Fluticason 0,005%- ( $n=239$ ) Behandlungsgruppe wurde zunächst über maximal drei Wochen zweimal täglich und im Anschluss, sofern noch Ekzemareale manifest waren, einmal täglich für weitere drei Wochen behandelt. Hierbei war die Therapie mit Tacrolimus bei diesem „second-line“ Patientenkollektiv der topischen Glukokortikosteroidtherapie in der Wirksamkeit nicht unterlegen. Es wurden außerdem hinsichtlich der globalen Erfassung der Krankheitssymptome und der Schlafqualität vergleichbare Verbesserungen erzielt.

Um zu untersuchen, ob ein Behandlungsschema, welches eine aufeinanderfolgende Applikation von topischen Glukokortikosteroiden und Tacrolimus 0,03% Salbe umfasst, wurden in eine kleinere, dreiphasige offene Untersuchung 37 Kinder (2-15 Jahre) eingeschlossen [213]: In der Induktionsphase wurde über zwei Wochen mit Tacrolimus 0,03% Salbe morgens und einem stark- oder schwachwirksamen topischen Glukokortikosteroid am Abend behandelt. In der 2-wöchigen Übergangsphase wurde dann werktags zweimal täglich mit Tacrolimus 0,03% Salbe und am Wochenende sowohl Tacrolimus als auch ein topisches Glukokortikosteroid, angewendet. In der Erhaltungsphase wurde über zwei Wochen nur noch Tacrolimus aufgetragen, welches danach dann schließlich für weitere sechs Wochen - neben einer konsequenten Basistherapie - schließlich nur noch bedarfsweise eingesetzt werden sollte. Es konnte eine signifikante klinische Verbesserung des Hautzustandes und der Symptome „Schlafstörungen“ und „Juckreiz“ und insbesondere der Lebensqualitätsparameter beobachtet werden. Bei letzteren allerdings zeigen die Autoren selbst eine Einschränkung der Aussagekraft aufgrund eines Response-Shift Bias auf, da sich die Ergebnisse bei Befragung vor der Studie und eine retrospektive Auswertung derselben Befragung signifikant voneinander unterschieden.

### *Orales versus topisches Tacrolimus*

In einer kleineren offenen Proof-of-concept Studie wurde bei zwölf Erwachsenen mit Beteiligung einer Körperoberfläche von mindestens 50% initial über drei Wochen mit Tacrolimus 0.08mg/kg/d behandelt [214]. In Woche 4-6 wurde eine Ganzkörperbehandlung mit Tacrolimus 0,1% Salbe (2x/Tag) ergänzt und dann für weitere 8 Wochen fortgesetzt, während die orale Medikation in Woche 6 beendet wurde. Als unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurde nur einmalig ein Anstieg des Serumkreatinins und Serum-Harnsäure beschrieben. Insgesamt kam es zu einer 67%igen Verbesserung des EASI, einer 45%igen Verbesserung des PGA und einer 69%igen Reduktion des Juckreizes, so dass von den Autoren RCT zu diesem Therapieregime empfohlen werden. Die Autoren schränken allerdings selbst die Aussagekraft ihrer Studie ein, da die Kohorte klein war und eine Kontrollgruppe fehlte.

### *Langzeitstudien mit Tacrolimus*

Zur Anwendung topischer Immunmodulatoren bzw. topischer Calcineurin-Inhibitoren wurde eine S1 Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes Deutscher Dermatologen [215] publiziert. Hier wird auf drei Langzeitstudien mit Tacrolimus hingewiesen, die bis dahin lediglich als Kurzzusammenfassung bzw. Tagungsbeitrag verfügbar waren:

In einer sechsmonatigen randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Studie wurde 0,1 % Tacrolimus Salbe zweimal täglich an 972 Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Neurodermitis im Vergleich zu einem topischen Kortikosteroid (0,1 % Hydrokortisonbutyrat auf Rumpf und Extremitäten, 1 % Hydrokortisonacetat auf Gesicht und Nacken) aufgetragen. Im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie war für 0,1 % Tacrolimus Salbe die Ansprechrate nach drei Monaten signifikant höher als die mit topischen Glukokortikosteroiden [216].

In einer offenen Langzeitstudie wurde über 12 Monate an 255 Kindern mit mittelschwerer und schwerer Neurodermitis gezeigt, dass die Substanz abgesehen von einem transienten Gefühl des Brennens und des Juckreizes, keine unerwünschten Arzneimittelwirkungen verursacht und ihre Wirksamkeit nicht verliert [217]. In einer weiteren Langzeitstudie über bis zu vier Jahre wurden annähernd 800 Patienten (im Alter von  $\geq 2$  Jahren) zeitweise oder andauernd 0,1 % Tacrolimus Salbe behandelt [218]. Diese Studie bestätigte im Wesentlichen die Ergebnisse aus 2001.

Der Effekt einer sogenannten „proaktiven Therapie“ im Vergleich zum Standardtherapieschema mit Tacrolimus 0,1% Salbe wurde in einer europäischen Multizenterstudie von Wollenberg et al. [200] bei 257 Erwachsenen untersucht. Nach einer 6-wöchigen offenen Behandlungsphase folgte eine 12-monatige Studienphase mit zweimal wöchentlicher Behandlung entweder mit Tacrolimus 0,1% Salbe (n=116) oder Vehikel (n=108). Hierbei war eine proaktive Therapie mit Tacrolimus 0,1% Salbe (vs. Vehikel) wirksam, um die Schubhäufigkeit und Schubdauer signifikant zu vermindern und das Intervall bis zum Auftreten eines erneuten Schubes signifikant zu verlängern. Das Profil unerwünschter Arzneimittelwirkungen war unter beiden Behandlungen vergleichbar.

Diese Ergebnisse konnten im Rahmen einer amerikanischen Studie, die über 40 Wochen mit einem ähnlichen Protokoll mit Tacrolimus durchgeführt worden war, bestätigt werden [219].

Die Auswertung der Daten der o.a. Studie [200] ergab unter dem Aspekt des gesundheitsbezogenen Nutzens und der Lebensqualität, dass die Anwendung von Tacrolimus nach proaktivem Therapieschema für die Dauer für gesamten Studie mit einer klinisch signifikanten Zunahme des gesundheitsbezogenen Nutzens mittelschwer und schwer betroffener Patienten einherging [220].

Mandelin et al. [221] untersuchten in einem RCT bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Neurodermitis ebenfalls Effekte einer Langzeitbehandlung (ein Jahr) von Tacrolimus 0,1% Salbe (n=40) im Vergleich zu eine kombinierten topische Glukokortikosteroidbehandlung (Hydrocortisonacetat 1% für Kopf und Hals, Hydrocortisonbutyrat 0,1% für Stamm und Extremitäten) (n=40). Die Wirksamkeit von Tacrolimus war zu den Zeitpunkten „Monat 6“ in allen Behandlungsarealen und „Monat 12“ für den Kopf-Hals-Bereich der topischen Glukortikosteroidbehandlung überlegen. Die Reaktivität auf Recall-Antigene stieg in Monat 12 in beiden Gruppen. Analog zu anderen Studien war auch hier die Rate an unerwünschten Arzneimittelwirkungen in der Tacrolimus-Gruppe signifikant höher, was vornehmlich auf die bekannten Symptome beim Auftragen von Tacrolimus zurückzuführen ist. Infektionen (virale, bakterielle Hautinfektionen, Follikulitiden, Grippesymptome) traten in der Tacrolimus-Gruppe bei 65% Patienten und in der Glukokortikosteroidgruppe bei 42,5% ( $p=0,07$ ) auf.

Mandelin et al. [222] veröffentlichten analog zu der o.a. Studie mit Erwachsenen auch Daten einer Langzeittherapie über 24 Monate mit einer offenen Anwendung von Tacrolimus 0,03% Salbe bei Kindern ( $< 2$  Jahre). Behandelt wurden alle betroffenen Areale zweimal täglich bis zur Abheilung. Neben einer deutlichen klinischen Verbesserung wurde die Behandlung gut toleriert und das Profil unerwünschter Arzneimittelwirkungen war dem älteren Kindern ähnlich. Die systemische Absorption war insgesamt gering: 98% der Blutproben zeigten eine Wirkstoffkonzentration  $<0,1$ ng/ml, wobei 40% unter der quantitativen Nachweisgrenze (0,0250 ng/ml) lagen.

## **Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Sicherheitsprofil von topischen Calcineurininhibitoren: allgemeine Aspekte**

Die häufigste unerwünschte Arzneimittelwirkung von topischen Tacrolimus ist ein Brennen an der Applikationsstelle. Unter Tacrolimus trat es bei etwa 14 % der pädiatrischen Patienten und bei etwa 23 % der erwachsenen Patienten auf. Das Hautbrennen ist allerdings meist nur mild bis mäßig stark ausgeprägt und von kurzer Dauer. Bei Pimecrolimus kommt es initial häufiger zu einem Wärmegefühl, manchmal auch zum Brennen der Haut. Es ist beschrieben, dass in Einzelfällen die Anwendung von Tacrolimus mit einer Alkoholintoleranz einhergehen kann [223].

Bei sechs erwachsenen Patienten, die die Therapie aufgrund der unerwünschten Arzneimittelwirkung „Hautbrennen“ beendet hatten, wurden bei der erneuten Einleitung der Therapie eine Stunde vor Applikation der Salbe 500 mg Acetylsalicylsäure (ASS) oral verabreicht. Die Symptome blieben daraufhin bei drei Patienten komplett aus, bei den drei anderen Patienten waren die Beschwerden so gering, dass die Therapie problemlos fortgesetzt werden konnte [224].

Das Tacrolimus-induzierte Hautbrennen soll durch Prostaglandine und Neuropeptide wie Substanz P mediiert werden, was die potentielle Wirkung von ASS, die allerdings an einem größeren Kollektiv gezeigt werden muss, erklären kann. Interessanterweise wurde bereits 2004 gezeigt, dass Hautbrennen unter Therapie mit topischen Calcineurininhibitoren nach Genuss von oft nur geringen Mengen Alkohol ebenfalls durch Gabe von ASS verhindert werden kann [225].

Topische Calcineurininhibitoren erhöhen das Risiko für Herpesinfektionen der Haut leicht.

Die Impfantwort bei Kindern ist unter der Therapie mit topischen Calcineurininhibitoren nicht reduziert [226, 227].

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

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

In einer Metaanalyse wurde untersucht, ob sich die intermittierende Nachbehandlung von Ekzemen („proaktive Therapie“) in unterschiedlichen Studien als wirkungsvoll und sicher erwiesen hat. Neun Studien durchgeführt mit topischem Tacrolimus, Fluticasonpropionat oder Methylprednisolonaceponat wurden in die Metaanalyse aufgenommen. Fluticasonpropionat war wie erwartet wirksamer als topisches Tacrolimus. Die intermittierende Nachbehandlung wurde grundsätzlich gut vertragen. Die Autoren weisen jedoch darauf hin, dass die Studien es nicht erlauben, abschließende Schlussfolgerungen über die Langzeitsicherheit zu ziehen [153].

### ***Studien zum Sicherheitsprofil von Pimecrolimus***

Wie in mehreren RCT beschrieben, kommt es nach Auftragen von Pimecrolimus zu einem vorübergehendem Wärmegefühl oder Brennen auf der Haut (8-26 %) [164, 175].

Luger et al. [182] untersuchten in einer Multicenterstudie 658 Erwachsene mit Neurodermitis über ein Jahr. Diese verwendeten entweder Glukokortikosteroide (Triamcinolonacetonid und / oder Hydrokortison) oder Pimecrolimus. Die Inzidenz der Hautinfektionen war in der Untergruppe der Patienten, bei denen >30 % der Körperoberfläche betroffen waren, signifikant höher bei Steroid- als bei Pimecrolimusanwendung. Drei Patienten in der Steroidgruppe berichteten vom Neuauftreten von Striae.

In einem direkten Vergleich von Pimecrolimus versus Tacrolimus 0,03 % bei 141 Patienten (Altersgruppe 2-17 Jahre) wurde eine niedrigere lokale Rate unerwünschter Arzneimittelwirkungen von Pimecrolimus beschrieben [187].

RCT bieten nicht immer das optimale Design zur Erfassung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Daher werden hier auch offene Studien zum Thema „Unerwünschte Arzneimittelwirkungen“ und „Sicherheitsprofil“ berücksichtigt:

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

- an freiwilligen Erwachsenen (n = 12, offene Studie) [228],
- an Kindern im Alter von ein bis vier Jahren [229],
- an Kindern mit Neurodermitis zwischen acht Monaten und 14 Jahren [230],
- an Kindern mit Neurodermitis, mitbestimmt in einem RCT [175]

untersucht.

Pimecrolimus induziert im Gegensatz zu topischen Glukokortikosteroiden keine Hautatrophie [231].

Das NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) errechnete 2004 in einer gepoolten Analyse der RCT keine erhöhten Unterschiede gegenüber den bakteriellen Hautinfektionen, jedoch ein erhöhtes Risiko gegenüber viralen Infektionen (insbesondere HSV) bei Anwendung von Pimecrolimus versus Plazebo von 12 % versus 6 %, (RR 1,97; 95 % CI 1,21 – 3,19) [205, 232]. Diese Zahl entspricht der zuvor publizierten erhöhten Häufigkeit von viralen Hautinfektionen bei Langzeitanwendung von Pimecrolimus im Vergleich zu Plazebo bei Kindern (12,4 % versus 6,3 %) – diese waren aber statistisch nicht signifikant [175].

Die aktuelle Einschätzung des Risikos von UAW durch die Behörden FDA (Food and Drug Administration, U.S.) und EMA (European Medicines Agency) wird im Abschnitt „Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Sicherheitsprofil von topischen Calcineurininhibitoren: allgemeine Aspekte“ oben zusammengefasst.

Um die Sicherheit von Pimecrolimus in Kombination mit Fluticason im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Fluticason bei Kindern mit schwerer Neurodermitis über einen Zeitraum von vier Wochen zu überprüfen, wurden in eine randomisierte Studie 376 Kinder eingeschlossen [233]. Erytheme („erythematous rash“) wurden häufiger in der Kombinationsgruppe beobachtet, ansonsten unterschieden sich die beobachteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen zwischen den beiden Gruppen nicht. Ebenso war auch die Wirksamkeit vergleichbar, wobei der Zeitraum bis zum Auftreten eines erneuten Schubes in der Kombinationsgruppe tendentiell etwas länger war. Insgesamt war das Sicherheitsprofil beider Behandlungsregime ähnlich.

In einer RCT wurden bei 20 freiwilligen gesunden Probanden die Effekte einer Behandlung von Pimecrolimus 1% versus Triamcinolon 0,1% Creme mit anschließender UV-Exposition (simulierte Sonnenbestrahlung) der Haut anhand von Hautbiopsien analysiert [234]. Die UV-induzierten Veränderungen in Langerhanszellen wurden hierbei im Vergleich zu Triamcinolon nur minimal durch Pimecrolimus beeinflusst.

Ziel einer offenen Untersuchung war es zu untersuchen, ob eine Anwendung von Pimecrolimus 1% unter Okklusion bei Erwachsenen, Kindern oder Jugendlichen zu systemischen Effekten führt [235]. Die Anwendung erfolgte zweimal täglich über 8.5 Tage mit Okklusion über Nacht. Die Patienten mussten zuvor einen IGA von  $\geq 3$  und mindestens eine erkrankte Körperoberfläche von 30% aufweisen. Es ließ sich zu einem keine Korrelation zwischen den gemessenen Blutkonzentrationen und der behandelten Körperoberfläche feststellen. Zum anderen wurden keine Unterschiede hinsichtlich der Wirkstoffkonzentration im Blut, der Wirksamkeit und des Sicherheitsprofils in Abhängigkeit von der Art der Anwendung (mit versus ohne Okklusion) beobachten, was die Autoren auf die hohen lipophilen Eigenschaften von Pimecrolimus zurückführen.

Der Effekt von Pimecrolimus auf Faktoren der angeborenen Immunität wurde in einer dreiwöchigen randomisierten, doppelblinden, vehikelkontrollierten Studie näher untersucht [236]. Die Analyse von Hautbiopsien ergab, dass die Anwendung von Pimecrolimus im Bereich läsionaler Haut bei Neurodermitis die Aufrechterhaltung der Fähigkeit unterstützte, das antimikrobielle Peptid Cathelicidin

(LL-37) zu produzieren, aber die Produktion eines weiteren antimikrobiellen Peptids (humanes beta-Defensin-3, HBD-3) inhibierte.

### *Studien zum Sicherheitsprofil von Tacrolimus*

Soter et al. [191] publizierten zum RCT von Hanifin et al. [190] das Spektrum unerwünschter Arzneimittelwirkungen von Tacrolimus bei Erwachsenen. Als lokale unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden hier Hautbrennen sowie Juckreiz über einige Tage (besonders bei ausgeprägter Neurodermitis) hervorgehoben. Tacrolimus war in 80 % der Blutuntersuchungen nicht messbar. Messbare Konzentrationen von Tacrolimus im Blut waren transitorisch und nicht mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen assoziiert [191]. Transitorisches Brennen während der ersten Behandlungstage war die unerwünschte Arzneimittelwirkung von Tacrolimus, die auch in den anderen RCT im Vergleich zu Vehikel oder topischen Glukokortikosteroiden gehäuft beschrieben wurde.

In einer Metaanalyse von fünf klinischen Studien wurde die für 12-Wochen adjustierte Inzidenz aller kutanen Infektionen bei Patienten, die mit Vehikel, 0,03 % bzw. 0,1 % Tacrolimussalbe behandelt wurden, mit 18,0 %, 24,8 % und 17,7 % für erwachsene Patienten und mit 20,9 %, 19,6 %, bzw. 23,6 % für Kinder errechnet. Es ergab sich mit Ausnahme von Follikulitiden bei Erwachsenen keine signifikante Erhöhung des Risikos für definierte Infektionen gegenüber Vehikel durch Tacrolimus [237].

Tacrolimus reduziert wahrscheinlich (wie auch topische Glukokortikosteroide) über die Besserung der Störung der Hautbarriere die Dichte von hautkolonisierenden Bakterien (Staphylokokken) [238]. Gestützt wird diese Annahme durch zwei aktuellere klinisch-experimentelle Untersuchungen: Park et al. [239] untersuchten den Zusammenhang zwischen antimikrobiellen Faktoren der Hautbarriere und der Anwendung von Tacrolimus und einer Ceramid-basierten Basispflege. Analysiert wurden die Expression antimikrobieller Peptide (AMPs) in der Haut und der transepidermale Wasserverlust (TEWL). Die Anwendung beider Präparate führte zu einem signifikanten Anstieg von AMPs.

Antiga et al. [240] beobachteten, dass eine Kurzzeittherapie mit Tacrolimus zu einer verminderten Expression von Toll-like-Rezeptor (TLR-)1 und erhöhten Expression von TLR-2, welcher für die antimikrobielle Abwehr gegen *S. aureus* relevant ist, führt.

In einem direkten Vergleich von Pimecrolimus mit Tacrolimus 0,03 % bei 141 Patienten (2 bis 17 Jahre) wurde eine niedrigere lokale Rate unerwünschter Arzneimittelwirkungen von Pimecrolimus beschrieben [187].

Reitamo et al. werteten Daten von 53 Kindern (3-24 Monate) aus, um weitere Informationen zur Pharmakokinetik nach erstmaliger und wiederholter Anwendung von Tacrolimus 0,03% Salbe zu gewinnen [241]. Es wurden Kinder mit 5-20%, >20-40% und >40% erkrankter Körperoberfläche untersucht. Hierbei war die systemische Exposition tendentiell abhängig von der behandelten Körperoberfläche. Insgesamt wiesen 97% der Blutproben eine Wirkstoffkonzentration von < 1ng/ml auf, wobei 20% unter der Nachweisgrenze (0,025ng/ml) lagen. Klinisch signifikante Änderungen von Laborparametern traten nicht auf. Die häufigste beobachtete unerwünschte Arzneimittelwirkung waren kleinere Infektionen und lokale Hautirritationen.

Undre et al. [242] untersuchten sowohl die systemische Pharmakokinetik als insbesondere auch die Pharmakodynamik von Tacrolimus 0,1% Salbe in der Haut in der Anwendung bei mittelschwer bis schwer betroffenen erwachsenen Patienten mit Neurodermitis (betroffene KO  $\geq$  3000cm<sup>2</sup>). Bei minimaler systemischer Absorption ließ sich Tacrolimus vornehmlich in der Haut nachweisen. Mit zunehmender Eindringtiefe nahm auch die Tacrolimuskonzentration in der Haut ab.

In einer Übersichtsarbeit wurden die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit des Einsatzes von Tacrolimus Salbe von 860 Probanden (Kinder und Erwachsene) gepoolt aus Asien mit denen aus den USA, Europa und Japan verglichen [243]. Hierbei waren die Ergebnisse zur Wirksamkeit, und Sicherheit von Tacrolimus Salbe aus Asien mit denen aus den USA, Europa und Japan vergleichbar.

### **3.4 Diskussion zum onkogenen Potential topischer Calcineurininhibitoren**

Im Jahr 2012 wurde im Dt. Ärzteblatt ein Medizinreport zur Arzneimittelsicherheit von topischen Calcineurininhibitoren veröffentlicht [244]. Hier wurden die *bis dato* vorliegenden Studienergebnisse zum Thema „Krebsrisiko“ diskutiert. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft hatte zum Zeitpunkt der Veröffentlichung keine Hinweise auf Hautkrebs unter topischen Calcineurininhibitoren

erhalten. In der Zusammenschau der bislang vorliegenden Studien konnte eine erhöhte Krebsgefahr bei Anwendung von topischen Calcineurininhibitoren nicht belegt werden, diese lasse sich aber auch nicht ausschließen. Weiterhin wurde für keine der beiden Substanzen ein phototoxisches oder photoallergenes Potential beim Menschen beschrieben. Ein Bericht von multiplen aktinischen Keratosen nach langjähriger topischer Anwendung von Tacrolimus veranlasse zu „erhöhter Wachsamkeit“, so dass gezielte Kontrolluntersuchungen daher angeraten werden. Insgesamt sind weitere Langzeitstudien mit einer ausreichend hohen Fallzahl einschließlich Kindern und Jugendlichen erforderlich.

Für Tacrolimus Salbe liegen Sicherheitsdaten aus der Nachbeobachtung von fast 10.000 US-Studienpatienten bis zu dreieinhalb Jahren vor.

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

In einer „nested“ Fall-Kontroll Studie wurde eine große US-Datenbank (PharMetrics) ausgewertet. Hier wurden jedem Patienten, der mit den beiden Diagnosen Lymphom und Dermatitis erfasst war, vier Kontrollen von Patienten ohne Lymphom zugeordnet. Nach konditionaler logistischer Regression wurden die Odds Ratios für die Association zwischen topischer Immunsuppression und Lymphomen errechnet [245]. Hier ergaben sich weder für Pimecrolimus (OR 0.8 (95% C.I. 0.4–1.6) noch für Tacrolimus (OR 0.8 (95% C.I. 0.4–1.0) statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen Lymphomen und Behandlung.

In einer methodisch gleichartig angelegten Studie mit einer englischen Datenbank war die Zahl der mit topischen Calcineurininhibitoren behandelten Patienten zu klein, um signifikante Zusammenhänge herzustellen [246].

Anlass zur Diskussion geben die Ergebnisse einer retrospektiven Studie, die eine statistisch erhöhte Inzidenz eines kutanen T-Zell-Lymphoms bei Tacrolimus-behandelten Patienten beschreibt [247]. Hervorzuheben hierbei ist, dass diese Studie nicht alleine auf Patienten mit der Diagnose einer Neurodermitis fokussierte, sondern auch Patienten mit der allgemeinen Diagnose Ekzem einschloß. Dabei war bei einer Kohorte von 38682 Patienten eine Behandlung mit topischen Calcineurininhibitoren erfolgt, wobei 56% an einer Neurodermitis litten. Nach Ausschluss verschiedener statistischer Störfaktoren geben die Autoren eine statistisch signifikant erhöhte Rate für die Diagnose eines T-Zell Lymphoms nach Tacrolimus-Anwendung an, nachdem bei 12 Fällen ein T-Zell Lymphom nach Anwendung topischer Calcineurininhibitoren aufgetreten war. Konkrete Zahlen dafür, wie viele dieser Patienten tatsächlich an einer Neurodermitis oder an einem anderen Ekzem litten und wie viele an einem kutanen T-Zell-Lymphom in Abgrenzung zu einem Lymphom der Lymphknoten, der Lunge oder des Dünndarms erkrankten, werden nicht genannt. Auch ist die Datenbasis trotz einer eindrucksvollen Ausgangspopulation mit 12 Fällen gering. In dem o.a. Medizinreport wird daher von den Autoren das Fazit gezogen, dass in der Zusammenschau der bislang vorliegenden Studien eine erhöhte Krebsgefahr bei Anwendung von topischen Calcineurininhibitoren nicht belegt wurde, diese lasse sich aber auch nicht ausschließen.

Zusammenfassend gibt es weder aus kontrollierten Studien mit Nachbeobachtung der Patienten noch aus Untersuchungen von Patientendatenbanken überzeugende Hinweise dafür, dass Calcineurininhibitoren maligne Erkrankungen (Plattenepithelkarzinome, maligne Lymphome) bei topischer Anwendung induzieren [248, 249].

## Zusammenfassende Beurteilung klinischer Studien

- RCT mit topischen Calcineurininhibitoren versus Plazebo zeigen deutliche Therapieeffekte.
- Sowohl für erwachsene Patienten als auch für Kinder wurde in allen Studien eine deutliche Überlegenheit von topischen Calcineurininhibitoren gegenüber Plazebo gezeigt.
- Eine Einsparung von topischen Glukokortikosteroiden ist bei der Therapie mit topischen Calcineurininhibitoren möglich.
- Topische Calcineurininhibitoren verlieren die Wirksamkeit auch über einen längeren Behandlungszeitraum nicht.
- Pimecrolimus ist bei erwachsenen Patienten mit Neurodermitis schwächer wirksam als mittelstarke oder starke Glukokortikosteroide.
- Tacrolimus ist bei erwachsenen Patienten mit Neurodermitis mindestens genauso stark wirksam wie mittelstarke oder starke Glukokortikosteroide.
- Derzeit ist von einer Wirksamkeit von Pimecrolimus auszugehen, die etwas höher ist als die von Hydrokortisonazetat. Es werden weitere Studien zur Validierung der Aussage benötigt.
- Pimecrolimus 1 % ist bei Kindern mit Neurodermitis wahrscheinlich nicht signifikant schwächer wirksam als Tacrolimus 0,03 %.
- Tacrolimus (0,03 % bzw. 0,1 %) ist bei Kindern mit Neurodermitis stärker wirksam als das schwach wirksame topische Steroid Hydrokortisonazetat, Tacrolimus 0.03% ist etwas weniger wirksam als das mittelstark wirksame topische Glukokortikosteroid Methylprednisolonaceponat.
- Tacrolimus 0,1 % ist stärker wirksam als Tacrolimus 0,03 %.
- Die topische Anwendung von Tacrolimus führt - in Abhängigkeit von der behandelten Fläche - bei 20 % aller Patienten zu messbaren Blutspiegeln, die deutlich unter dem Spiegel liegen, der aufgrund der Erfahrungen in der Transplantationsmedizin zu klinischen Symptomen führt .
- Aufgrund der unterschiedlichen Creme- bzw. Salbengrundlagen haben Pimecrolimus und Tacrolimus in der klinischen Anwendung unterschiedliche Indikationen.
- Die topische Anwendung von Pimecrolimus führt nicht zu erhöhten Blutspiegeln des Wirkstoffs Pimecrolimus.
- Häufigste unerwünschte Arzneimittelwirkung von Pimecrolimus ist ein passageres Wärmegefühl auf der Haut.
- Häufigste unerwünschte Arzneimittelwirkung von Tacrolimus ist ein passageres Brennen auf der Haut.
- Topische Calcineurininhibitoren führen nicht zur erhöhten Rate von bakteriellen Hautinfektionen, jedoch ist das Risiko gegenüber viralen Infektionen (HSV) wahrscheinlich leicht erhöht.

## Therapieempfehlung

Topische Calcineurininhibitoren werden vor allem dann empfohlen, wenn topische Glukokortikosteroide nicht einsetzbar sind oder über die Behandlungsdauer zu lokalen, irreversiblen, unerwünschten Wirkungen führen können.

Aufgrund des Profils unerwünschter Arzneimittelwirkungen von Glukokortikosteroiden können Calcineurininhibitoren in „Problemarealen“ (z.B. Gesicht, intertriginöse Hautareale, Genitalbereich, Capillitium bei Säuglingen) als First Line Therapie empfohlen werden.

Die Beachtung der Altersbeschränkungen (Einsatz erst ab dem 3. Lebensjahr, Einsatz von 0,1 %igen Tacrolimus erst ab dem 17. Lebensjahr) wird empfohlen. Allerdings kann der Einsatz bei Säuglingen und Kleinkindern, insbesondere mit schweren, chronischen Gesichts-/Wangeneckzemen, im Einzelfall empfohlen werden. In dieser Situation wird stets eine ausführliche Aufklärung der Eltern hinsichtlich der Anwendung außerhalb der Zulassung und des Nutzen-/Nebenwirkungsprofils empfohlen.

Eine zeitlich begrenzte Intervalltherapie mit topischen Calcineurininhibitoren über die Phase der Abheilung hinaus wird empfohlen.

Im Anschluss an die Akuttherapie kann eine proaktive mehrmonatige (in der Regel zunächst dreimonatige) intermittierende Nachbehandlung 2x/Woche an zuvor erkrankten Arealen empfohlen werden.

Ein wirksamer Sonnenschutz wird empfohlen.

Beim Auftreten kutaner viraler Infektionen im Behandlungsareal wird hier eine Therapiepause empfohlen.

Die Kombination von topischen Calcineurininhibitoren mit Phototherapie wird nicht empfohlen.

### 3.5. Anti-pruriginöse Externa und andere antientzündliche Externa

#### 3.5.1 Antipruriginosa

##### *Polidocanol*

Polidocanol hat eine anästhesierende und eine juckreizstillende Wirkung. Kontrollierte klinische Studien zu Rezepturen mit diesem Wirkstoff liegen nicht vor. Allerdings liegen in der fixen Kombination von Polidocanol mit 5 % Harnstoff offene Studien vor: In einer offenen Halbseiten-Vergleichsstudie an 70 Kindern mit Neurodermitis wurde diese Kombination unter Praxisbedingungen mit einer Linolsäurehaltigen Fettsalbe verglichen. Die Kombination mit Polidocanol und Harnstoff brachte eine um 30 % bessere Reduktion des Juckreizes im Vergleich zum Basistherapeutikum. Eine „Normalisierung“ des Hautzustandes wurde bei 46 % der mit Polidocanol / Harnstoff behandelten Kinder im Vergleich zu 28 % der mit der Fettsalbe behandelten Kinder beobachtet [250].

In einer offenen, nicht kontrollierten Phase-IV-Studie an 1.611 Patienten mit „trockenen Ekzemen und Juckreiz“ wurde bei der Mehrzahl der Patienten eine Reduktion des Juckreizes und eine Verbesserung des Hautzustandes beschrieben [251]. In einer kürzlich publizierten Anwendungsbeobachtung mit 911 Patienten mit sebastatischen von Juckreiz begleiteten Hauterkrankungen wurde ein therapeutischer Effekt, hier insbesondere bei 83 % der Patienten eine gute bis sehr gute Juckreizlinderung beschrieben [252].

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

#### **Zusammenfassende Beurteilung**

Es liegen keine kontrollierten Studien zur Wirksamkeit von Polidocanol vor.

#### **Therapieempfehlung**

Es kann keine Therapieempfehlung für Polidocanol auf der Basis kontrollierter Studien gegeben werden. Aufgrund der Ergebnisse offener Studien sowie klinischer Erfahrung kann eine unterstützende antipruriginöse Behandlung mit Polidocanol erwogen werden. Die Anwendung von Polidocanol ersetzt eine antientzündliche Therapie nicht.



## Gerbstoffe

Die Wirkung von Gerbstoffen beruht auf einer adstringierenden Wirkung. Diese beruht aufgrund der Ausbildung von Bindungen zwischen Aminosäuren, vor allem basischer Aminosäuren der Polypeptide und Proteine, und den phenolischen Gruppen des Gerbstoffs. Letztendlich führt die Gerbwirkung zu einem Austrocknen nässender Dermatosen. In der Dermatotherapie stehen sowohl synthetische (z.B. Tamol-haltige Externa) als auch natürliche Gerbstoffe (z.B. schwarzer Tee) zur Verfügung [253].

Für Tamol sind im Sinne eines antiinflammatorischen Infekts auch Abbläss-Effekte beim UVB-Erythem beschrieben worden, die allerdings schwächer sind als die im Vergleich getesteten Wirkungen von Hydrocortison [254]. Weiterhin ist Tamol in der Lage, *in vitro* eine Histaminfreisetzung zu inhibieren [255].

Kontrollierte Studien von Therapieeffekten von Tamol bei der Neurodermitis liegen nicht vor, sondern lediglich offene Anwendungsbeobachtungen [256].

Gravierende unerwünschte Wirkungen von Tamol sind nicht bekannt. Gelegentlich kann es innerhalb von 30 Minuten nach dem Auftragen zur Hautirritation mit Brennen und Rötung sowie Juckreiz kommen.

## Zusammenfassende Beurteilung

Es liegen keine kontrollierten Studien zur Wirksamkeit vor.

## Therapieempfehlung

Es kann keine Therapieempfehlung für Gerbstoffe auf der Basis kontrollierter Studien gegeben werden. Aufgrund der Ergebnisse offener Studien sowie klinischer Erfahrung kann eine unterstützende antipruriginöse Behandlung mit Gerbstoffen erwogen werden. Die Anwendung von Gerbstoffen ersetzt eine antientzündliche Therapie nicht.

## Zentral wirksame antipruriginöse Substanzen

In einer offenen zweiarmigen *Proof-of-concept Studie* wurde der antipruriginöse Effekt zweier selektiver Serotonin-Reuptake Hemmer (Paroxetin und Fluvoxamin) bei Patienten mit chronischem Juckreiz, darunter 3/72 Patienten mit Neurodermitis untersucht [257]. Am besten sprachen auf diese antipruriginöse Behandlung Patienten mit Neurodermitis an. Allerdings zeigten sich bei 70.8% unerwünschte Wirkungen und bei 18 Patienten musste die Behandlung abgebrochen werden. Die Autoren schlussfolgern daher, dass die Substanzgruppe eine Alternative zur Behandlung von chronischem Juckreiz darstellen kann, aber fortführende kontrollierte Studien erforderlich sind.

Malekzad et al. erfassten in einer kleineren doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Untersuchung mit 38 Ekzempatienten die Wirksamkeit des Opioidantagonisten Naltrexon zur Behandlung von chronischem Juckreiz. Über 14 Tage wurden entweder 50mg Naltrexon oder Plazebo verabreicht und der Juckreiz mittels visueller Analogskala erfasst. Hierbei zeigte Naltrexon nach einer Woche eine signifikant stärkere Verminderung des Juckreizes [258].

### 3.5.2 Andere antientzündliche Externa

#### Zink

Zinkhaltige Externa haben einen adstringierenden, antiinflammatorischen und kühlenden Effekt. Die Anwendung kann daher bei entzündlichen Läsionen erfolgen. Zink lässt sich sowohl in hydrophilen Grundlagen (Lotio alba) als auch in lipophilen Grundlagen (Mandelölpflegesalbe) rezeptieren. Es liegen allerdings keine kontrollierten Studien zur Wirksamkeit bei Neurodermitis vor.

## Therapieempfehlung

Es kann keine Therapieempfehlung auf der Basis kontrollierter Studien gegeben werden. Aufgrund der allgemeinen klinischen Erfahrung kann Zink in Basistherapeutika empfohlen werden.

### **Schieferöl (Bituminosulfonate)**

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

Aufgrund der „Erfahrungsmedizin“ werden Bituminosulfate in Form von Badezusätzen oder in Salben auch bei oberflächlichen, entzündlichen Hautkrankheiten eingesetzt, wobei über lange Zeit keine kontrollierte Studie zur Wirksamkeit vorlag.

Bituminosulfonate gelten als Lokalthérapeutika mit sehr guter Verträglichkeit [259].

Korting et al. veröffentlichten im Jahr 2010 [260] erstmals Daten eines multizentrischen vehikelkontrollierten RCT zur Wirksamkeit und Tolerabilität einer 4%igen Schieferölcreme zur Behandlung von milder bis mittelschwerer Neurodermitis bei 99 Kindern (0-12 Jahre). Erkrankte Hautareale wurden über einen Zeitraum von vier Wochen dreimal täglich behandelt. Für den primären Zielparameter wurde ein modifizierter EASI Score definiert. Nach vier Wochen zeigte sich in der Verumgruppe ein signifikanter Punkteabfall, welcher bereits nach einer Woche zu beobachten war. Die Tolerabilität nach Angaben sowohl der Untersucher als auch der Patienten/Eltern in der Schieferölkreme-Gruppe höher als in der Vehikelgruppe eingestuft.

### **Therapieempfehlung**

Aufgrund der allgemeinen klinischen Erfahrung kann die Behandlung mit Schieferölen erwogen werden.

### **Steinkohleteerhaltige Präparate**

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

### **Kontrollierte klinische Studien zur Wirksamkeit**

1989 wurde eine prospektive, randomisierte Studie publiziert, in der ein steinkohleteerhaltiges Präparat mit einem 1%igen Hydrocortisonpräparat im Halbseitenversuch bei 30 Patienten mit milder bis mittelschwerer Neurodermitis über vier Wochen verglichen wurde. Beide Wirkstoffe führten zu einer signifikanten Besserung des Hautzustandes, allerdings war keines der beiden Präparate dem anderen in seiner Wirksamkeit überlegen [261].

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

### **Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Sicherheitsprofil**

Es besteht ein theoretisches Risiko der karzinogenen Wirkung von Teer, das aus der Arbeitsmedizin (z. B. bei Schornsteinfegern) bekannt ist. Allerdings gibt es keinen Fallbericht zur Induktion eines Hautkarzinoms durch die topische Anwendung von steinkohleteerhaltigen Präparaten bei chronisch entzündlichen Hautkrankheiten. Zu beachten ist außerdem eine mögliche phototoxische Wirkung.

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

### **Therapieempfehlung**

Die Anwendung von steinkohleteerhaltigen Präparaten kann ausnahmsweise (z.B. chronisch lichenifizierte Ekzeme bei Erwachsenen) erwogen werden.

## 3.6 Antimikrobielle und antiseptische Substanzen

### 3.6.1 Externe und systemische Antibiotika

#### Einleitung

Die läsionale Haut ist bei Neurodermitis in bis zu 90 % mit *Staphylococcus aureus* kolonisiert [262]. *S. aureus* bzw. Bestandteile dieser Bakterien oder Sekretionsprodukte werden angeschuldigt, die Entzündung der Haut bei Neurodermitis zu verschlimmern.

In zwei aktuelleren Studien wurde untersucht, ob bestimmte Staphylokokkenstämme mit therapierefraktären Verläufen der Neurodermitis in Verbindung zu bringen sind. In einer amerikanischen Untersuchung wurden Haut-kolonisierende Staphylokokken von 78 Patienten mit Steroid-resistenter Neurodermitis näher charakterisiert und mit Keimen, die von Kontrollgruppen isoliert worden waren, verglichen. Staphylokokken von therapierefraktären Neurodermitispatienten produzierten mehr Toxine mit Superantigeneigenschaften als Staphylokokken, die von Kontrollindividuen angezüchtet worden waren [263].

In einer deutschen Untersuchung wurde ein alpha-Hämolysin als potentieller Virulenzfaktor für die schwer behandelbare Neurodermitis untersucht. Hier war die Mehrzahl der Patienten, die trotz adäquater topischer Therapie mit Glukokortikosteroiden und mit Antiseptika eine staphylogene Besiedlung der Haut aufwiesen, mit Staphylokokken, die alpha-Hämolysin produzierten, besiedelt [264].

*Staphylococcus aureus* befindet sich häufig vermehrt auf der Haut bei jugendlichen und erwachsenen Patienten. Bei einer so genannten *Head-Neck-Shoulder-Dermatitis* liegen außerdem häufiger Sensibilisierungen gegen Saprophyten der Spezies *Malassezia* vor.

Malassezia spezies können bei Patienten mit Neurodermitis Autoimmunphänomene induzieren, die dazu führen, dass Patienten „autoallergisch“ gegen kreuzreagierende körpereigene Proteine in der Haut reagieren und sich über diesen Weg der Hautzustand verschlechtern kann [265, 266].

#### Kontrollierte klinische Studien zur Wirksamkeit

Im systematischen Review aus 2000 [89] wurden zehn randomisierte kontrollierte Studien zusammengefasst, von denen drei Studien den Effekt von oralen Antibiotika untersuchten, eine Studie den Effekt von topischen Antibiotika untersuchte, fünf Studien den Effekt von antiseptischen Substanzen untersuchten und eine Studie den Effekt von antimykotischen Präparationen untersuchte. Die Qualität dieser Studien wurde als gering eingestuft.

Drei weitere kontrollierte Studien zum Thema wurden nach 2000 publiziert.

#### *Antiseptische Therapie*

Hoare et al. [89] fanden keine Evidenz aus prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studien, dass Antiseptika bei Neurodermitis nützlich sind, wenn sie direkt auf die Haut oder ins Bad gegeben werden [267-269].

Es ist hinzuzufügen, dass es eine Reihe von Ergebnissen aus offenen Studien gibt, die darauf hinweisen, dass eine antimikrobielle/antiseptische Behandlung auch bei nicht infizierter Neurodermitis therapeutisch effektiv sein kann, wobei hier das topisch anzuwendende Antiseptikum Triclosan häufig eingesetzt wurde [270-272].

In einer 2010 publizierten kontrollierten Studie wurde Triclosan 1%ig zusammen mit topischen Glukortikosteroiden im Vergleich zu Glukortikosteroiden ohne Antiseptikum bei 60 Patienten mit Neurodermitis eingesetzt [273]. Nach 14 Tagen zeigte sich bei den Patienten, die zusätzlich Triclosan angewendet hatten, eine signifikante Reduktion des SCORAD im Vergleich zur Kontrollgruppe. Nach 27 Tagen Behandlung waren allerdings keine signifikanten Unterschiede mehr im Ekzemscore bei

Vergleich beider Therapiearme zu beobachten. Es ergab sich jedoch eine signifikante Einsparung im Verbrauch topischer Glukortikosteroiden bei zusätzlicher Behandlung mit Triclosan.

In der monozentrischen, randomisierten, doppelblinden und Plazebo-kontrollierten Studie wurden in Chicago 31 Patienten im Alter von 6 Monaten bis 17 Jahren untersucht, die an einer moderaten bis schweren Neurodermitis und einer bakteriellen Superinfektion litten [274]. Die Patienten wurden zunächst über 14 Tage oral mit Cephalexin behandelt. Patienten des Verum-Armes erhielten eine intranasale Behandlung mit Mupirocin-Salbe sowie verdünnte Natriumhypochloritbäder in einer Konzentration von 0,005 Prozent für 5 bis 10 Minuten zweimal pro Woche. Die Kontrollgruppe erhielt eine intranasale Behandlung mit Vaseline und reine Wasserbäder. Patienten, die Mupirozin und Bleichebäder erhielten, zeigten eine bessere Abheilung der Ekzeme nach 1 bis 3 Monaten. Die Studie ist in mehrfacher Hinsicht aus methodischer Sicht problematisch. Zum einen sind die in der Studie dargestellten Besserungen der Ekzemescores marginal. Die Studie erreicht aufgrund der geringen Patientenzahl keine hohe statistische Aussagekraft. Weiterhin waren die im Verum-Arm behandelten Patienten schwerer betroffen als die Patienten in der Kontrollgruppe, sodass Änderungen hier eher darstellbar waren.

Antibiotische topische Therapien sollten grundsätzlich zurückhaltend eingesetzt werden. Eine Langzeitanwendung bei Neurodermitis verbietet sich. Leider wurden die Fusidinsäure-resistenten *Staphylococcus aureus* Stämme (FRSA) in der hier besprochenen Studie nicht genotypisiert. In den letzten Jahren wurden FRSA identifiziert und gut charakterisiert, die in verschiedenen europäischen Ländern Ausbrüche der Impetigo verursachten. Ihre Häufigkeit ist bei Neurodermitis bislang nicht gezielt untersucht worden. Die Quote von circa 6% FRSA in der aktuellen Studie ist vergleichsweise gering, bei Neurodermitis wurden zuvor Resistenzquoten bis zu 50% bei Langzeitbehandlung beschrieben.

Triclosan kann in einer Konzentration von 1% bei Säuglingen und 2% bei älteren Kindern und Erwachsenen auf entzündeter Haut eingesetzt werden. Alternative Wirkstoffe sind Chlorhexidin, rezeptiert z.B. 1%-ig in Basiscreme DAC (welches aber selten Kontaktallergien auslöst); Silber oder auf nässenden Ekzemen auch Octinidinlösung. Die früher häufig eingesetzten antiseptischen Farbstofflösungen Gentianaviolett (0,5%) oder Eosin (1%) werden im ambulanten Setting aufgrund ihrer Eigenfärbung nur noch begrenzt verwendet.

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

### ***Antibakterielle Therapie bei nicht sekundär infizierter Neurodermitis***

Es gibt keine Evidenz aus randomisierten Studien, dass orale Antibiotika einen Nutzen auf den Hautzustand bei Neurodermitis haben, wenn diese nicht infiziert aussieht [89, 275, 276].

Hierfür sprechen auch die Ergebnisse einer neueren Studie von Boguniewicz et al. mit dem Cephalosporin Cefuroxim. Das Cephalosporin führte im Vergleich zu Plazebo zu keiner signifikanten Verbesserung des Hautzustandes, obwohl die Kolonisierungsdichte von *Staphylococcus aureus* während des Behandlungszeitraums signifikant abnahm [277].

In einer Kurzzeitstudie verbesserte dagegen die topische Anwendung von Mupirocin die Haut bei Neurodermitis und reduzierte die bakterielle Kolonisierung. Jedoch gab es Bedenken, dass bei Anwendung von Mupirocin resistente Stämme gezüchtet werden könnten [278].

In einer englischen Studie an 62 Patienten (retrospektiv, Fragebögen) wurde ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Resistenzquote von *Staphylococcus aureus* gegenüber Fusidinsäure und der Anwendung der Substanz beschrieben [279]. Während kurze Anwendungszeiten von zwei Wochen oder weniger das Resistenzprofil nicht veränderten, waren häufige intermittierende Anwendungen von topischer Fusidinsäure besonders kritisch. Die Aussage der Studie wird allerdings limitiert durch kleine Subgruppengröße

In einem Cochrane-Review untersuchen die Autoren 22 Studien mit insgesamt 1.229 Teilnehmern, die wegen einer kutanen Kolonisierung mit Staphylokokken antiseptisch oder antibiotisch behandelt worden waren. Es zeigten sich insgesamt keine signifikanten Therapieeffekte auf den Schweregrad des Ekzems, wenn in kontrollierten Studien orale Antibiotika oder topische Antibiotika in Kombination mit Steroiden eingesetzt wurden. Daten aus kontrollierten Studien zur antiseptischen Therapie lagen praktisch nicht vor; die von Tan et al. beschriebene Einsparung von topischen Steroiden durch Triclosan ist ein Hinweis darauf, dass die Anwendung der Substanz in der Praxis sinnvoll sein kann [273].

Die Intervention mit antistaphylogenen Substanzen (Antibiotika, Antiseptika, antiseptische Textilien) führte dagegen in allen Studien zu einer signifikanten Reduktion von Staphylokokken auf der Haut. Eine Evidenz, dass eine antistaphylogene Behandlung bei klinisch nicht-infizierter Haut bei Neurodermitis nützt, konnte somit bislang nicht erbracht werden. Allerdings werden von den Autoren bessere und über längere Zeiträume durchgeführte Studien gefordert [280].

### *Antibakterielle Therapie bei klinisch sekundär infizierter Neurodermitis*

Die zweiwöchige Einnahme von Cefadroxil war effektiv bei Patienten mit Neurodermitis und klinisch infizierter Haut [281].

In einer 2006 erschienenen Studie [282] wurde die Wirksamkeit des topischen Antibiotikums Retapamulin in einer 1%igen Cremelösung mit der Wirksamkeit des Cephalosporins Cephalexin, das oral verabreicht wurde, bei sekundär infizierter Neurodermitis in einer randomisierten Studie verglichen. Nach einer Behandlungszeit von 10 Tagen hatten beide therapeutische Ansätze die gleiche klinische Wirksamkeit.

In einer Untersuchung von Resistenzquoten bei 102 Patienten mit Neurodermitis aus Hannover erwiesen sich die Antibiotika Oxacillin, Amoxicillin/Clavulansäure, Cephalexin und Cefuroxim mit Resistenzquoten von nur drei Prozent als relativ unproblematisch. Die in der Regel topisch eingesetzte Fusidinsäure war hier dagegen mit einer hohen Resistenzquote von 25% behaftet [283].

Ebenfalls mit dem Ziel, aktuelle Zahlen zur Resistenz von *S. aureus* bei Patienten mit Neurodermitis zu ermitteln, wurde eine Studie von Thum et al. durchgeführt [284]. Neben 258 Patienten mit Neurodermitis wurden 21 Patienten mit Impetigo untersucht. Bei 77,5% der Patienten mit Neurodermitis war die Haut mit *S. aureus* besiedelt (im Vergleich: 90,5% der Impetigo-Gruppe), wobei diese Patienten an einer schwereren Neurodermitis litten als die ohne Nachweis von *S. aureus* in mindestens einem Hautabstrich. Als antiseptische Vorbehandlung war innerhalb von zwei Wochen vor Untersuchung lediglich Triclosan von einer Untergruppe angewendet worden. Im Standardantibiogramm waren neben einer hohen Resistenzrate von 60% gegenüber Penicillin G und Amoxicillin/Ampicillin Resistenzraten von 15% gegenüber Erythromycin, 13% Clindamycin und 7% gegenüber Fusidinsäure zu beobachten. Knapp 95% aller *S.aureus*-Stämme in dieser Studie ließen sich durch Octenidin, 80,7% durch Chlorhexidin und 86,3% durch Retapamulin hemmen. 14,2% der Bakterienstämme konnten nicht durch eine Stammlösung mit Triclosan gehemmt werden, wobei die Autoren hier einschränkend kommentieren, dass die Werte zu Triclosan – mit vorrangig lipophilem Charakter - hier in einem hydrophilem Kulturmedium ermittelt worden sind.

In einer prospektiven Studie wurden 38 Patienten mit Neurodermitis und sekundärer Infektion mit *Staphylococcus aureus* untersucht und mit 38 Patienten mit Impetigo verglichen. 6,1% aller *Staphylococcus aureus* Stämme, die von der Haut bei sekundärer Impetiginisierung bei Neurodermitis isoliert worden waren, waren gegenüber Fusidinsäure resistent. Diese hohe Rate wurde deutlich übertroffen von Resistenzraten von 32% bei Impetigo und sogar 77% bei der Subgruppe von Patienten, die eine bullöse Impetigo aufwies [285].

In einer Untersuchung von 59 Kindern mit klinischer Impetigo und nachgewiesener Besiedlung mit *Staphylococcus aureus* wurde eine kombinierte Therapie mit topischen Glukokortikosteroiden und oralem Cephalexin, einem Cephalosporin der ersten Generation, durchgeführt [286]. Nach zwei Wochen wurden klinische Besserungen der impetiginisierten Läsionen dokumentiert, dieses betraf auch die Läsionen, bei denen eine Besiedlung mit MRSA nachweisbar war.

### *Antientzündliche Therapie*

Topische Glukokortikosteroide oder Calcineurinantagonisten stellen aufgrund ihrer antientzündlichen Wirkung einen effektiven Ansatz dar, um die Kolonisierung von *Staphylococcus aureus* zu reduzieren [238, 287].

### *Antimykotische Therapie*

Eine Studie zur Head-and-Neck-Dermatitis zeigte keinen Effekt von antimykotischen Cremes und Shampoos, die sich gegen *Malassezia sympodiales* richten [288].

Lintu et al. untersuchten 80 Patienten mit Neurodermitis im Bereich des Kopfes, des Nackens und der Schulterregion, bei denen eine Sensibilisierung (mittels IgE Test oder Prick Test) gegen *Malassezia sympodialis* oder *Candida albicans* nachweisbar war [289]. Es wurde die systemische Behandlung mit Ketokonazol oral gegen Plazebo über 30 Tage verglichen. Ketokonazol führte hier zu einer signifikanten Verbesserung des Hautzustands (SCORAD) und der Kolonisierungsdichte der Hefepilze im Vergleich zu Plazebo.

In einer 2006 publizierten Studie beschreiben Mayser et al. einen positiven therapeutischen Effekt des topischen Antimykotikums Ciclopiroxolamin auf die Neurodermitis mit Gesichts- und Nackenbeteiligung („Head-Neck-Shoulder-Dermatitis“) [290]. Nach einer 28-tägigen Behandlung mit der 1%igen Creme, die 2 x täglich aufgetragen wurde, kam es bei den behandelten Patienten im Vergleich zu Plazebopatienten zur signifikanten Besserung des IGA (Investigators Global Assessment).

In einer Übersichtsarbeit von 2008 wird die Rolle von *Malassezia*-Spezies für die Neurodermitis aktuell zusammengefasst [291]. Die sogenannte *Head and Neck Dermatitis* ist mit positiven Pricktestreaktionen oder spezifischen IgE-Antikörpern gegenüber *Malassezia*-Spezies assoziiert. Neben der Manifestation der Neurodermitis im Gesicht und Hals, bzw. im Nacken, ist die Wahrscheinlichkeit einer *Malassezia*-Allergie bei Exazerbationen der Erkrankung während der Jugend oder im jungen Erwachsenenalter, bei ausgeprägten Läsionen, die relativ therapieresistent sind, und bei dem Vorhandensein anderer atopischer Erkrankungen erhöht. Es werden zwei (obige) Studien zitiert, die auf eine Verbesserung der Neurodermitis unter Therapie mit Antimykotika, die über den Zeitraum von ein bis zwei Monaten gegeben wurden, bei diesen Patienten hinweisen.

### **Zusammenfassende Beurteilung**

- Orale Antibiotika haben keinen zusätzlichen Nutzen auf den Hautzustand bei Neurodermitis, wenn diese klinisch nicht infiziert aussieht.
- Es gibt Evidenz dafür, dass die kurzzeitige Anwendung von systemischen Antibiotika nützlich ist, wenn die Haut bei Neurodermitis klinisch infiziert ist.
- Es gibt Evidenz aus einer Kurzzeitstudie, dass die topische Anwendung von Mupirocin die Haut bei Neurodermitis verbessern kann und auch die bakterielle Kolonisierung reduzieren kann. Jedoch gibt es Bedenken, dass bei Anwendung von Mupirocin resistente Stämme gezüchtet werden könnten.
- Es gibt bislang kaum Evidenz aus kontrollierten Studien, dass Antiseptika bei Neurodermitis nützlich sind, wenn sie ohne zusätzliche Zeichen einer Superinfektion der Haut auf die Haut oder ins Bad gegeben werden.
- Eine antimykotische Therapie kann bei Patienten mit Neurodermitis, die unter einer Kopf-, Hals- und schulterbetonten Neurodermitis leiden, sinnvoll sein.
- Topische Glukokortikosteroide bzw. Calcineurinantagonisten allein stellen einen effektiven Ansatz dar, um die Kolonisierung von *Staphylococcus aureus* zu reduzieren.

## Therapieempfehlung

Bei Nichtansprechen auf topische Glukokortikosteroide/Calcineurininhibitoren und/oder evidenter Superinfektion kann der Einsatz einer zusätzlichen antimikrobiellen Therapie (topisch antiseptisch) bei chronisch rezidivierenden bzw. chronischen Ekzemen erwogen werden.

Die Therapie mit systemischen Antibiotika wird bei Ekzemen mit deutlichen klinischen Zeichen der bakteriellen Superinfektion empfohlen. Aufgrund der aktuellen Resistenzspektren kann z.B. das ausschließlich gegen grampositive Bakterien wirksame Cephalexin oder ein anderes Cephalosporin der ersten Generation empfohlen werden.

Eine längerfristige Anwendung von topischen Antibiotika (inkl. Fusidinsäure) wird wegen der Gefahr der Resistenzbildungen, und bei einigen topischen Antibiotika auch wegen der Sensibilisierungsgefahr, nicht empfohlen.

Bei dem klinischen Bild der *Head-Neck-Shoulder-Dermatitis* kann eine antimykotische Therapie erwogen werden. Dieses gilt insbesondere für Patienten mit Neurodermitis und einer deutlichen Sensibilisierung gegen *Malassezia spezies*.

### 3.6.2 Antimikrobielle Kleidung

#### Einleitung

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

#### Kontrollierte klinische Studien zur Wirksamkeit

In einer Studie wurde der Effekt von antiseptisch wirksamer Kleidung (Unterwäsche) auf die Neurodermitis untersucht. In einer offenen Seitenvergleichsstudie wurde gezeigt, dass derartige Kleidung die Kolonisierung der Haut bei Neurodermitis mit *Staphylococcus aureus* signifikant reduziert. Auch wurden (moderate) klinische Verbesserungen der Ekzeme an den Stellen beschrieben, an den Silber-beschichtete Kleidung getragen worden war [292].

Ricci et al. untersuchten in einer (nicht randomisierten) Vergleichsstudie 46 Kinder mit Neurodermitis, von denen 31 Kinder Seidenunterwäsche frei von Sericin, einem Seidenbestandteil, für den ein allergenes Potential beschrieben wurde, erhielten [293]. Diese Seidenwäsche war mit einem antiseptischen Zusatz (AEGIS AEM 5772/5) versetzt. Die Kinder in der Kontrollgruppe trugen Baumwollwäsche. Nach einer Woche war der Hautzustand, gemessen mittels SCORAD in der Gruppe der Kinder, die das antiseptisch wirksame Seidenprodukt getragen hatte, deutlich gebessert.

Jünger et al. verglichen Effekte von silberhaltigen Textilien mit denen von silberfreien Textilien und in einer 3. Kontrollgruppe mit dem Effekt des topischen Steroids Prednicarbat [294]. Nach einer 15tägigen Beobachtungszeit hatten sich sowohl die Patienten, die silberhaltige Textilien getragen hatten und die Prednicarbat-behandelten Patienten deutlich gebessert. In einer zweiten Phase der Studie, in der alle Patienten mit silberhaltigen Textilien ausgestattet wurden, verbesserte sich der Hautzustand in allen drei Patientengruppen.

Gauger et al. verglichen 35 Patienten, die silberhaltige Textilien trugen mit 22 Patienten in einer Placebogruppe über den Zeitraum von zwei Wochen [295]. Auch hier verbesserte sich das Ekzem signifikant nach der ersten Studienwoche, wobei die Verbesserung auch während der zweiten Studienwoche weiterhin zu beobachten war. Dieses bezieht sich auf den Hautzustand (SCORAD), die Lebensqualität und den Juckreiz.

In einer kleinen Pilotstudie wurden der klinische Effekt und biophysikalische Eigenschaften eines silberbeschichteten Zellulose-Stoffs mit inkorporiertem Meerestang bei zwölf Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Neurodermitis untersucht [296]. Hierbei trugen die Patienten Top und Leggings, die - i.S. eines rechts-links Vergleichs - jeweils zu einem Teil aus dem o.a. Material und zu zum anderen aus einem 100%igen Baumwollanteil bestanden. Nach vier Wochen war der Abfall des modifizierten „Halbseiten“ SCORADs (insbesondere das Symptom Juckreiz) und des transepidermalen Wasserverlusts (TEWL) nach Tragen der Silbertextilien im Vergleich signifikant. Es wird vermutet, dass eine Reduktion von *S. aureus* für diese Beobachtung mitverantwortlich ist, wobei

hierzu keine Daten in dieser Studie publiziert werden. Kritisch anzumerken ist, dass die Silber- Meerestang-Kleidung blau und der Baumwoll-Anteil weiß coloriert und somit die Patienten nicht verblindet waren. Auch zu Begleittherapien und Auswaschphasen werden in diesem Bericht keine Angaben gemacht.

Fluhr et al. untersuchten in einer einfach-verblindeten RCT die Sicherheit und Wirkungsweise einer ebenfalls silberbeschichteten und Meerestang-basierten Zellulosefaser bei 37 Patienten mit Neurodermitis im Vergleich zu Baumwolle, wobei zusätzlich auch noch Patch Tests durchgeführt wurden [297]. Es konnte dosisabhängig ein Abfangen induzierter reaktiver Sauerstoffspezies durch die Silberkleidung demonstriert werden, wobei keine Silberionen freigesetzt wurden oder im Stratum corneum nach 24stündiger Applikation und tape stripping nachweisbar waren. Epikutane Sensibilisierungen konnten ebenfalls nicht festgestellt werden. Das Tragen der Silbertextilien war mit einem signifikanten Abfall der Kolonisation mit *S. aureus* assoziiert. Insgesamt wird dieses Produkt von den Autoren daher als sicher und empfehlenswert für den Einsatz bei Neurodermitis bewertet.

Daeschlein et al. fokussierten auf die Fragestellungen, inwieweit es durch das Tragen von Silbertextilien bei Patienten mit Neurodermitis zu einer bakteriellen Kontamination kommt und auf die Wirksamkeit von verschiedenen Waschverfahren (maschinell vs Handwäsche) [298]. Die Ergebnisse zeigen, dass Silbertextilien im Vergleich zu Kontrolltextilien ohne Silber nach zwei Tagen ohne Waschung zwar weniger *S. aureus* aufwiesen, die Kontamination aber dennoch unerwartet hoch war, so dass hier von einem Rekontaminationsrisiko ausgegangen werden muss. Es wird daher empfohlen, Silbertextilien täglich zu wechseln und bei 60°C zu waschen.

In einer Studie mit 22 Kindern wurde in einer Rechts-Links-vergleichenden Studie im Bereich der Ellenbeugen auf der einen Seite über den Zeitraum von drei Wochen einen Stoff mit der quarternären Ammoniumverbindung AEGIS AEM 5772/5 verwendet, während auf der anderen Seite Stoffe ohne antimikrobiellen Zusatz eingesetzt wurden. Hierbei erwies sich AEGIS AEM 5772/5 im Hinblick auf den Ekzemzustand als wirksam [299].

Senti et al. verglichen den gleichen Stoff mit dem topischen Glukokortikosteroid Mometason-17-furoat 0.1% über die Dauer von sieben Tagen in einem weiteren Halbseitenversuch. Hier zeigte sich keine therapeutische Überlegenheit von Mometason [300].

In einer doppelblinden, randomisierten, explorativen Studie aus Japan wurde Unterwäsche aus Ethylenvinylalkohol-(EVOH) Fasern mit solcher aus Baumwolle bei Kindern mit Neurodermitis (3-9 Jahre) verglichen [301]. Ethylenvinylalkoholfasern werden hier ein geringeres Irritationspotential und ein besserer Effekt auf physiologische Funktionen zugeschrieben, wobei allerdings der genaue Effekt seitens der Autoren als bislang unbekannt eingestuft wird. Die Untersuchung erfolgte bei 21 Kindern (n=11 Verum vs n=10 Kontrollgruppe) über einen Zeitraum von vier Wochen. Begleitmedikationen oder Auswaschphasen wurden in dieser Studie nicht definiert. Der objektive SCORAD nahm in beiden Gruppen signifikant ab, wobei der als „SCORAD Score“ definierte Zielparame- ter (Ausmaß und Intensität der Erkrankung sowie subjektiven Symptome) wie auch die Kortisolspiegel im Urin in der EVOH-Gruppe signifikant abnahmen. Die Autoren schlussfolgern daher, dass EVOH-Unterwäsche vornehmlich hinsichtlich der subjektiven Symptome Juckreiz und Schlaflosigkeit präventiv wirke und Stressstimuli reduziere. Dass in beiden Gruppen der objektive SCORAD sank, führen die Autoren darauf zurück, dass neue Wäsche weniger irritativ als oft gewaschene Kleidung sei. Die reduzierten Kortisolspiegel könnten lt. Autoren auf die „Biokompatibilität“, hier durch eine besondere Weichheit der EVOH-Wäsche, zurückzuführen sein.

## Zusammenfassende Beurteilung

Antiseptisch wirkende Unterwäsche hat einen moderaten klinischen Effekt auf die Neurodermitis. Zurzeit limitierend für die breite Anwendung sind die Kosten für die Textilien.

## Therapieempfehlung

Bei chronischer Neurodermitis kann das Tragen von antimikrobiell wirkender Wäsche (z.B. silbernitrat-haltige Wäsche) erwogen werden.



### 3.7 Antihistaminika

#### **Einleitung**

Der Leidensdruck bei Neurodermitis entsteht durch den chronischen bzw. chronisch-rezidivierenden Juckreiz, welcher ein Leitsymptom der Neurodermitis ist. Befunde, die mit bildgebenden Verfahren des ZNS erhoben wurden, ergeben ein komplexes Muster von zerebraler Aktivierung nach experimenteller Induktion (z. B. mittels Histamin-Pricktestung) von Pruritus beim Menschen. Wie in verschiedenen Einzelstudien gezeigt und von Pfab et al. zusammengefasst wurde [302], ist die zentrale Verarbeitung von Pruritus bei Patienten mit Neurodermitis dabei anders als bei Hautgesunden.

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

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

#### **Kontrollierte klinische Studien zur Wirksamkeit**

##### *Sedierende H1 Antihistaminika*

Eine Reihe von kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von systemischen Antihistaminika bei Neurodermitis wurde bis 2000 dargestellt. Die Qualität war nach Einschätzung der Autoren des systematischen Reviews [89] mäßig. Viele RCT verwendeten ein Crossover-Design, das für die Untersuchung von Therapieeffekten bei Neurodermitis nicht optimal ist.

##### *Sedierende H1 Antihistaminika im Vergleich zu Plazebo*

Es liegen fünf RCT zu sedierenden H1 Antihistaminika bei Neurodermitis vor. [303-307], von denen keine eine klinische Wirksamkeit von sedierenden Antihistaminika auf die Neurodermitis zeigte. Vier dieser Studien hatten kleine Fallzahlen (<50 Patienten).

In der größten Plazebokontrollierten Multicenterstudie wurden insgesamt 155 Kinder mit Neurodermitis zwischen ein und zwölf Jahren (mittleres Alter: sieben Jahre) über vier Wochen mit Chlorpheniraminemaleat versus Plazebo behandelt [307]. Die Dosierung durfte bei Bedarf gesteigert werden. Es zeigte sich kein Effekt von Chlorpheniraminemaleat auf die Neurodermitisausprägung oder den Juckreiz.

##### *Weniger bzw. nicht sedierende H1 Antihistaminika*

Bis 2000 wurden sechs RCT mit Fallzahlen <100 Patienten mit widersprüchlichen Ergebnissen publiziert. In drei dieser Studien wurde ein Effekt von nicht oder weniger sedierenden H1 Antihistaminika auf den Juckreiz bei Neurodermitis im Vergleich zu Plazebo beschrieben [308-310]. In den Studien von Langeland et al. und La Rosa et al. wurde darüber hinaus ein leichter Effekt auf den Hautzustand beschrieben, wobei die Zahl der insgesamt rekrutierten Patienten in beiden Studien niedrig war.

In zwei weiteren Studien hatten weniger sedierende H1 Antihistaminika weder einen signifikanten Effekt auf den Juckreiz noch auf den Hautzustand [311, 312]:

In einer größer angelegten Untersuchung (n=187) [313] wurden drei verschiedene Dosen von Cetirizin mit Plazebo verglichen. Die vierfache der empfohlenen Dosis führte dabei zu Therapieeffekten auf die Neurodermitis (und zu einer Sedierung).

Loratadinsirup versus Plazebo wurde über 15 Tage in Kombination mit Mometasonfuroat 0,1% Creme einmal täglich verabreicht [314]. Hier zeigte sich eine signifikante Verbesserung des SCORAD und Juckreizes in beiden Gruppen nach 15 Tagen ( $p < 0,001$ ), der auf das topische Steroid zurückzuführen war. Es konnte jedoch kein zusätzlicher Effekt von Loratadin gezeigt werden.

In der sogenannten ETAC Studie wurden 817 Kindern (12 bis 24 Monate) mit Neurodermitis Cetirizin (0,25 mg/kg) oder Plazebo 2x täglich über 18 Monate verabreicht [315]. Auch hier zeigten sich signifikante Verbesserungen im SCORAD in beiden Gruppen ( $p < 0,001$ ) über die Studienperiode von

18 Monaten. Allerdings wurde als Hinweis auf einen möglichen therapeutischen Effekt auf die Neurodermitis ein signifikant höherer Verbrauch von anderen Antihistaminika in der Plazebogruppe als in der Cetrizingruppe (24,9 % versus 18,6 %,  $p = 0,03$ ) beobachtet. In der Untergruppe von Kindern mit einem SCORAD >25 war ein steroidsparender Effekt durch Cetirizin erfassbar.

In einer weiteren Publikation wurden die unerwünschten Arzneimittelwirkungen während der Behandlung mit Cetirizin versus Plazebo in der ETAC Studie verglichen [316]. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Die ETAC Studie ergab für die frühe, regelmäßige Gabe von Cetirizin im Kleinkindalter weiterhin Hinweise, dass sich die Entwicklung eines allergischen Asthma bronchiale bei Vorliegen einer Sensibilisierung gegenüber Inhalationsallergenen verzögert. In der Folgestudie („EPAAC“ Studie) konnte der Befund mit Levocetirizin nicht reproduziert werden [317].

In einer weiteren, groß angelegten Studie wurden 392 Patienten (>16 Jahre) mit Neurodermitis untersucht [318]. Hier wurde Fexofenadinhydrochlorid 60 mg versus Plazebo über eine Woche 2x täglich verabreicht. Als Begleitmedikation wurde 0,1 % Hydrokortisonbutyrat 2x täglich in beiden Gruppen angewandt. Eine signifikante Senkung des Juckreizscores mit einem signifikanten Effekt bereits nach einem Tag, der über den kurzen Behandlungszeitraum stabil blieb, wurde beschrieben.

In einer Metaanalyse klinischer Therapiestudien wurden randomisierte prospektive Studien mit mindestens 20 Teilnehmern ausgewertet, die zwischen 1977 und 2011 durchgeführt und bei denen die Reduktion des Pruritus bei Neurodermitis gezielt erfasst worden war [319]. Insgesamt waren 52 Studien auswertbar (42 zur topischen und zehn zur systemischen Behandlung). Der Großteil auswertbarer Studien untersuchte die Effekte von Calcineurinhibitoren. Der mittlere antipruritische Effekt wurde hier, wie auch für die topischen Glukokortikosteroide, im Mittel mit ca. 35 % angegeben. Hinsichtlich topischer Antihistaminika wurden vier Studien in die Metaanalyse eingeschlossen, hier konnte eine Juckreizreduktion von 27% ermittelt werden. Zum Effekt oraler Antihistaminika wurde lediglich eine Studie berücksichtigt, wobei keine signifikante Juckreizreduktion beobachtet wurde. Für die zur Behandlung der Neurodermitis üblichen Immunsuppressiva lagen keine Ergebnisse vor, die gepoolt werden konnten. Viele Therapiestudien in dieser Metaanalyse zur Neurodermitis erfassen Veränderungen des Juckreiz-Scores nicht gezielt. So konnten Effekte von antiinflammatorischen Substanzen auf den Pruritus bei Neurodermitis, die systemisch gegeben werden, hier nicht vergleichend ausgewertet werden.

## **Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Sicherheitsprofil**

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

Die Kommission für Arzneimittelsicherheit im Kindesalter (KASK) der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) rät aufgrund eines sehr ungünstigen Nutzen-Risiko-Profiles von der Anwendung teils frei verkäuflicher, sedierender Antihistaminika (z. B. Doxylamin, Diphenhydramin, Dimenhydrinat [Diphenhydramintheophyllinat], Promethazin) ab [320].

### *H2 Antihistaminika*

In zwei Studien, die den Effekt von H2 Antihistaminika auf die Neurodermitis untersuchten, wurde kein positives Ergebnis berichtet [304, 305]. Wahrscheinlich sind beide Studien aber „under-powered“, um mindestens eine mäßige Verbesserung der Neurodermitis zu entdecken [89].

## **Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Sicherheitsprofil**

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

## Zusammenfassende Beurteilung

Es existieren keine kontrollierten Studien, die eine klinische Wirksamkeit von sedierenden Antihistaminika auf die Neurodermitis zeigen.

Allerdings haben H1 Antihistaminika zum Teil einen signifikanten Effekt auf die Sedierung, eine unerwünschte Arzneimittelwirkung, die therapeutisch genutzt werden kann.

Nicht sedierende Antihistaminika führten in den meisten kontrollierten Studien zur mäßigen Juckreizreduktion bei Neurodermitis.

Ein deutlicher therapeutischer Effekt von nicht sedierenden H1 Antihistaminika auf den Hautzustand bei Neurodermitis ist aus vorhandenen klinischen Studien nicht ableitbar.

Eine Begleitmedikation mit H1 Antihistaminika ist aufgrund der Juckreizreduktion und der Sedierung bei Neurodermitis zu rechtfertigen.

## Therapieempfehlung

Es gibt keine Evidenz für den Nutzen von H1-Antihistaminika zur Behandlung des Pruritus bei Neurodermitis. In Einzelfällen bei schweren, akuten Schüben können H1-Antihistaminika in Kombination mit anderen Therapiemaßnahmen eingesetzt werden.

Ein Einsatz von topischen H1-Rezeptorantagonisten wird nicht empfohlen.

H2-Antihistaminika werden nicht zur Therapie der Neurodermitis empfohlen.

## 3.8 Mastzellstabilisatoren (Cromoglycinsäure) und Ketotifen

Orale Cromoglycinsäure und Nedocromil zeigten keinen therapeutischen Effekt auf die Neurodermitis (zusammengefasst in Hoare et al. im Jahr 2000) [89].

Auch Ketotifen hatte weder bei Kindern noch bei Erwachsenen einen therapeutischen Effekt [321, 322].

## Therapieempfehlung

Mastzellstabilisatoren und Ketotifen werden nicht zur Therapie der Neurodermitis empfohlen.

## 3.9 Spezifische Immuntherapie

Die spezifische Immuntherapie mit Allergenen (Hyposensibilisierung) wird zur Behandlung von respiratorischen allergischen Erkrankungen (Rhinitis allergica, mildes allergisches Asthma bronchiale) bei gesicherter klinischer Relevanz einer IgE-vermittelten Sensibilisierung gegenüber dem betreffenden Allergen eingesetzt. Da spezifische Sensibilisierungen auch bei den meisten Patienten mit Neurodermitis nachweisbar sind, liegt die Frage der Überprüfung der Wirksamkeit dieser Therapie bei Neurodermitis nahe.

## Klinische Studien zur Wirksamkeit

In der ersten Studie wurden 26 Kinder durch wöchentliche Injektionen mit Hausstaubmilbenextrakt oder Plazebo über den Zeitraum von acht Monaten behandelt. Die klinischen Scores verbesserten sich deutlich in beiden Gruppen ohne deutlichen Unterschied [323].

In einer weiteren Studie wurde eine orale Immuntherapie mit Hausstaubmilbenextrakt durchgeführt, die zu keiner statistisch signifikanten Verbesserung führte [324]. Heute besteht allerdings Konsens, dass die orale spezifische Immuntherapie allgemein ineffektiv und von der sublingualen spezifischen Immuntherapie getrennt zu betrachten ist [325].

In einer dritten Studie, durchgeführt mit einem Hausstaubmilbenextrakt, der wöchentlich injiziert wurde, kam es zur Verbesserung in der Verum- und in der Plazebogruppe, wobei der Effekt in der Verumgruppe klinisch ausgeprägter war [326].

Weiterhin sind die Ergebnisse einer randomisierten, kontrollierten Studie mit Immunkomplexen, in denen Hausstaubmilbenallergene enthalten waren, als Modifikation der spezifischen Immuntherapie zu berücksichtigen [327]. In dieser Studie wurde ein signifikanter Effekt der Immunkomplextherapie im Vergleich zur Plazebothherapie dargestellt mit einer Verbesserung des von den Autoren definierten Ekzemscores. Die Reduktion des Juckreizes war in beiden Gruppen nicht deutlich unterschiedlich. Die Autoren forderten selbst eine Reproduktion ihrer Ergebnisse, die bislang jedoch nicht erfolgte.

Werfel et al. untersuchten in einer Dosisfindungsstudie 89 Patienten mit Neurodermitis mit einer Sensibilisierung gegen Hausstaubmilben (CAP-FEIA  $\geq 4$ ) mit drei unterschiedlichen Dosierungen der Allergenextrakte, die wöchentlich injiziert worden waren [328]. Bereits nach achtwöchiger Therapie zeigte sich eine signifikante Überlegenheit (im Hinblick auf den Hautscore SCORAD) in den beiden Behandlungsgruppen, denen mehr Hausstaubmilbenextrakt wöchentlich injiziert wurde im Vergleich zur Gruppe, in der nur niedrige Allergendosen verwendet wurden. Der Therapieeffekt der höheren Hausstaubmilbenkonzentrationen hielt über den Beobachtungszeitraum von einem Jahr an. Auch zeigte sich in den Behandlungsgruppen, denen höhere Hausstaubmilbenkonzentrationen injiziert worden waren, ein reduzierter Verbrauch von topischen Glukokortikosteroiden.

In einer weiteren doppelblinden, Plazebokontrollierten Studie, die allerdings mit weniger Patienten (n=20) mit monovalenter Hausstaubmilben- oder Gräserpollensensibilisierung durchgeführt worden war, konnte von Silny et al. eine Verbesserung des objektiven Hautbildes und der subjektiven Symptome Juckreiz und Schlaflosigkeit beobachtet werden [329].

In einer 2007 publizierten randomisierten, plazebokontrollierten Studie zur sublingualen Immuntherapie (SLIT) bei Neurodermitis, die noch nicht in den o.g. Übersichtsarbeiten erfasst werden konnte, wurden Kinder zwischen fünf und 16 Jahren, einem SCORAD  $> 7$  und einer Sensibilisierung gegenüber Hausstaubmilben aufgenommen [330]. Die SLIT bzw. Plazebo wurden hier über 18 Monate verabreicht. Die Differenz zum SCORAD-Anfangswert war nach einer Behandlungszeit von neun Monaten signifikant und es wurde auch eine Reduktion des Medikamentenscores in der aktiv behandelten Gruppe beobachtet. Im Gegensatz zu den Ergebnissen, die mit der subkutanen Immuntherapie erzielt wurden, wurden hier signifikante Ergebnisse lediglich bei Patienten mit leicht oder mäßig ausgeprägten Ekzemen, nicht dagegen mit schwerer Neurodermitis gefunden.

In einer 2011 publizierten Multicenter-Studie mit einem Birkenpollenextrakt, der bei 55 erwachsenen Patienten mit moderater bis schwer ausgeprägter Neurodermitis und Birkenpollen-Sensibilisierung über 12 Wochen durchgeführt worden war, wurde eine Reduktion des Hautscores (SCORAD) um 34% beschrieben [331]. Einschränkend ist hier zu erwähnen, dass die Studie ein offenes Design hatte und keine Kontrollgruppe untersucht worden war.

Während im Zeitraum zwischen 2007 und 2011 keine größeren, plazebokontrollierten Studien publiziert wurden, wurde Ende 2012 dann Ergebnisse einer Multicenter-Studie veröffentlicht, in der mit Hausstaubmilben prospektiv, plazebokontrolliert s.c. behandelt wurde [332]. Die Patienten durften bei Bedarf topische Steroide der Klasse 2 und Pimecrolimus einsetzen. Insgesamt gab es keinen signifikanten Effekt in der Intention-to-treat (ITT) Gruppe. Bei der Analyse von Subgruppen zeigte sich immerhin, dass Patienten mit einem hohen Hautscore (SCORAD  $> 50$ ) mäßig, aber signifikant von der spezifischen Immuntherapie mit Hausstaubmilbenallergenen profitierten, während der Hautzustand bei weniger stark betroffenen Patienten nicht gebessert wurde.

In einer kleineren nicht-kontrollierten Pilotstudie wurden neun Patienten (13-36 Jahre) mit schwerer, therapierefraktärer Neurodermitis und Sensibilisierung gegenüber Hausstaubmilben über 12 Monate mit einer Kombination aus subkutaner spezifischer Ultra-Rush Immuntherapie mit einem Hausstaubmilbenextrakt und gleichzeitigem Beginn der Einnahme von Ciclosporin A (initial 100 mg/Tag, nach vier Wochen entsprechend individueller Tolerabilität Steigerung auf 200mg/Tag, im Verlauf Reduktion der Ciclosporin-Dosis alle vier Wochen bei klinischem Ansprechen und Beendigung der Einnahme bei kontrolliertem Krankheitsbild) behandelt [333]. Hierbei konnte bei sechs von acht Patienten eine 50%ige Verbesserung der Neurodermitis beobachtet werden. Limitationen der Studie

sind die bislang nicht bekannten immunologischen Effekte einer Kombination aus beiden Therapieansätzen sowie das nicht-kontrollierte Studiendesign. Darüber hinaus wurde im Beobachtungszeitraum eine Standardtherapie mit topischer Behandlung, aber insbesondere auch mit Einsatz von systemischen Glukokortikosteroiden bei akuter Exazerbation fortgeführt.

Jeweils in einem Literaturüberblick fassen Bussmann et al., Darsow et al. und Novak et al. kontrollierte und offene publizierte Studien und Fallberichte zum Thema spezifische Immuntherapie bei Neurodermitis zusammen, die in der Mehrzahl auf die klinische Wirksamkeit der subkutanen spezifischen Immuntherapie bei Neurodermitis hinweisen [334-337].

Kürzlich wurde eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse randomisierter kontrollierter Versuche zur Allergen-spezifischen Immuntherapie bei Neurodermitis aus Südkorea publiziert [338]. Die Autoren identifizierten acht randomisierte kontrollierte Studien mit insgesamt 385 Probanden. Sie errechneten einen positiven Effekt der spezifischen Immuntherapie auf die Neurodermitis, wonach die Besserung im Vergleich zu Placebo etwa fünf Mal so hoch war, bei Langzeitbehandlung sogar etwa sechs Mal so hoch und bei Patienten, die unter einer besonders schweren Form der Neurodermitis litten, etwa drei Mal so hoch. Dieses werten sie als moderate Effektstärke. Einschränkend diskutieren sie die relativ geringe Zahl der Studien. Bei näherer Betrachtung der acht selektionierten Studien, die zwischen 1974 und 2012 durchgeführt worden waren, fällt auf, dass die Probandenzahl mit einer Ausnahme zwischen 20 bis 56 lag und somit recht gering war und dass signifikante Effekte, die die Behandlung favorisierten, lediglich in fünf kleineren Studien beschrieben wurden. Insbesondere in der größten Studie mit 168 Patienten war kein signifikanter Effekt auf die Neurodermitis in der ITT Analyse messbar [332], s.o.

In einer weiteren prospektiven, plazebokontrollierten Studie, deren vorläufige Ergebnisse bislang nur in einer kurzen Übersicht [332] publiziert wurden, kam es unter der spezifischen Immuntherapie mit Hausstaubmilbenextrakt subkutan zu keiner Besserung bei allerdings deutlich ausgeprägter Plazeboreaktion.

### **Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Sicherheitsprofil**

Auf die aktuelle S2-Leitlinie der AWMF „Spezifische Immuntherapie bei allergischen IgE-vermittelten Erkrankungen“ wird verwiesen [339].

### **Zusammenfassende Beurteilung**

Die subkutane spezifische Immuntherapie mit Hausstaubmilbenallergenen ist wahrscheinlich bei hochgradig sensibilisierten erwachsenen Patienten mit Neurodermitis wirksam, die Hinweise auf eine aerogene Triggerung des Ekzems in der Anamnese bieten.

### **Therapieempfehlung**

Die Durchführung der subkutanen spezifischen Immuntherapie im Rahmen der zugelassenen Indikation (Rhinitis allergica, allergisches Asthma bronchiale, Insektengiftallergie) bei gleichzeitig bestehender Neurodermitis kann empfohlen werden (siehe S2-Leitlinie „Spezifische Immuntherapie mit Allergenen“).

Der Einsatz der Therapie allein wegen der Neurodermitis kann bei schwer betroffenen Patienten bei V.a. aerogen-getriggertes Ekzem und korrespondierendem Nachweis einer Sensibilisierung erwogen werden.

Ein aktueller Überblick zur Evidenz über die im Folgenden ausführlich dargestellten systemischen immunmodulatorischen Therapieverfahren ist der Referenz von Roekevisch et al. zu entnehmen [340].

### 3.10 Systemtherapie

Hier wird auf das gesonderte Dokument verwiesen:

**Aktualisierung „Systemtherapie bei Neurodermitis“ zur  
Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis]**

**Entwicklungsstufe: S2k - 2020**

**[ICD 10: L20.8, L20.9, L28.0]**

**AWMF-Registernummer: 013-027**

Aktualisierung Systemtherapie: 02/2020

## 4. Nichtmedikamentöse Therapieverfahren

### 4.1 Phototherapie

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

Es stehen folgende Strahlenspektren zur Verfügung:

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

#### Kontrollierte klinische Studien zur Wirksamkeit

In einem systematischen Review [89] wurden sechs RCT zusammengefasst, in denen verschiedene Ansätze der Phototherapie in Bezug auf die Neurodermitis geprüft wurden. Hieraus ließen sich folgende Evidenzen ableiten:

Eine Phototherapie mit UVB (sowohl Schmalband als auch Breitband) ist effektiver als Plazebo [341]. Eine Phototherapie mit UVB (Schmalband) ist effektiver als eine Phototherapie mit UVA [342, 343] (Reynolds et al. 1999 im HTA-Bericht [89]). Eine Phototherapie mit UVA-1 (Hochdosis) ist effektiver als eine kombinierte UVA/UVB Therapie [344]. Eine Phototherapie mit UVA-1 (Hochdosis) ist effektiver als eine Therapie mit topischen Glukokortikosteroiden im akuten Schub [345].

Folgende weitere kontrollierte Studien zur Phototherapie bei Neurodermitis wurden publiziert:

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

Reynolds et al. beschrieben, dass eine begleitende Phototherapie mit Schmalband-UVB (311–313nm) effektiver ist als eine begleitende Behandlung mit UVA-1 (340 – 400 nm, mittlere Dosis) oder mit sichtbarem Licht (>400nm) [346].

In einem Halbseitenversuch wurden in einer anderen Studie [347] neun erwachsene Patienten mit chronischer Neurodermitis mit einer Schmalband-UVB (mittlere Dosis 9,5 mW/cm<sup>2</sup>) bzw. mit UVA-1 (mittlere Dosis 60 J/cm<sup>2</sup>) Bestrahlungstherapie 3x die Woche behandelt. Die Behandlungszeit betrug bis zu acht Wochen. UVB erwies sich auch hier in Bezug auf den Hautscore als effektiver als die UVA-1 Therapie in mittlerer Dosis.

Speziell für die Neurodermitis wurde ein systematischer Review von Meduri et. al. [348] publiziert. Hier wurden neun klinische Studien ausgewählt, deren methodische Qualität aus Sicht der Autoren ausreichend war, um sie in einem systematischen Review zu bewerten. Auch wenn es nur wenige „Head-to-Head-Studien“ gibt, scheint die UVA-1 Bestrahlung im Vergleich zur UVA/B Bestrahlung einen schnelleren Wirkungseintritt zu zeigen. UVB Schmalband (311 nm) zeigte sich in zwei vergleichenden Studien effektiver bei der chronischen Neurodermitis im Vergleich zu Breitband UVA oder UVA-1. Die Autoren schlussfolgern, dass auf dem Boden der verfügbaren Evidenzen folgende Empfehlung ausgesprochen werden kann: Die Phototherapie mit einer mitteldosierten UVA-1 Bestrahlung (50 Joule/cm<sup>2</sup>) sollte verwendet werden, um akute Schübe der Neurodermitis zu

behandeln, während UVB (insbesondere Schmalband UVB-311 nm) im Management der chronischen Neurodermitis eingesetzt werden sollte.

In einer Vergleichsstudie wurden Patienten mit Neurodermitis mit UVA-1 (mittlere Dosis) vs. UVB 311nm bestrahlt. Beide Therapiemodalitäten führten zur deutlichen Verbesserung des Hautzustandes. Es gab keinen Unterschied hinsichtlich der Effektivität in einem sechswöchigen Behandlungsintervall [349].

In einer niederländischen Studie wurden 13 Patienten im Halbseiten- Vergleich mittels UVB 311nm bzw. UVA-1 mit mittlerer Dosierung behandelt. Auch hier war die klinische Effektivität bei beiden Bestrahlungsmodalitäten gleich [350].

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

Aufgrund starker Wärmeentwicklung bei der konventionellen UVA1-Therapie und daraus resultierendem vermehrten Schwitzen und Pruritus wurden UVA-1-Bestrahlungsgeräte entwickelt, bei denen der Infrarotanteil durch Filtersysteme eliminiert wird (UVA-1 „Kaltlichttherapie“). Eine 1999 publizierte Studie verglich die UVA-1 Kaltlichtbehandlung mit UVA-1 (konventionelles System) und mit einer UVA/UVB Therapie [351]. Hier wurden 70 Patienten mit schwerer Neurodermitis (SCORAD>45) untersucht. Jeweils 30 Patienten erhielten jeweils 15 Bestrahlungen mit 50 J/cm<sup>2</sup> UVA-1 oder 50 J/cm<sup>2</sup> UVA-1 Kaltlicht versus UVB (max. Dosis 0,30 J/cm<sup>2</sup>) in Kombination mit UVA (max. Dosis 8 J/cm<sup>2</sup>). UVA-1 Kaltlicht führte zu ähnlichen Ergebnissen wie die konventionelle UVA-1 Behandlung. Im Vergleich zu den beiden Gruppen, die UVA-1 erhielten, war der UVA/UVB Effekt signifikant geringer.

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

In der Behandlung der mittelschweren Neurodermitis erwies sich sowohl die Hochdosis-UVA1-Therapie (maximale Einzeldosis 130 J/cm<sup>2</sup>) als auch eine mittlere Dosis (maximale Einzeldosis 65 J/cm<sup>2</sup>) als effektiv in der Behandlung von Patienten mit einer Neurodermitis mit einem initialen SCORAD von >30. Die Niedrigdosis-Therapie (maximale Einzeldosis 20 J/cm<sup>2</sup>) zeigte dagegen keine Wirkung [352].

#### *UVA1 versus Systemische PUVA*

Vierzig Patienten mit schwerer generalisierter Neurodermitis wurden in eine randomisierte, Untersucher-verblindete Cross-over Studie eingeschlossen [353]. Das Behandlungsschema bestand entweder aus zunächst 15 UVA1-Belichtungen (Mitteldosis, 70J/cm<sup>2</sup>) und im Falle eines Rezidivs zusätzlich in der Behandlung mit 5-MOP in Kombination mit UVA oder andersherum. 23 Patienten nahmen an der Studie mit 12-monatigem Follow-up vollständig teil.

Die PUVA-Behandlung führte zu einer signifikant stärkeren Verbesserung des Hautzustandes (SCORAD) als dies unter UVA1 der Fall war. Auch der Zeitraum bis zum Auftreten eines Rezidivs war in der PUVA-Gruppe signifikant länger (4-12 Wochen vs 4-26 Wochen).

#### *UVA/UVB versus Ciclosporin A*

In einer offenen, randomisierten Studie mit jeweils 36 Patienten in parallelisierten Gruppen wurde in einer Multicenterstudie eine Phototherapie mit UVA/UVB mit einer systemischen Therapie mit Ciclosporin A verglichen [354]. Hier wurden jeweils 8-wöchige Behandlungszyklen mit Ciclosporin A mit UVA (bis 16J/cm<sup>2</sup>) / UVB (bis 0,26 J/cm<sup>2</sup>) (2 bis 3 Behandlungen/Woche) verglichen. Ciclosporin führte zu signifikant mehr Tagen mit Remissionen als die UVA/UVB Behandlung über die Periode von einem Jahr.



### *Balneo-PUVA*

Die systemische Psoralengabe kann mit belastenden, länger andauernden Nebeneffekten wie Photosensibilität und Nausea einhergehen, die bei der Balneo-PUVA nicht zu beobachten sind. Letztere Therapieform führte im Rahmen einer Pilotstudie, bei der die Patienten 2 bis 3mal pro Woche eine Balneo-PUVA-Therapie erhielten, nach 30 Behandlungen zu einer signifikanten Abnahme der betroffenen Körperoberfläche, der Ausprägung des Ekzems, des Pruritus und der Schlaflosigkeit [355].

### *UVB versus Balneo-PUVA*

Die UVB-Therapie (Schmalspektrum UVB 310–313nm) wurde im Halbseitenversuch bei der Behandlung der schweren chronischen Neurodermitis mit der Bade-PUVA verglichen. Beide Interventionen erwiesen sich als effektiv in der Behandlung der chronischen Neurodermitis. Aufgrund der unkomplizierteren Durchführung zog der überwiegende Teil der behandelten Patienten im Nachhinein die Schmalspektrum-UVB-Therapie vor [356].

In einer prospektiven randomisierten Studie wurde die Schmalspektrum-UVB-Therapie mit einer Balneo-Phototherapie verglichen, in der die Behandlungsmodalitäten des Toten Meeres simuliert wurden [357]. Hier wurden 1.080 Patienten mit moderater bis schwerer Neurodermitis entweder mit UVB 311 nm in Kombination mit einem Bad in 10% Totes Meersalz mit einer Monotherapie mit Schmalspektrum-UVB 311 nm alleine verglichen. Nach 35 Behandlungssitzungen ergab sich eine statistisch signifikante Differenz von einem um 26% besseren Effekt nach Kombination von UVB 311 nm und Balneo-Therapie im Vergleich zur UVB 311 nm Monotherapie. Die Balneo-Phototherapie war mit einem etwas höheren Anteil milder unerwünschter Arzneimittelwirkungen verbunden, der aber nicht zu einer erhöhten Abbruchrate an der Studie führte. Die Balneo-Phototherapie hatte hier einen deutlichen Vorteil gegenüber der Monotherapie.

### *Langwelliges sichtbares Licht*

Es liegt eine einfach-blinde Seitenvergleichsstudie mit 10 Patienten mit atopischem Hand- und/oder Fußekzem zur Wirksamkeit von langwelligem, sichtbarem Licht (>380nm) im Vergleich zu einer Scheinbestrahlung vor, die einen therapeutischen Effekt beschreibt. Allerdings war in dieser Studie regelmäßig die „Scheinbestrahlung“ der Bestrahlung mit langwelligem Licht vorausgegangen und die Untersucher waren nicht verblindet [358].

In einer offenen Untersuchung [359] wurde eine Blaulichtbestrahlung in einer Dosierung von 29 J/cm<sup>2</sup> über fünf Folgetage in mehreren Zyklen angewendet. Die Patienten bestimmten je nach Hautzustand selbst, wie viele Zyklen durchgeführt werden sollten. Hautverbesserungen, gemessen über den EASI-Score, wurden nach 2 bis 3 Zyklen beobachtet. Der EASI-Score verbesserte sich zwischen 40% und 54% nach 3 bis 6 Monaten. Immunologische Parameter, die begleitend zur Studie bestimmt wurden, veränderten sich dagegen nicht signifikant. Auch der Verbrauch an symptomatischen Medikamenten (wie Mometasoncreme) verringerte sich nicht. Das offene Design dieser Studie erlaubt keine Rückschlüsse auf die Wirksamkeit. Die Schlussfolgerung der Autoren lautet, dass größere prospektive, randomisierte Plazebo-kontrollierte klinische Studien folgen sollten

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

### *Excimer-Laser (Schmalspektrum UVB) versus Clobetasolpropionat*

In einer prospektiven, randomisierten, untersucherverblindeten Studie erhielten 13 Patienten mit einer pruriginösen Variante einer Neurodermitis im intraindividuellen Seitenvergleich über zehn Wochen eine Behandlung mittels Excimer-Laser (2xWoche) und mittels Clobetasolpropionat 0.05% Salbe (1xTag) [360]. Beide Behandlungsformen führten nach zehn Wochen zu einer signifikanten klinischen

Verbesserung, während in der Follow-up Phase (Woche 14-34) die Behandlung mittels Excimer-Laser effektiver war. Histopathologische Analysen von Hautbiopsien zeigten eine signifikante Abnahme der Epidermisdicke und des histologischen Infiltrates unter Excimer-Laser. Insgesamt bewerten die Autoren diese Behandlung als sicher und effektiv zur Behandlung einer therapieresistenten pruriginösen Neurodermitis.

### **Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Sicherheitsprofil**

Das Risiko von Herpes-simplex-Rezidiven steigt besonders bei hoch dosierter UVA1-Behandlung, was besonders bei Patienten mit Neurodermitis problematisch sein kann (Gefahr der Entwicklung eines Eczema herpeticatum). Hinsichtlich chronischer Langzeiteffekte sind die vorzeitige Hautalterung und ein möglicherweise erhöhtes karzinogenes Risiko (insbesondere Plattenepithelkarzinome bei PUVA-Therapie) hervorzuheben. Dieses Risiko wurde allerdings bislang nicht für Neurodermitispatienten herausgearbeitet. Über die fehlende Langzeiterfahrung bei neueren phototherapeutischen Verfahren (UVA-1) und die Notwendigkeit weiterer epidemiologischer Studien zur Erhebung der Langzeitrissen sollte man sich bei der Indikationsstellung bewusst sein.

### **Zusammenfassende Beurteilung**

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

Aufgrund der vorhandenen Evidenzen kann folgendes geschlossen werden:

Eine Phototherapie mit UVB ist effektiver als Plazebo und als eine Phototherapie mit UVA.

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

Eine Phototherapie mit UVA1 in mittlerer Dosierung (maximale Einzeldosis 65 J/cm<sup>2</sup>) ist bei mittelschwerer Neurodermitis ähnlich effektiv wie die Hochdosis-UVA1-Therapie.

Schmalband UVB 311nm und UVA-1 in mittlerer Dosierung sind zur Behandlung der moderat ausgeprägten Neurodermitis gleichwertig geeignet. Eine intermittierende Ciclosporinbehandlung über einen längeren Zeitraum scheint effektiver zu sein als eine kombinierte UVA/UVB Behandlung.

Die Balneo-PUVA kann eine mögliche Therapieoption bei Neurodermitis darstellen.

Kontrollierte Studien zur Wirksamkeit von langwelligem Licht (>380nm) bei Neurodermitis nicht vorhanden.

### **Therapieempfehlung**

Die Phototherapie (UVA-1-Therapie, UVB-Schmalband-Therapie, UVB Breitband, Balneo-Phototherapie) kann adjuvant in akuten Krankheitsphasen bei Neurodermitis bei Patienten ≥18 Jahren empfohlen werden. Bei Patienten >12 Jahren kann eine Phototherapie erwogen werden.

Die Anwendung von langwelligem Licht (>380nm) wird zur Therapie der Neurodermitis mangels kontrollierter Studien nicht empfohlen.

#### **4.2 Immunabsorption**

Eine Alternative zur subkutanen anti-IgE Behandlung stellt die ex vivo Immunabsorption von zirkulierenden Antikörpern dar. In einer Pilotstudie wurde das Blut von 12 schwer betroffenen Patienten (mittlerer SCORAD 79, Gesamt-IgE >4.500 kU/l) mit Neurodermitis zehnmal innerhalb von fünf Wochen mit polyklonalen anti-Humanimmunglobulin-Antikörpern, die an eine Säule gebunden waren, behandelt [361]. Es zeigte sich eine z. T. sehr deutliche Besserung unter diesem

Therapieverfahren mit mittleren SCORAD-Reduktionen von 38% bereits nach der dritten Behandlungswoche und von 56% neun Wochen nach Therapiebeginn. Das Gesamt-IgE konnte nach den Behandlungen kurzfristig um >90% gesenkt werden, stieg aber, wahrscheinlich bedingt durch Umverteilungsphänomene, bereits nach 12 Stunden im Serum wieder an. Ein Patient entwickelte eine Staphylokokkensepsis unter der Therapie.

### 4.3 Extrakorporale Photopherese

Bereits 1994 wurde die extrakorporale Photopherese bei Neurodermitis eingesetzt [362]. In einer Fallserie von sechs erwachsenen Patienten mit schwer ausgeprägter Neurodermitis aus Aarhus/Dänemark wird von dem erfolgreichen Einsatz einer Langzeitbehandlung (>4 Jahre) mit extrakorporaler Photopherese berichtet [363]. Diese wurde an zwei aufeinander folgenden Tagen in vierwöchigem Rhythmus durchgeführt. Die zunächst orale Gabe von 8-Methoxypsoralen wurde auf eine extrakorporale Gabe umgestellt, da sich diese als besser verträglich und tendenziell effektiver erwies. Ernstere unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden bei keinem Patienten beobachtet.

### Empfehlung

Die Therapie mit den genannten Verfahren kann in Ausnahmefällen bei sehr schwerer Neurodermitis erwogen werden, wenn Ciclosporin und andere Immunsuppressiva nicht wirksam oder kontraindiziert sind.

### 4.4 Laktobazillen

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

Von den hier bewerteten Studien sind Studien getrennt zu betrachten, in denen Laktobazillen zur primären Prävention der Neurodermitis eingesetzt wurden; diese werden hier nicht berücksichtigt, siehe hierzu die awmf-Leitlinie aus dem Jahr 2014 von Schäfer et al. sowie auch eine Übersicht zum Einsatz in Behandlung und Prävention von Fölster-Holst 2010 [36, 364].

### Kontrollierte klinische Studien zur Wirksamkeit

Isolauri et al. beschreiben eine randomisierte doppelblinde plazebo-kontrollierte Studie mit 27 vollgestillten Säuglingen (mittleres Alter: 4,6 Monate), die unter einer Neurodermitis litten [365]. Diese Säuglinge wurden mit einem Stärkehydrolysat aus Molkeproteinen ernährt, das das Bifidobakterium Lactis BB-12 oder Lactobacillus GG oder keine Probiotika enthielt. Zwei Monate nach der Umstellung der Ernährung auf die entsprechenden Hydrolysate ergab sich eine deutliche Verbesserung auf den Hautzustand (SCORAD) auf im Median 0 Punkte in der BB-12 Gruppe, auf im Median 1 Punkt in der Lactobacillus GG Gruppe versus 13,4 Punkte in der Gruppe, die mit dem Hydrolysat ohne Lactobacillus-Substitution ernährt wurden. Unterstützend zum klinischen Effekt wurden vitro Parameter (lösliches CD4 im Serum und EPX im Urin) bestimmt, die sich ebenfalls unter der Gabe von Laktobazillen änderten.

Rosenfeldt et al. untersuchten in einer doppelblinden plazebo-kontrollierten Studie mit Crossover-Design zwei Laktobazillenstämme im Vergleich zu Plazebo, die zusammen über einen Zeitraum von sechs Wochen Kindern in der Altersgruppe von 1 bis 13 Jahren gegeben wurden [366]. Der SCORAD-Index veränderte sich insgesamt nicht signifikant. Lediglich das flächenhafte Ausmaß der Ekzeme verringerte sich während der aktiven Behandlung von 18,2 auf 13,7 %. Auch gingen 56 % der Patienten nach Laktobazillenbehandlung davon aus, dass das Ekzem sich gebessert hatte, während nur 15 % zur gleichen Schlussfolgerung nach Plazebobehandlung kamen ( $p < 0,001$ ). Eine Subgruppenanalyse zeigte, dass der Effekt deutlicher bei Patienten mit positiven Pricktestergebnissen und erhöhten IgE Spiegeln ausgeprägt war.

Weston et al. untersuchten den Effekt von Laktobacillen bei 56 Kindern zwischen 6 und 18 Monaten mit moderater bis schwerer Neurodermitis [367]. Sie beschreiben eine Reduktion des Hautscores in der mit Laktobazillen behandelten Gruppe, nicht jedoch in der Placebogruppe. Die Arbeit ist kritisch zu bewerten, da kein direkter Verum / Placebovergleich durchgeführt wurde.

Viljanen et al. untersuchten über einen Zeitraum von vier Wochen bei 230 Kindern mit vermuteter Kuhmilchallergie und gleichzeitig bestehender Neurodermitis den Effekt von Laktobazillen im Vergleich zu Placebo [368]. Beim Vergleich aller Kinder ergab sich keine signifikante Differenz in den untersuchten Gruppen. Nur in der Subgruppe der gegen Kuhmilchproteine sensibilisierten Kinder (definiert über den Nachweis von spezifischem IgE im Serum) zeigte sich ein Therapieeffekt von Laktobazillen.

Sistek et al. fanden in einer Studie, durchgeführt mit 59 Kindern mit Neurodermitis keinen Effekt nach 2 bzw. nach 12 Wochen Behandlung mit Laktobazillen sowie 4 Wochen nach Beendigung der Therapie [369]. Lediglich die Subgruppenanalyse von Patienten, die gegenüber Nahrungsmitteln sensibilisiert waren, erbrachte ein positives Ergebnis zu Gunsten der Behandlung mit Laktobazillen.

Fölster-Holst et al. verglichen in einer randomisierten doppelblinden Placebo-kontrollierten Studie den Effekt von Lactobacillus im Vergleich zu Placebo während einer achtwöchigen Interventionsphase [370]. Am Ende der Behandlungszeit ergaben sich keine signifikanten Differenzen im Hinblick auf die klinischen Symptome (SCORAD, Juckreiz, Schlaflosigkeit), die Verwendung von topischen Glukokortikosteroiden und Antihistaminika sowie Lebensqualitätsparametern.

In einer weiteren prospektiven Studie an über 150 Säuglingen mit milder Neurodermitis [371] zeigte sich ebenfalls kein Effekt von Laktobazillen gegenüber Placebo.

In einer Studie aus Taiwan wurde die Behandlung mit einem Präbiotikum (Fructo-Oligosaccharid) mit einer Kombination des Präbiotikums zusammen mit Lactobacillus salivarius verglichen. 60 Kinder im Alter von 2 bis 14 Jahren wurden hier mit moderater bis schwerer Neurodermitis in zwei Behandlungsgruppen randomisiert und bekamen über acht Wochen zweimal täglich die entsprechende Behandlung. Nach acht Wochen war der Schweregrad der Neurodermitis in der Gruppe, die zusätzlich zum Präbiotikum Laktobazillen erhalten hatte, besser (SCORAD 27±13 versus 36±15) [372].

### **Zusammenfassende Beurteilung**

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

Unterschiedliche Dosierungen und der Einsatz verschiedener Stämme in den Studien erschweren die Beurteilung. Aus derzeitiger Sicht kann die Gabe nicht empfohlen werden.

Der milde Effekt der Kombination aus einem Präbiotikum (ein Stoff, der die Darmflora beeinflusst, hier: Fructo-Oligosaccharid) und einem Probiotikum (einer Zubereitung mit lebensfähigen Mikroorganismen, hier: Lactobacillus salivarius) auf den Hautzustand bei Neurodermitis sollte motivieren, weitere vergleichende Studien gezielt an größeren Kollektiven durchzuführen. Die Ergebnisse reichen nicht aus, um eine Empfehlung für die Praxis zu geben.

### **Therapieempfehlung**

Die Behandlung der Neurodermitis mit Laktobazillen kann aufgrund der aktuellen Studienlage nicht empfohlen werden.

In Bezug auf die Prävention der Neurodermitis mit Laktobazillen wird auf die awmf-Leitlinie von Schäfer et al. verwiesen [36].

## 4.5 Neurodermitisschulung

### Einleitung

Die ambulante Neurodermitisschulung wurde in Deutschland mit Unterstützung des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) und der GKV hinsichtlich der Wirksamkeit in einem interdisziplinären Modellvorhaben überprüft. Aufgrund der Ergebnisse des Modellvorhabens empfahlen die Spitzenverbände der Krankenkassen 2007 die Kostenübernahme für die Durchführung der Schulungsprogramme für Neurodermitis; die Empfehlung wurde 2014 aktualisiert.

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

#### Kontrollierte klinische Studien zur Wirksamkeit

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

Chinn et al. untersuchen den Effekt einer 30-minütigen Neurodermitisschulung durch eine Krankenschwester, wobei hier 235 Kinder über den Zeitraum von zwölf Monaten rekrutiert wurden. Die primären Outcomeparameter bezogen sich auf die Lebensqualität, die sich jedoch nur marginal vier Wochen nach Schulung änderten [373].

Staab et al. untersuchten in einer kontrollierten deutschen Multicenterstudie zur Neurodermitisschulung drei Altersgruppen separat [374]. Die Schulung wurde bei etwa 1.000 Patienten bzw. deren Eltern nach einem Wartekontrolldesign (ein Jahr Wartezeit) durchgeführt, wobei hier Eltern mit Kindern mit Neurodermitis in der Altersgruppe 0 bis 7 Jahren, in der Altersgruppe 8 bis 12 Jahren sowie Jugendliche in der Altersgruppe von 13 bis 18 Jahren separat evaluiert worden. Das Einschlusskriterium war ein SCORAD von mehr als 20 Punkten. In allen Altersgruppen kam es zu einer signifikanten Verbesserung des Hautzustandes nach einem halben und einem Jahr nach ambulanter Neurodermitisschulung, die interdisziplinär mit einem Arzt, einem Psychologen und einer Diätassistentin über eine Dauer von 6x2 Stunden durchgeführt worden war. Die Verbesserung des Hautscores (SCORAD) war signifikant deutlicher in den geschulten Gruppen ein Jahr nach Schulung im Vergleich zu den wartenden Gruppen. Signifikante Verbesserungen ergaben sich auch in den erhobenen Lebensqualitätsparametern.

In einer aktuellen Übersicht werden Ergebnisse der o.a. Studie von Staab et al., die bislang zum Teil noch nicht publiziert worden waren, zusammengestellt [375]: Bei allen Altersgruppen, in denen Neurodermitisschulungen kontrolliert untersucht worden waren (Elternschulungen für die Altersgruppe 0-7 Jahre; Kinder und Elternschulungen für die Altersgruppe 8-12 Jahre; Patientenschulungen für die Altersgruppe 13-18 Jahre), war der Hautzustand ein Jahr nach der Schulung signifikant besser im Vergleich zur (auf die Schulung wartenden) Kontrollgruppe. Fragebögen, die Parameter zu Lebensqualität, Wissenszustand, sozialen Ängsten, Belastung durch die Erkrankung oder Aggressionen bezüglich des Kratzens erhoben, wiesen signifikante, positive Veränderungen bei geschulten Patienten bzw. Eltern auf. Ergänzend hierzu wurden in einer aktuellen Originalarbeit für die Altersgruppe 8-12 Jahre bei Kindern und Eltern positive Effekte der Schulung in Bezug auf Juckreizbewältigung und Umgang mit der Erkrankung publiziert [376].

Wie in einer Folgeuntersuchung der Studie von Staab et al. an 23 Eltern von Kindern mit Neurodermitis herausgearbeitet, sind insbesondere Eltern aus niedrigeren sozialen Klassen an Schulungen interessiert, die von der bisherigen Behandlung der Neurodermitis enttäuscht sind, aber ein hohes aktives Problemlösungsverhalten zeigen [377].

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

Coenraads et al. untersuchten 46 junge Erwachsene zwischen 18 und 24 Jahren im Rahmen eines multidisziplinären Schulungsprogramms und konnten in der Gruppe mit Schulung im Vergleich zur Routinebehandlung eine signifikante Besserung des Schweregrades im SCORAD zeigen sowie in psychologischen Variablen [378].

In der Studie von Ehlers et al. wurden 135 erwachsene Patienten in einer randomisierten kontrollierten Studie mit autogenem Training, Verhaltenstherapie, einem dermatologischen Unterricht und einer Kombination von diesen mit einer Gruppe in Routinebehandlung verglichen. Hierbei stellte sich eine signifikante Verbesserung des Schweregrads der Neurodermitis in der Gruppe dar, die an dem Kombinationstraining teilgenommen hatte [379].

Ein aktuelles, kontrolliertes, bundesweites Erprobungsmodell zur Effektivität der Erwachsenenschulung („ARNE“) ist abgeschlossen und wird aktuell ausgewertet.

## Zusammenfassende Beurteilung

Eine Intervention mittels Neurodermitisschulung stellt eine effektive Maßnahme zum Management der Neurodermitis dar.

## Therapieempfehlung

Eine strukturierte interdisziplinäre Neurodermitisschulung nach dem Curriculum der Arbeitsgemeinschaft Neurodermitisschulung (AGNES) e.V. wird für Sorgeberechtigte mit Kindern in der Altersgruppe bis 7 Jahre sowie für Kinder (8-12 Jahre) und deren Sorgeberechtigte sowie für Patienten >13 Jahre mit chronischer bzw. chronisch rezidivierender Neurodermitis empfohlen.

### 4.5.1 Selbsthilfeorganisationen

Es wird empfohlen, Patienten mit Neurodermitis auf bestehende Selbsthilfegruppen hinzuweisen und zur Teilnahme anzuregen.

### 4.6 Eliminationsdiäten

#### Einleitung

Etwa die Hälfte der Säuglinge und Kleinkinder mit einem persistierenden Ekzem weist gleichzeitig eine Sensibilisierung gegen Nahrungsmittel auf. Auch bei älteren Patienten lassen sich häufig Sensibilisierungen gegen Nahrungsmittel nachweisen [380]. In dieser Leitlinie wird auf diätetische Interventionen bei bereits bestehender Neurodermitis eingegangen.

Diätetische Interventionen zur Vorbeugung der Neurodermitis werden hier nicht diskutiert - hier wird auf die S3 Leitlinie „Allergieprävention“ verwiesen [36].

#### Kontrollierte klinische Studien zur Wirksamkeit

Im systematischen Review [89] wurden acht randomisierte, kontrollierte Studien zum Thema Eliminationsdiät bei vorhandener Neurodermitis gefunden und wie folgt zusammengefasst:

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

- Es gibt keine Evidenz, die die Verwendung einer Elementar- oder auf wenige Nahrungsmittel restringierten Diät bei Neurodermitis unterstützt.

Im Zeitraum von 1999 bis 2004 wurde eine Reihe von Studien zu Prädiktoren positiver Testreaktionen auf Nahrungsmittel bei Patienten mit Neurodermitis publiziert. Neben den klassischen Grundnahrungsmitteln wurden auch Pollen-assoziierte Nahrungsmittel in Bezug auf die Neurodermitis untersucht. Weiterhin wurden klinische Reaktionsmuster auf orale Provokation (Soforttyp-Symptomatik, kombinierte Reaktionen, Spättyp-Symptomatik im Sinne einer Ekzemverschlechterung nach Provokation) untersucht. [381].

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

- Grundnahrungsmittel (Milch, Ei, Weizen, Soja) führen bei mehr als 30% aller Kinder mit einer schweren Neurodermitis nach gezielter Provokation zu einer klinischen Reaktion. Mehr als die Hälfte der positiven Reaktionen sind mit Ekzemverschlechterungen verbunden. Bei 10-15% aller klinischen Reaktionen handelt es sich um isolierte, langsam (d.h. nach Stunden) einsetzende Ekzemverschlechterungen. Grundnahrungsmittel führen nur selten zu klinischen Reaktionen bei erwachsenen Patienten mit Neurodermitis.
- Pollen-assoziierte Nahrungsmittel können bei entsprechender Sensibilisierung in allen Altersgruppen zu Ekzemverschlechterungen der Neurodermitis führen.

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

In einer doppelblinden Studie aus China und Japan wurden 113 Säuglinge im Alter von unter 6 Monaten mit Neurodermitis entweder in einer Gruppe, welche eine partiell hydrolysierte Kuhmilchnahrung erhielt, oder in eine Gruppe, in welcher die Kinder eine herkömmliche Kuhmilch-basierte Säuglingsnahrung erhielten, randomisiert [382]. Nach 12 Wochen Beobachtungszeit wurden 86 Kinder in die Evaluation eingeschlossen. Zu allen Beobachtungszeitpunkten (Woche 4, 8, 12) war der Schweregrad der Neurodermitis bei den Säuglingen, welche die partiell hydrolysierte Nahrung erhielten, signifikant gebessert im Vergleich zum Einschlussdatum (anhand SCORAD, JDASS). Zudem zeigte sich in dieser Studiengruppe ein signifikant selteneres Auftreten von Schüben, welche durch die Eltern dokumentiert worden waren, im Vergleich zu den Kindern, welche die herkömmliche Milchformula erhalten hatten. Die Autoren schlussfolgern daher, dass innerhalb der ersten 6 Monate die Gabe von partiell hydrolysierte Kuhmilch-basierter Säuglingsnahrung einen therapeutischen Effekt haben könne und eine vorteilhafte Alternative bei Kindern mit leichter bis mittelschwerer Neurodermitis darstelle. Limitierend in dieser Studie sind eine recht hohe drop-out Rate und die fehlende Dokumentation der Therapie des Ekzems, welche für den Beobachtungszeitraum unverändert bleiben sollte.

#### Vorgehen bei vermuteter Nahrungsmittelallergie bei Neurodermitis [383]

Bei geschilderten Soforttyp-Reaktionen oder bei länger bestehender mittelgradig ausgeprägter oder schwerer Neurodermitis wird zunächst der Nachweis einer Sensibilisierung gegenüber einem Nahrungsmittel (mittels Prick-Test oder Bestimmung des spezifischen IgE) empfohlen. Aufgrund der individuellen Konstellation, die sich aufgrund der Anamnese und der Sensibilisierungsmuster ergibt, soll sodann eine drei- bis vierwöchige diagnostische Eliminationsdiät möglichst nach Beratung durch eine Ernährungsfachkraft durchgeführt werden [384]. Kommt es zur Besserung der Symptomatik, ist die klinische Relevanz des vermuteten Nahrungsmittelallergens ggfs. durch orale Provokationstestung zu überprüfen. Wenn diese bestätigt werden kann, schließt sich eine längerfristige therapeutische Eliminationsdiät über den Zeitraum von mindestens einem Jahr an. Um hier Fehlernährung und Diätfehlern vorzubeugen, ist vor dieser Diätphase dringend eine diätetische Beratung durch eine Ernährungsfachkraft zu empfehlen. Auf die ausführlichere Leitlinie [383] und auf entsprechende

diätetische Empfehlungen [385] zum Thema Vorgehen bei vermuteter Nahrungsmittelallergie bei Neurodermitis wird verwiesen.

## **Zusammenfassende Beurteilung**

Eine klinisch aktuelle Allergie gegen Nahrungsmittelkomponenten (vornehmlich gegen Kuhmilch und Hühnerei) lässt sich nur bei einer Minderheit der Kinder mit Neurodermitis nachweisen.

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

Der „Goldstandard“ eines derartigen Nachweises besteht in der doppelblinden Plazebo-kontrollierten Provokation des verdächtigten Nahrungsmittels, die gegebenenfalls repetitiv durchgeführt werden sollte [386-388].

Die Notwendigkeit einer diätetischen Intervention ist wegen eines günstigen natürlichen Krankheitsverlaufs mit einer zu erwartenden Toleranz gegenüber Nahrungsmitteln häufig zeitlich begrenzt.

In der Regel sollte die doppelblinde orale Provokation nach einem bis zwei Jahren nochmals durchgeführt werden.

Bei hohem Sensibilisierungsgrad oder hinweisenden anamnestischen Angaben kann eine Abklärung der klinischen Relevanz von Nahrungsmitteln als Triggerfaktoren auch bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit atopischen Erkrankungen sinnvoll sein.

## **Therapieempfehlung**

Zu generellen Aspekten der Abklärung einer Nahrungsmittelallergie wird auf die AWMF S2-Leitlinie (2016) verwiesen. Eine auf ein bis zwei Jahre befristete Durchführung einer gezielten Eliminationsdiät bei Kindern mit Neurodermitis wird bei einer eindeutigen Anamnese für eine Soforttypreaktion oder einem eindeutig positiven oralen Provokationstest empfohlen.

Es wird empfohlen, eine Spätreaktion (Ekzemverschlechterung) nach Nahrungsmittelprovokation durch einen Arzt am Folgetag mit einem Schweregradscore (SCORAD, EASI oder IGA) zu objektivieren. Die alleinige Evaluation durch Patienten oder deren Angehörige kann nicht empfohlen werden.

Es wird empfohlen, eine gezielte Eliminationsdiät altersbezogen nach entsprechender Diagnostik je nach Allergen und Alter des Patienten zeitlich individuell durchzuführen.

Die Überprüfung der Persistenz einer Nahrungsmittelallergie auf Kuhmilch, Hühnerei und Weizenmehl wird nach ein bzw. zwei Jahren bei Kindern empfohlen.

Zur Vermeidung von Diätfehlern und um eine ausgewogene Ernährung auch bei Eliminationsdiät zu gewährleisten, wird empfohlen, die Diät durch eine allergologisch fortgebildete Ernährungsfachkraft zu steuern.

## **4.7 Essentielle Fettsäuren Einleitung**

Vor dem Hintergrund einer nachweisbaren, verminderten delta-6-Desaturase-Aktivität bei Neurodermitis wurde eine Reihe von Studien zur Supplementierung mit essentiellen Fettsäuren durchgeführt. Studien wurden durchgeführt mit Nachtkerzenöl, welches 8-10 % Gammalinolensäure enthält, mit Borretschöl, welches mindestens 23 % Gammalinolensäure enthält, sowie mit Fischölen,



die besonders reich an essentiellen n-3 Fettsäuren sind. Hier wurde spekuliert, dass n-3 Fettsäuren mit n-6 Fettsäuren konkurrieren können, was in einer reduzierten Entzündungsaktivität bei Neurodermitis resultieren könnte. Die topische Anwendung von Nachtkerzenöl wurde ebenfalls untersucht.

#### Klinische Studien zur Wirksamkeit

Hoare et al. fassen in einer Metaanalyse aus dem Jahr 2000 fünf kontrollierte klinische Studien zur oralen Supplementierung von Borretschöl, vier entsprechende Studien zur Gabe von Fischöl, vier kontrollierte Studien zur topischen Anwendung von Nachtkerzenöl und zehn publizierte kontrollierte klinische Studien zur oralen Gabe von Nachtkerzenöl zusammen [89]:

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

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

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

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

Weitere Arbeiten wurden seitdem zum Thema Neurodermitis und Borretschöl, sowie essentielle Fettsäuren publiziert:

Takwale et al. führten über 12 Wochen eine randomisierte doppelblinde Plazebo-kontrollierte Studie in Parallelgruppen mit 140 auswertbaren Patienten durch, die entweder vier Kapseln Borretschöl 2x täglich (entspricht 920 mg Gamma-Linolensäure) oder Placebo erhielten. Hier erwies sich Borretschöl im Hinblick auf den Hautscore als wirkungslos [389].

Mayser et al. behandelten in einer Studie 22 Patienten mit mäßiger bis schwerer Neurodermitis randomisiert mit i.v. Infusionen über zehn Tage 2x täglich entweder mit einer Fischölemulsion (n-3 Fettsäure-haltig) oder mit einer konventionellen Sojabohnenölemulsion (n-6 Fettsäure-haltig). Eine deutliche Verbesserung der Neurodermitis wurde in beiden Gruppen beobachtet, wobei der Therapieeffekt in den ersten 10 Tagen bei den mit Fischöl behandelten deutlicher ausgeprägt war [390].

In eine doppelblinde, kontrollierte Studie wurden 53 Patienten (18-40 Jahre) mit Neurodermitis eingeschlossen und entweder in eine Interventionsgruppe, welche für acht Wochen täglich 5,4g Docosahexensäure (n-3 Fettsäure) erhielt, oder in eine Kontrollgruppe, welche täglich ein isoenergetisches Kontrollpräparat gesättigter Fettsäuren einnahm, randomisiert [391]. Die Patienten in der Interventionsgruppe zeigten eine signifikante Verbesserung des Hautzustandes (SCORAD) und darüber hinaus eine signifikante Verminderung der IgE-Synthese, so dass die Autoren einen möglichen Benefit für Patienten mit Neurodermitis schlussfolgern, aber auch auf die Notwendigkeit weiterer Studien hierzu mit größeren Patientenkollektiven hinweisen.

Die Datenlage zur oralen Substitution mit Gamma-Linolensäure sieht wie folgt aus:

In einer Negativstudie, die nur Kinder einschloss im Alter von 7 Monaten bis 4 Jahren, wurde eine Dosierung von 411 mg Gamma-Linolensäure gegenüber Placebo (Olivenöl) getestet, wobei die Olivenölgruppe besser abschloss [392]. In zwei weiteren Negativ-Studien, die mit Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen bis 17 Jahren durchgeführt wurden, lag die getestete Dosierung bei 200 – 480 mg Gamma-Linolensäure [393, 394]. In einer weiteren Negativstudie mit gemischten Alterspopulationen in der Alterskategorie ab 2 Jahren einschließlich Erwachsener waren die eingesetzten Dosierungen für Kinder 240 bis 460 mg und für Erwachsene 920 mg [395]. In einer anderen Negativstudie waren Jugendliche ab 14 Jahren und Erwachsene bis 65 Jahren eingeschlossen und mit 115 mg Gamma-Linolensäure behandelt worden [396].

Es liegen sechs Positivstudien vor:

In einer kleinen Studie mit 12 Patienten schnitt eine Dosis von 720 mg besser ab als Placebo, ein Ergebnis das sich auch in einer anderen Studie mit 24 Patienten unter 1.000 mg zeigen lies [397, 398]. Das Alter in den Studien lag zwischen 12 bis 48 Jahren. In Positivstudien mit repräsentativen Patientenzahlen von 50 bis 112 konnte ein signifikantes Ergebnis gegenüber der Plazebogruppe bei Dosierungen von 200mg bis 480 mg gezeigt werden. Die Alterskategorie lag zwischen 15 und 61 Jahren, bzw. wurde mit einem Durchschnittsalter von 37 angegeben [399-401]. In einer positiven Studie bei Säuglingen (0-1 Jahr) konnte mit 100 mg eine Abschwächung des Schweregrads der Neurodermitis in der späteren Kindheit gemildert werden.

Insgesamt hatten bei Erwachsenen sowohl eine niedrige Dosis von 115 mg als auch eine hohe Dosis von 920 mg Gamma-Linolensäure keine Wirkung auf die Neurodermitis.

Ein positiver Effekt auf Gamma-Linolensäure war bei Erwachsenen mit einer mittleren Dosis von 200 mg bis 480 mg oral applizierter Gamma-Linolensäureverbunden. Das in zwei kleinen Studien gezeigte, positive Ergebnis mit den hohen Dosen von 720 mg und 1.000 mg konnte bei einer repräsentativen Anzahl an Patienten mit der Dosis von 920 mg nicht reproduziert werden. Bei Säuglingen könnte eine Dosis von 100 mg eine positive Wirkung haben. Bei Säuglingen und bei Kindern hatte eine Dosis 100mg eine positive Wirkung, während Dosen von 200 bis 480 mg keinen Nutzen hatten.

In keiner Wirksamkeitsstudie wurde die Dosisfrage untersucht. Dies ist von besonderer Bedeutung, da die Gamma-Linolensäure als Omega-6 Fettsäure den Gehalt an EPA leicht absenkt, wodurch ein entzündungshemmendes Element reduziert wird [402].

In einer aktuellen Cochrane Analyse kritisieren die Autoren, dass sich in den recherchierten 19 kontrollierten Studien mit Nachtkerzenöl, bzw. acht Studien mit Borretschöl, in der Gesamtbewertung kein Nutzen ausreichend dokumentieren lässt. Auf die besondere bidirektionale Wirkung durch pro- und anti-inflammatorische Effekte, abhängig von der supplementierten Dosierung und der Zufuhr von Omega-3 Fettsäuren wird nicht eingegangen [403].

In einem weiteren aktuellen Review mit dem Schwerpunkt Kinder unter 3 Jahren, kommen die Autoren zu dem Schluss, dass eine Kombination von Omega-6 und Omega-3 Fettsäuren vorteilhaft für die Vermeidung einer Entwicklung von Neurodermitis ist [404].

## **Empfehlung**

Die orale Gabe oder topische Applikation von n-6 Fettsäuren bei Neurodermitis kann nicht empfohlen werden.

Insbesondere die diätetische Substitution mit Borretschöl oder Nachtkerzenöl (Gamma- Linolensäure) und die topische Anwendung von gamma Linolensäure zur Behandlung der Neurodermitis mit dem Ziel der klinischen Besserung können bei Neurodermitis nicht empfohlen werden.

Die intravenöse Anwendung von n-3 Fettsäuren kann nicht empfohlen werden.

## **4.8 Hausstaubmilbenreduktion**

### **Einleitung**

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

## Kontrollierte klinische Studien zur Wirksamkeit

Hoare et al. (2000) folgerten aus den Ergebnissen von 3 bis 1999 publizierten RCT [89], dass

- es einige Evidenzen dafür gibt, dass die Reduzierung von Hausstaubmilbenallergenen in der häuslichen Umgebung bei Neurodermitispatienten nützlich sein kann [405-407].
- die aus klinischer Sicht nützlichste und leichteste Methode zur Hausstaubmilbenreduktion nicht bekannt ist.
- es wenig Evidenz zur Wirkung von Staubsaugern mit einem speziellen Filter im Hinblick auf den Hautzustand bei Neurodermitis gibt.
- es keine Evidenz gibt, die die Verwendung von Sprays, die Hausstaubmilben töten, unterstützt [405, 407].

Besonders deutliche Effekte zeigte die Arbeit von Tan et al., in der 60 Patienten über die Dauer von 6 Monaten in einer Placebo-kontrollierten Studie mit Hausstaubmilben-reduzierenden Maßnahmen behandelt worden waren, die sich gegenüber Placebo im Hinblick auf die Neurodermitis als effektiv erwiesen [406].

In einer kontrollierten schwedischen Studie von Holm et al. wurden signifikante Effekte von Encasing auf den Ekzemzustand gemessen, allerdings auch bei nicht sensibilisierten Patienten und bei geringer Milbenexposition. Die Autoren diskutierten, dass durch Hausstaubmilbenreduktionen (Encasing) wahrscheinlich auch andere Provokationsfaktoren des Ekzems reduziert werden können [408].

In einer weiteren kleineren placebokontrollierten Studie [409] mit 20 Patienten wurde der Effekt von Encasing und akariziden Sprays überprüft. Durch die aktive Behandlung ließ sich die Exposition von Milbenallergenen signifikant reduzieren, die Intervention zeigte jedoch keinen signifikanten Effekt auf den Hautzustand (SCORAD).

In einer weiteren randomisierten doppelblinden niederländischen Placebo-kontrollierten Studie [410] wurde der Effekt einer milbendichten Umhüllung von Matratzen, Bettdecken und Kissen über einen Zeitraum von 12 Monaten bei Patienten mit Neurodermitis überprüft. Es wurden insgesamt 86 Patienten in der Altersgruppe 8 bis 50 Jahre mit einer Neurodermitis und Allergie gegenüber Hausstaubmilben entweder mit Encasing oder Placebo (das heißt mit Baumwollüberzügen) behandelt. Das aktive Encasing reduzierte die Konzentration des Majorallergens der Hausstaubmilbe signifikant im Gegensatz zum Placebo. Es führte nicht zu signifikanten Änderungen des Hautscores und des visuellen Analogscores für Juckreiz und Schlaflosigkeit bei den Patienten. Einige Einzelparameter des zusammengesetzten Ekzemscores hatten sich allerdings nach 12-monatiger Intervention (im Gegensatz zur Placebogruppe) signifikant gebessert.

## Empfehlung

Bei sensibilisierten Patienten mit Neurodermitis kann ein Encasing erwogen werden.

## 4.9 Psychologische Behandlung

### Einleitung

Psychologische und emotionale Faktoren werden als relevante Einflussfaktoren für die Neurodermitis angesehen, auch wenn es nicht sicher ist, in welchem Ausmaß derartige Faktoren wiederum durch das Ekzem beeinflusst werden. [411].

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

### Kontrollierte klinische Studien zur Wirksamkeit

In zwei randomisierten kontrollierten Studien wurden topische Steroidbehandlungen mit Steroidbehandlungen in Kombination mit einem verhaltenstherapeutischen Ansatz verglichen. In der ersten kleineren Studie (17 Patienten) kam es zur signifikant stärkeren Verbesserung des Hautzustandes und des Kratzverhaltens nach dem zusätzlichen verhaltenstherapeutischen Ansatz [412]. In der zweiten größeren Studie (45 Patienten) bestand ein Trend in die gleiche Richtung, wobei eine statistische Auswertung dieser Arbeit nicht dargestellt wurde [413].

Weiterhin wurde in einer Studie der Effekt des autogenen Trainings mit dem einer kognitiven Verhaltenstherapie und einem standardisierten dermatologischen Neurodermitis-Schulungsprogramm bzw. einer Kombination der Ansätze untersucht [379]. 113 Patienten wurden in vier Gruppen randomisiert, die Intervention dauerte drei Monate und die Patienten wurden über ein Jahr nachbeobachtet. Nach einem Jahr zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der mittleren Schwere des Juckreizes in den vier randomisierten Gruppen, die mittlere Schwere der Hautläsionen hatte sich aber in der Gruppe, in der ausschließlich ein standardisiertes dermatologisches Neurodermitis-Schulungsprogramm angeboten worden war, am wenigsten verbessert.

Habib et al. untersuchten den Effekt eines psychoedukatorischen Stressmanagementprogramms mit einem Kontrolldesign bei 17 Patienten mit Neurodermitis [414]. Der Hautzustand wurde von einem verblindeten Untersucher vor und nach Behandlung sowie nach einem Follow-up nach acht Wochen erhoben. Nach der Intervention hatten die Patienten einen signifikant reduzierten Juckreiz sowie einen reduzierten Schweregrad der Neurodermitis. Weiterhin wurden reduzierte Grade der sozialen Ängstlichkeit und privaten Selbstvorwürfe gemessen. Nach einem 8-wöchigen Intervall war der Juckreiz völlig verschwunden und die Schwere der Neurodermitis hatte sich weiterhin verringert. Auch verbesserten sich die psychosozialen Parameter.

Noren et Melin und Melin et al. wendeten als Interventionstechnik habit reversal Techniken als behaviorale Maßnahme für Neurodermitis-Patienten an [412, 413]. Die Autoren untersuchten 16 Neurodermitis-Patienten, wobei die eine Gruppe ein gezieltes Training zur Kratzreduktion erhielt. Die Symptome besserten sich in der mit zusätzlicher Verhaltenstherapie behandelten Gruppe und auch der Medikamentenverbrauch sank.

Cole et al. untersuchten n = 10 Patienten in einem Gruppensetting unter kontrollierten Bedingungen mit einer Verhaltenstherapie. Hier wurden nur Prä-Post-Ergebnisse dargestellt, die keine sicheren Effekte auf die Neurodermitis zeigte [415].

Greene untersuchte in einer Gruppe die Effektivität eines Entspannungstrainings und konnte ebenfalls im Vergleich zur randomisierten Kontrollgruppe einen signifikant besseren Verlauf der Symptome bei der Entspannungsgruppe zeigen [416].

Niebel führte mit 15 bzw. 55 Patienten mit Neurodermitis ein Verhaltenstraining durch und konnte in der 1 – Jahreskatamnese eine signifikante Verbesserung der Symptomatik zeigen, allerdings nur in der Studie mit 55 Patienten, in der Studie mit 15 Patienten zeigten sich keine signifikanten Verbesserungen in der Gruppe, die an dem Verhaltenstherapieprogramm teilgenommen hatte im Vergleich zur Wartekontrollgruppe [417, 418].

Schubert untersuchte 20 Patienten mit Neurodermitis unter randomisierten kontrollierten Bedingungen und fand leichte Vorteile in der Gruppe, die ein zusätzliches Verhaltenstraining mit Selbstkontrolltechniken erhielt [419].

### Einzelschulungen als psychologische Intervention:

Broberg et al. publizierten eine randomisierte kontrollierte Studie, die den Effekt einer Neurodermitis Einzelschulung durch eine Krankenschwester zusätzlich zur konventionellen Behandlung durch einen Dermatologen mit dem einer ausschließlichen Behandlung durch einen Dermatologen verglich. Die Zielgruppe waren hier Eltern von Kindern mit Neurodermitis im Alter von vier Monaten bis sechs Jahren. Es ergab sich hier in der Gruppe der Kinder mit geschulten Eltern eine Verringerung der

Hautscores von 26,4 auf 7,1 versus 21,3 auf 10,8 Punkte in der Gruppe der konventionell behandelten Kinder ( $p < 0,05$ ) [420].

Gradwell et al. führten ein durch speziell ausgebildete Schwestern durchgeführtes Follow-up-Programm durch, das ebenfalls eine deutliche Besserung in der Gruppe mit diesem zusätzlichen Edukationsprogramm zeigte [421].

Kardorff et al. führten bei Vorschulkindern zwischen 3 und 6 Jahren ( $n=30$ ) in ambulantem Setting an Tag 0 und 14 eine zehnmütige Hautpflegeschulung anhand eines für diese Intervention entwickelten anschaulichen Hautmodells durch. Eine Kontrollgruppe erhielt dagegen eine ausführliche, rein verbale Beratung. Nach 42 Tagen hatte die Gruppe, die anhand des Hautmodells geschult worden war, einen signifikant geringeren SCORAD als die Kontrollgruppe [422].

Schmitt et al. berichteten 2009 erstmals in einer Querschnittsuntersuchung an einem deutschen Kollektiv, dass Kinder mit Neurodermitis ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) haben, diese Beobachtung wurde mittlerweile in fünf Folgestudien bestätigt [62].

In einer aktuellen nordamerikanischen Querschnittsuntersuchung an über 92.000 Kindern und Jugendlichen bis zu 17 Jahren wurde der Einfluss einer bestehenden Neurodermitis auf verschiedene mentale Komorbiditäten überprüft [423]. Auch hier zeigte sich ein um 87 % signifikant erhöhtes Risiko für ADHS bei Neurodermitis. Aber auch Depressionen, Ängstlichkeit, Verhaltensstörungen und Autismus waren mit erhöhten Risiken von 81 %, 77 %, 87 % bzw. 304 % (d. h. ein etwa dreifach erhöhtes Risiko) bei Patienten mit Neurodermitis deutlich erhöht.

## **Zusammenfassende Beurteilung**

Verhaltenstherapeutische Ansätze haben in kontrollierten Studien eine Wirksamkeit bei Neurodermitis gezeigt.

## **Therapieempfehlung**

Eine psychologische Therapie kann bei Patienten mit Neurodermitis individuell erwogen werden. Vor allem verhaltenstherapeutische Interventionen können empfohlen werden.

Der Einsatz der psychologischen Therapie kann nur dann empfohlen werden, wenn eine klare Indikation (psychologische Faktoren als individuelle Triggerfaktoren der Neurodermitis bzw. sekundäre psychosoziale Folgen für Patient/Familie durch die Neurodermitis) vorliegt.

## Anhang 1

Tabelle 4: Wirkstärkeklassifikation externer Glukokortikosteroide

Wirkstoff	Konzentration (%)
Klasse I	
Hydrocortison	0,33; 0,5; 1,0
Hydrocortisonacetat	0,25; 0,05; 1,0
Dexamethason	0,03; 0,035; 0,05
Fluocortinbutylester	0,75
Prednisolon	0,25; 0,4
Triamcinolonacetonid	0,0018, 0,0066
Klasse II	
Alclometasondipropionat	0,05
Betamethasonbenzoat	0,025
Betamethasonvalerat	0,05
Clobetasonbutyrat	0,05
Desonid	0,05; 0,1
Desoximetason	0,05
Dexamethason	0,08
Flumethasonpivalat	0,02
Fluocinolonacetonid	0,01
Fluocortolon	0,2
Fluoprednidenacetat	0,05; 0,1
Fluorandrenolon	0,025
Halcinonid	0,025
Hydrocortisonaceponat	0,1

Hydrocortisonbutepirat	0,1
Hydrocortisonbutyrat	0,1
Methylprednisolonaceponat	0,1
Prednicarbat	0,25
Triamcinolonacetonid	0,025; 0,1
Klasse III	
Amcinonid	0,05
Betamethasondipropionat	0,05
Betamethasonvalerat	0,1
Desoximethason	0,25
Diflorasondiacetat	0,05
Diflucortolonvalerat	0,1
Fluocinolonacetonid	0,025
Fluocinonid	0,05
Fluticasonpropionat	0,005; 0,05
Halcinonid	0,1
Halomethason	0,05
Mometasonfuroat	0,1
Klasse IV	
Clobetasolpropionat	0,05
Diflucortolonvalerat	0,3

## Legende

Klasse I = schwach wirksam

Klasse II = mittelstark wirksam

Klasse III = stark wirksam

Klasse IV = sehr stark wirksam

Literatur: Niedner (1997) [424].



## Anhang

### Aussortierte Verfahren

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

#### 1. Topische Substanzen

##### *Cipamphyllin-Creme*

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

Seit 1999 wurde eine kontrollierte klinische Studie [425] publiziert, in der Cipamphyllin in einer Creme (0,15 %) über 14 Tage mit Vehikel und in einem dritten Therapiearm mit Hydrokortison-17-butytrat verglichen wurde. Es handelte sich um eine internationale multizentrische prospektive randomisierte doppelblinde Halbseitenvergleichstudie, in der entweder Cipamphyllin versus Vehikel oder versus Hydrokortison-17-butytrat bei erwachsenen Patienten mit einer stabilen symmetrischen Neurodermitis im Bereich der Arme angewendet wurde. Sowohl Cipamphyllin als auch Hydrokortison-17-butytrat reduzierten alle Hautschwerescores signifikant. Cipamphyllin erwies sich dem Vehikel gegenüber als signifikant überlegen, war jedoch Hydrokortison-17-butytrat signifikant unterlegen.

Es handelt sich bei Cipamphyllin um eine innovative Substanz, die in dieser Studie allerdings nur über einen kurzen Zeitraum eingesetzt wurde und unter dieser Bedingung einem topischen Steroid der Wirkstoffklasse 2 unterlegen war. Leider hat der Hersteller dieser Substanz die Fortsetzung weiterer klinischer Studien eingestellt. Die Ergebnisse dieser Studie sind jedoch eine Rationale dafür, die therapeutische Wirksamkeit von Phosphodiesterase-4 Inhibitoren bei der Neurodermitis weiter zu testen.

##### *Lithium-Succinat-Salbe*

Hoare et al. fasst eine kleine kontrollierte Studie mit 14 Patienten zusammen, bei der im Halbseitenvergleich eine 8 %ige Lithium-Succinat-haltige Salbe versus Plazebosalbe nach zwei Wochen zu keiner unterschiedlichen Veränderung des Hautzustandes geführt hatte (leichte Verbesserung des Hautzustandes auf beiden Behandlungsseiten) [89]. Die Literaturrecherche ergab keine weitere Publikation zum Thema.

##### *Johanniskrautextrakt*

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

Schempp et al. führten eine randomisierte kontrollierte Studie mit einem Johanniskrautextrakt durch, der in einer Creme gegen Vehikel getestet wurde und auf 1,5 % Hyperforin standardisiert worden war. 21 Patienten mit einer milden bis moderaten Neurodermitis wurden in einem Rechts-Links-Vergleich untersucht, die Creme wurden zweimal täglich über vier Wochen aufgetragen. Die Intensität der Läsionen besserte sich auf beiden Körperhälften, allerdings war die Wirkung signifikant besser auf der aktiv behandelten Körperhälfte. Die Autoren folgerten, dass die Ergebnisse in einer größeren Kohorte reproduziert werden müssten, bevor man Konsequenzen aus den Daten ziehen könne. Ergänzend ist anzumerken, dass die Johanniskrautcreme, die derzeit auf dem deutschen Markt ist, nicht der

Rezeptur des Studienpräparats entspricht und insbesondere eine geringere Hyperforinkonzentration enthält [426].

### *Plättchenaktivierender Faktor (PAF)-Antagonist*

Bei Hoare et al. wurde eine randomisierte kontrollierte Studie mit einem PAF-Antagonisten versus Plazebo im Halbseitenvergleich beschrieben, die zu keinem günstigen therapeutischen Effekt bei Neurodermitis führte [89]. Im Berichtszeitraum 1999-2004 wurde keine entsprechende Studie publiziert.

### *Externa mit anderen pflanzlichen Zusätzen*

Zwei Vehikel-kontrollierte Studien untersuchten Externa mit pflanzlichen Zusätzen. Eine 15 %ige Schwarzkümmelsalbe, die an den Armen im Halbseitenvergleich gegen Vehikel getestet wurde, brachte bei 20 Patienten mit Neurodermitis keine verbesserte Wirkung im Sinne einer Veränderung des modifizierten SCORAD, sowie des transepidermalen Wasserverlustes, der Hautfeuchtigkeit und des pH-Werts [427].

Ebenso konnte eine Creme mit einem 10 %igen bzw. 20 %igen Zusatz von Seekreuzdornextrakt keine bessere Wirkung erzielen als die entsprechende Basiscreme, wobei hier wiederum der SCORAD-Index der transepidermale Wasserverlust, die Hautfeuchtigkeit und zusätzlich auch Lebensqualitätsparameter bestimmt wurden [428].

## 2. Systemische Medikamente

### *Immunglobuline*

Im systematischen Review [89] wurde eine vergleichende Studie zur Gabe von intramuskulären Injektionen von Immunglobulinen (Ig) versus Albumin (10 Injektionen über drei Monate) dargestellt. Hier erwiesen sich Ig überlegen im Vergleich zum Albumin, allerdings war die Arbeit aus methodischer Sicht nach Ansicht der Verfasser des HTA-Berichts [89] so schwach, dass die Ergebnisse nur als Motivation für weitere Studien verwendet werden sollten.

In der aktuellen Literaturrecherche findet sich eine randomisierte kontrollierte einfach-verblindete Studie, in der die i. v. Gabe von Ig bei schwerer Neurodermitis untersucht wurde [429]. Es wurden zehn Patienten mit schwerer Neurodermitis in ein Wartekontroll-Design randomisiert und mit 2 g/kg KG Ig, aufgeteilt auf zwei Einzeldosen, an zwei aufeinander folgenden Tagen behandelt. Klinische Untersuchungen erfolgten an den Tagen 15, 30, 60 und 90. Das primäre Wirksamkeitskriterium war die Messung des Schweregrads nach 30 Tagen. Es kam hier nach 30 Tagen zu Reduktionen des SCORAD um 15 % und nach 60 Tagen um 22 % nach Ig-Infusion. Die Autoren folgerten, dass die Behandlung mit i. v. Ig nicht mit klinisch signifikanter Verbesserung der Zeichen der Neurodermitis assoziiert ist. Sie wenden selbst ein, dass die Studie zu klein angelegt war, um niedrig wirksame Effekte in einer kleinen Untergruppe von Patienten zu erfassen. Allerdings unterstützen die Ergebnisse die gültige Ansicht, dass Ig bei schwerer Neurodermitis nicht außerhalb von Studien angewendet werden sollten.

### *Anti-IL-5 Antikörper*

Anti-IL-5 Antikörper zielen auf die Hemmung der Eosinophilenmigration, -differenzierung und -überlebenszeit. Da eosinophile Granulozyten in läsionaler Haut bei Neurodermitis nachweisbar sind und man von einem Effekt dieser Zellen auf den Hautzustand ausgeht, wurde eine kontrollierte Studie mit dem anti-IL-5 Antikörper Mepolizumab bei Patienten mit Neurodermitis durchgeführt [430].

Der Antikörper bzw. Plazebo wurde in zwei Einzeldosen zu 750 mg im Abstand von einer Woche gegeben. Der primäre Endpunkt war der Hautzustand nach zwei Wochen, wobei ein Behandlungserfolg als deutliche Verbesserung (>50 %) oder Abheilung definiert worden war. In diesem Sinne ergab sich lediglich ein Trend ( $p = 0,115$ ) zugunsten eines klinischen Effekts von Mepolizumab gegenüber Plazebo bei 18 versus 22 untersuchten Patienten. Unter Einbeziehung der

Patienten mit moderater Verbesserung (definiert als <50 % Verbesserung) war der Effekt von anti-IL-5 jedoch statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ). Aufgrund des verfehlten primären Studienziels wurde das Ergebnis mit anti-IL-5 in dieser Studie als negativ eingestuft, auch wenn die Substanz vielleicht das Potenzial hätte, sich in längeren Folgestudien bei Patienten mit Neurodermitis als wirksam zu erweisen.

### *Leukotrienantagonist Montelukast*

Montelukast versus Kombinationstherapie: Hier liegt eine Studie [431] vor, in der 32 erwachsene Patienten mit Neurodermitis entweder mit Montelukast (10 mg/Tag) oder mit einer Kombinationstherapie (Cetirizin und Clarithromycin oral, topische Anwendung von Glukokortikosteroiden und Pflegepräparaten) behandelt wurden. Es zeigten sich gleiche Reduzierungen von Hautscore (SCORAD) und in vitro Parametern (ECP, EPX) in beiden Gruppen.

Montelukast wurde in drei kleineren Studien als Begleitmedikation zu anderen Therapien mit Plazebo (als Begleitmedikation) bei Erwachsenen [432, 433] oder bei Kindern bzw. Jugendlichen im Alter von 6 bis 16 Jahren [434] Neurodermitis verglichen. In allen Studien wurde ein mäßiger Effekt von Montelukast gegenüber Plazebo gezeigt.

In einer später publizierten Studie [435], die über vier Wochen mit 59 Patienten durchgeführt wurde, zeigten 10 mg Montelukast/Tag im Vergleich zu Plazebo allerdings keinen Effekt auf die Neurodermitis.

### *Thymusextrakte und ihre synthetischen Derivate*

Bei Hoare et al. werden jeweils zwei kontrollierte klinische Studien zum Thymomodulin und zum Thymostimulin sowie vier kontrollierte Studien zum synthetischen Thymuspeptid Thymopentin dargestellt [89]. Obwohl die Qualität dieser klinischen Studien aus Sicht der Autoren des HTA-Berichts generell nicht hoch war, lässt sich aus den Ergebnissen insgesamt doch eine Wirkung von Thymusextrakten bzw. des synthetischen Derivats bei schwerer Neurodermitis ableiten. Es bleibt unklar, warum dieser Behandlungsansatz etwa zehn Jahre vor Verfassung des HTA-Vorberichts nicht weiter verfolgt wurde. Die Autoren spekulierten, dass dieses mit den relativ hohen Kosten oder der unpraktischen Applikation (Injektionen 3x wöchentlich) bei einer chronischen Krankheit zu tun haben könnte.

In der aktuellen Literaturrecherche findet sich nur ein Treffer zum Stichwort Thymopentin. Die entsprechende Arbeit von Noh et al. [436] wurde im Abschnitt Behandlungsansätze mit Interferonen dargestellt. Hier erwies sich Thymopentin bei der Behandlung der pruriginösen Form der Neurodermitis als unwirksam.

### *Levamisol-Hydrochlorid*

Levamisol-Hydrochlorid ist eine Substanz, die in der Tiermedizin zur Behandlung von Wurminfektionen verwendet wird. Die Behandlung wurde aufgrund des immunmodulatorischen Effektes in zwei plazebo-kontrollierten Studien untersucht. Aus methodischen Gründen wurde jedoch bei Hoare et al. eine Studie nicht berücksichtigt, da es unklar war, ob eine Randomisierung vorgenommen worden war [89]. In der berücksichtigten Studie wurden 36 Patienten im Alter von 13 bis 64 Jahren in einen aktiven und einen Plazebo-Arm randomisiert, topisches Steroid war als Begleitbehandlung erlaubt. Levamisol hatte in dieser Studie keinen Effekt auf den Hautzustand. Auch wenn die Fallzahl in der Studie zu klein war, um geringe Behandlungseffekte zu messen, hielten es die Autoren für unwahrscheinlich, dass diese Substanz eine längerfristige moderate oder gar deutliche Wirkung auf die Neurodermitis zeigt.

### *Transferfaktor*

Transferfaktor wird aus einem Extrakt aus Leukozyten hergestellt. Bei Hoare et al. wurde eine kleinere kontrollierte spanische Studie mit 24 erwachsenen Patienten dargestellt, nach der ein nicht signifikanter Trend zur Besserung nach Gabe dieses Faktors im Vergleich zur Placebogruppe gesehen wurde [89]. Die Studie wurde methodisch von den Autoren des HTA Berichts kritisiert. Im Zeitraum seit 1999 erschienen keine entsprechenden Artikel zur Neurodermitis.

### *Andere Interventionen*

Bei Hoare et al. wurden folgende andere Interventionen dargestellt, die sich weder in der Behandlung von Neurodermitis etabliert haben noch in der aktuellen Literaturrecherche auftreten [89]. Sie werden daher hier nur übersichtsartig aufgeführt:

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

## 3. Supplementierung von Vitaminen und Spurenelementen

### *Vitamin B6 (Pyroxidin)*

Im Vorberichtszeitraum (Hoare et al. [89]) wurde eine methodisch einwandfreie randomisierte klinische Studie mit 48 Kindern publiziert, die keine Evidenz zeigte, dass die Substitution mit Vitamin B6 einen Einfluss auf den Hautzustand bei Neurodermitis hat. In der Literaturrecherche fand sich keine weitere Literatur zum Thema Vitamin B6 und Neurodermitis.

### *Vitamin D und E*

In einer randomisierten Studie wurden bei 5 Kindern für einen Monat 1000 IU/Tag supplementiert und mit einer entsprechenden Kontrollgruppe (n=6) verglichen. Der Hautzustand war in der Interventionsgruppe besser, statistische Signifikanzen wurden allerdings nicht erreicht [437].

Bei 239 Neugeborenen war die Vitamin-D-Konzentration (25-(OH)D3) im Nabelschnurblut invers mit dem Risiko des Entstehens einer Neurodermitis bis zum 5. Lebensjahr assoziiert [438]. Auch bei Kindern und Jugendlichen im Alter von ein bis 17 Jahren und mit Ekzemen waren erhöhte mittlere Vitamin-D-Serumspiegel im Blut nachweisbar. Eine signifikante inverse Assoziation zwischen niedrigen Vitamin-D-Blutspiegeln und einem Ekzemrisiko wurde hier auf Grundlage von über 9.000 Bestimmungen errechnet [439].

Unabhängig von einer Neurodermitis waren Filaggrinmutationen mit Hautbarrieredefekten und erhöhten Vitamin-D-Spiegeln besonders in den Sommermonaten assoziiert [440]. Da die Epidermis gegen UVB-Strahlen nicht nur durch Pigmente, sondern auch durch trans-Urokaninsäure, einem Abbauprodukt vor allem aus Filaggrin, geschützt wird, gehen die Autoren von einer erhöhten Vitamin-D3-Umwandlung durch UV-Strahlen bei Filaggrin-Loss-of-Function-Mutationen im Sommer aus.

In einer aktuellen Interventionsstudie mit 30 Patienten mit Neurodermitis und Kontrollgruppen wurde über drei Wochen 4.000 IU Cholecalciferol oder Placebo gegeben. Hier ließen sich die Serumspiegel von 25-(OH)D3 durch diese Intervention steigern, jedoch kam es bei Patienten mit Neurodermitis zu keiner Veränderung des Hautzustands, der über den EASI-Score bestimmt wurde. Auch parallel ermittelte immunologische Parameter (LL-37, HBD-3, IL-13) veränderten sich nicht [441].

Vor 2000 [89] wurde eine kleine Studie zur Substitution mit Vitamin E in Kombination mit Selen bei Erwachsenen mit Neurodermitis publiziert, die keinen Effekt auf den Hautzustand bei Neurodermitis zeigte. Eine weitere japanische Studie zeigte, dass die kurze Anwendung von Vitamin E in Kombination mit Vitamin B2 zur Behandlung des trockenen ekzematösen Hautzustandes effektiver war, als eines der Vitamine allein. Die klinische Bedeutung dieser Ergebnisse war aus Sicht der Autoren [89] schwierig zu interpretieren, da keine Placebo-Kontrolle durchgeführt wurde.

Die weitere Literaturrecherche ergab eine einfach-blinde klinische Studie [442], bei der 96 Patienten randomisiert in zwei Gruppen entweder 400 IU Vitamin E einmal täglich über acht Monate oder Plazebo erhielten. Insgesamt wurde eine klinische Besserung bei einem höheren prozentualen Anteil der Patienten, die mit Vitamin E behandelt wurden, beschrieben. Die Veränderung im SCORAD in dieser Studie wurde nicht transparent klar dargestellt, sondern es wurde eine Einteilung in vier Gruppen nach den Kriterien Verschlechterung, keine Änderung, leichte Änderung, deutliche Verbesserung, fast komplette Abheilung vorgenommen. Ferner wurde eine deutliche Differenz in der Abnahme des Gesamt-IgE Spiegels von 1500 auf 490 IU/ml in der Gruppe, die mit Vitamin E behandelt wurde, im Vergleich zur Plazebogruppe (1239 versus 812 IU/ml) beschrieben. Die Autoren folgerten, dass Vitamin E ein exzellentes therapeutisches Werkzeug zur Behandlung der Neurodermitis sein kann. Die Darstellung der Ergebnisse ist nicht ganz transparent. Auch ist das Studiendesign (einfache Verblindung) nicht optimal, so dass eine Reproduktion der Ergebnisse vor konkreten Schlussfolgerungen notwendig ist.

Javanbakht et al. (2011) supplementierten in einer randomisierten, doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Studie über 60 Tage bei 45 Patienten (13-45 Jahre) mit Neurodermitis (objektiver SCORAD 10-70 Punkte) Vitamin D3 in Kombination mit Vitamin E oder verabreichten das eine Vitaminpräparat jeweils in Kombination mit einem Plazebo oder verabreichten zwei Plazebopräparate [443]. Die ansonsten verordnete topische Behandlung und Einnahme von Antihistaminika durfte fortgesetzt werden. Der Verbrauch topischer Glukokortikosteroide wurde dokumentiert. Nach 60 Tagen zeigte sich sowohl bei den Patienten, welche nur Vitamin D (+Plazebo) erhalten hatten, als auch bei denen, die nur Vitamin E (+Plazebo) als auch bei denen, welche die Kombination beider Vitamine erhalten hatten, ein signifikanter Abfall des SCORAD. Limitierend für das Ergebnis der Studie geben die Autoren allerdings an, nicht die Wirkstärke der verwendeten Glukokortikosteroide erfasst zu haben, so dass weitere Studien hierzu mit größeren Patientenkollektiven empfohlen werden.

### *Zink*

Im Vorberichtszeitraum [89] wurde eine kontrollierte Studie dargestellt, die keinen Effekt von Zink-Supplementierung auf die Neurodermitis zeigte. In der aktuellen Literaturrecherche fand sich keine entsprechende Folgestudie. Eine Zinksupplementierung ohne nachgewiesenen Zinkmangel ist daher bei Neurodermitis nicht belegt und unter Umständen sogar schädlich.

## 4. Nichtmedikamentöse Verfahren

### *Vermeidung von Enzym-freien Detergentien (Waschmitteln)*

Hoare et al. beschreiben eine kontrollierte Studie mit geringer Fallzahl, die keinen Effekt von biologischen enzymfreien Detergentien nachweisen konnte [89]. Neue Studien ließen sich zu diesem Thema nicht finden.

## 5. Komplementäre Therapieansätze

In Deutschland nehmen etwa 46% der Allgemeinbevölkerung zeitweilig Alternativverfahren in Anspruch, unter stationären Ekzempatienten sind es bis zu 51%, wobei Akupunktur, Homöopathie und diverse Diätformen bzw. Nahrungsergänzungsmittel die häufigsten angewandten Verfahren darstellen. Deutschland liegt neben Frankreich somit weltweit an der Spitze bei der Inanspruchnahme von Alternativverfahren. Die Plazeborate in kontrollierten Studien zur Neurodermitis liegt bei circa 30%.

Die Evidenzlage im Sinne methodisch guter Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Alternativverfahren bei Neurodermitis ist gering, wie aus einer Übersicht aus dem Jahr ebenfalls klar wird [444].

### *Akupunktur und Akupressur*

Bei 20 Patienten mit Neurodermitis wurde der Effekt der Akupunktur - die entweder vor Allergen-Applikation oder während Allergen-Applikation durchgeführt wurde – mit dem Effekt eines H1-Antihistaminikums oder von Placebointerventionen verglichen. Hierbei ließ sich eine signifikante Reduktion des Juckreizes (im Rahmen einer Prick-Testung) durch Akupunktur oder Cetirizin im Vergleich zu entsprechenden Placebointerventionen und im Vergleich zu keinerlei Behandlung beobachten. Der juckreizmindernde Effekt durch eine Akupunktur-Behandlung vor Prick-Testung war vergleichbar mit dem von Cetirizin. Dagegen war die zeitgleiche Durchführung einer Akupunkturbehandlung während der Prick-Testung hinsichtlich der Juckreizminderung effektiver als die Einnahme von Cetirizin. [445].

Dieselbe Arbeitsgruppe publizierte separat Ergebnisse von zehn Patienten mit Neurodermitis, von denen jeweils fünf in die aktive und fünf in die Kontrollgruppe randomisiert wurden. Hier kam es nach fünf Behandlungszyklen innerhalb von zwei Wochen zur signifikanten Juckreizreduktion in der behandelten Gruppe. Interessanterweise kam es unter der Akupunkturbehandlung nach In-vitro-Stimulation mit Allergenen (Hausstaubmilbenallergene, Graspollenallergene) zu einer Verringerung aktivierter Basophiler aus dem peripheren Blut von Patienten mit Neurodermitis [446].

Neben Untersuchungen zur Wirksamkeit der Akupunktur bei Neurodermitis wurde nun in den USA auch eine kleine Studie an 12 Patienten mit Neurodermitis durchgeführt, in der die Modifikation „Akupressur“ angewandt wurde. Hier wurde ein im Durchmesser 1,2 mm großes Akupellet einem definierten Punkt („LI-11“) für drei Minuten dreimal täglich pro Woche über vier Wochen durchgeführt. Es kam unter Akupressur zur Reduktion des Juckreizscores und der Ausprägung von Lichenifikationen in Ekzempläsionen, nicht jedoch zu einer Verbesserung des Gesamtektzemscores. [447]). Die Erfassung des Juckreizes als subjektives Symptom in dieser unverblindeten Studie führt zu keinen validen Ergebnissen. Hervorzuheben ist außerdem, dass sich insbesondere der Parameter „Lichenifikation“ aus den gemischten Ekzemscores innerhalb von vier Wochen besserte.

### *Eigenbluttherapie*

Die Eigenbluttherapie ist zur Behandlung von chronischen Krankheiten wie der Neurodermitis zurzeit relativ populär. In einer kontrollierten Studie [448] wurden 31 Patienten randomisiert und entweder mit Eigenblut oder Placebo einmal wöchentlich über fünf Wochen behandelt. In dieser Studie zeigte sich eine signifikante Überlegenheit der Eigenbluttherapie gegenüber der Placebobehandlung mit einer mittleren Reduktion im SASSAD Score über 13,5 Punkte gegenüber Placebo ( $p < 0,001$ ). Allerdings gab es keine klaren signifikanten Unterschiede in sekundären Outcome-Parametern wie Lebensqualitätindizes oder Einschätzung des Hautzustandes durch die Patienten selbst. Die Autoren folgern, dass die Verbesserung im Hautscore, der durch die Untersucher erhoben wurde, ein Grund dafür sein sollte, diese Ergebnisse in größeren klinischen Untersuchungen zu bestätigen.

### *Massagetherapie*

Eine kleine kontrollierte Studie mit 20 Kindern wird bei (Hoare et al., [89]) dargestellt, aus der jedoch nicht abzuleiten war, ob eine Massagetherapie einen spezifischen Effekt auf den Hautzustand bei Neurodermitis hat. Entsprechende neue Studien waren mit der aktuellen Literaturrecherche nicht auffindbar.

### *Homöopathie*

Bei Hoare et al. wurde eine randomisierte Studie gefunden, in der Homöopathie (mit individueller Medikation) mit einer Placebotherapie über eine Periode von acht Monaten verglichen wurde [89]. Die Ergebnisse wurden nicht diskutiert. Die Literaturrecherche enthält eine Arbeit von Vickers mit dem Titel „Evaluation von spezifischen und nichtspezifischen Effekten bei Homöopathie-Eignungsprüfung für eine randomisierte Studie“, die nicht im Volltext verfügbar ist [449].

Vorläufige Ergebnisse einer prospektiven, Placebo-kontrollierten, randomisierten Studie bei 60 Patienten mit Neurodermitis zeigen keine Überlegenheit der homöopathischen Behandlung. In einer separaten, bereits im Jahre 2009 publizierten Studie mit 24 Patienten, bei der individualisierte,

verschiedene Homöopathika mit Plazebo verglichen wurden, zeigten Homöopathika keine Vorteile gegenüber der Plazebogruppe [450].

In einer prospektiven Multizenterstudie aus dem Jahr 2008 wurden die Daten aller Patienten (im Alter >1 Jahr) ausgewertet und die Änderung der Beschwerden mittels einer Bewertungsskala 0-10 sowie die Lebensqualität zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses, nach 2 und 8 Jahren erfasst [451]. Zu den häufigsten Diagnosen gehörten Patienten mit Neurodermitis (5% der Erwachsenen und 20,1% der kindlichen Studienpopulation). Bei der Demonstration der Daten allerdings werden diese nicht im speziellen nochmals auf die Diagnose „Neurodermitis“ bezogen. Aus ihren Ergebnissen ziehen die Autoren die Schlussfolgerung, dass die Patienten, die eine homöopathische Behandlung wünschen, auch voraussichtlich eine erhebliche Verbesserung erleben, welche über den Beobachtungszeitraum von 8 Jahren anhielt.

Mitglieder derselben Arbeitsgruppe (diesmal u.a. in Kooperation mit der Pädiatrie) veröffentlichte im Folgejahr außerdem prospektive, nicht-randomisierte Vergleichsdaten von 135 Kindern mit milder bis mittelschwerer Neurodermitis [452] zum Vergleich zwischen einer konventionellen und einer homöopathischen Behandlung hinsichtlich der Krankheitsschwere (SCORAD), Lebensqualität, Sicherheit der Behandlung und krankheitsbezogenen Kosten. Nach 6 und 12 Monaten zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des SCORAD und der Lebensqualität, während die Kosten für die homöopathische Behandlung während dieses Zeitraums signifikant höher waren.

Dieselbe Autorengruppe veröffentlichte zu diesem Patientenkollektiv außerdem Daten nach 36 Monaten [453]. Auch hier zeigten sich kein signifikanter Unterschied des SCORAD und weiterhin signifikant höhere Krankheitskosten in der Gruppe, welche eine homöopathische Behandlung in Anspruch genommen hatte.

### *Bioresonanztherapie*

In einer kontrollierten Untersuchung zur Wirksamkeit von Bioresonanz wurde bei 36 Kindern mit Neurodermitis vergleichend eine Scheinprozedur durchgeführt. Hier waren die Effekte auf die Neurodermitis in beiden Behandlungsarmen gleich [454].

Bei Hoare et al. wird eine sorgfältig durchgeführte randomisierte Plazebo-kontrollierte Studie zur Bioresonanztherapie dargestellt, die keinen klinischen Effekt dieser Methode auf die Neurodermitis zeigt [89]. Eine entsprechende Literaturstelle findet sich in der aktuellen Literaturrecherche nicht.

### *Chinesische Kräuter*

Chinesische Kräuter können systemisch (oral) als auch topisch angewendet werden. Chinesische Kräuterextrakte waren insbesondere in den 80er und 90er Jahren relativ populär auch in der komplementären Behandlung der Neurodermitis. Bei Hoare et al. wurden einige randomisierte Studien zusammengestellt [89]. Die Autoren führen aus, dass insbesondere eine der randomisierten Studien, in der chinesische Kräuter systemisch gegeben wurden, zu einem Therapieeffekt bei Kindern mit Neurodermitis geführt hat. Allerdings sind chinesische Kräuter in den unterschiedlichen Zubereitungen heterogen und haben eine Reihe von unerwünschten Arzneimittelwirkungen. So gibt es insbesondere Bedenken über eine mögliche Hepatotoxizität, weswegen dieser Therapieansatz kaum mehr verfolgt wird.

Die Literaturrecherche erbrachte keine neuen Studien über chinesische Kräuter. Die Studie von Fung [455] wurde bereits bei Hoare et al. aufgenommen. Eine weitere Studie von Henderson [456] wurde aus methodischen Gründen (offenes Design) nicht berücksichtigt.

Ein Cochrane Review zum Thema Chinesische Kräuter bei Neurodermitis erschien 2005 [457]. Hier wurden vier kontrollierte Studien zu Zemaphyt, einer fixen Kombination aus zehn traditionellen chinesischen Kräutern, untersucht. Die Autoren folgerten, dass trotz methodischer Mängel der Studien (kleine Fallzahlen, keine Intention-to-Treat-Analysen) ein gewisser Nutzen von Zemaphyt im Hinblick auf den Hautzustand bei Neurodermitis nachweisbar war. Da das Präparat Zemaphyt zwischenzeitlich vom Markt genommen wurde, werden weitere Ausführungen aus der ausführlichen Übersichtsarbeit hier nicht weiter dargestellt.

In einer randomisierten Studie bei Kindern mit Neurodermitis konnte nach oraler Gabe einer Mischung aus 5 chinesischen Kräutern zweimal täglich über 12 Wochen zwar eine signifikante Besserung der

Lebensqualität, allerdings keine signifikante Verbesserung des Hautzustandes beobachtet werden [458].

In einer randomisierten, doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Studie wurden 71 Patienten mit therapierefraktärer Neurodermitis über acht Wochen entweder mit Xiao-Feng-San, einer üblichen Mischung aus zwölf chinesischen Kräutern, oder mit Plazebo behandelt [459]. Die bisherige Ernährungsweise und dermatologische Behandlung sollte währenddessen beibehalten werden. 65 Patienten komplettierten die Studienteilnahme. Es zeigte sich ein signifikanter Abfall des „total lesion score“ als auch eine signifikante Abnahme u.a. des Erythems und des Juckreizes ohne Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen, so dass die Autoren schlussfolgern, dass die Präparation eine Alternative für Patienten mit schwerer Neurodermitis darstellen könne. Validierte Scores zu Beurteilung der Krankheitsschwere wurden nicht angewendet, ebenso wird eine detaillierte Dokumentation der topischen Begleitmedikation nicht aufgeführt.

Bei Kindern mit Neurodermitis (4-7 Jahre) mit mittelschwerer bis schwerer Neurodermitis wurde täglich eine Dosis von 20ml eines Sirups aus traditionellen chinesischen Kräutern verabreicht [460]. Die Daten von 22 Kindern wurden evaluiert. Hierbei ließ sich eine signifikante Verbesserung des objektiven SCORAD, des Juckreizes und des CDLQI vier nach Ende der 12 wöchigen Behandlungsphase beobachten, ohne dass medikamentenbedingte biochemische unerwünschte Arzneimittelwirkungen auftraten. Autoren schlussfolgern daher, dass damit weitere Studien zur Dosisfindung bei Kindern möglich sind.



## 6. Erklärung über Interessenkonflikte

Name	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/ Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	Bewertung
Aberer, Werner (Prof. Dr.)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mandatsträger der Österreichischen Gesellschaft f. Dermatologie und Venerologie (ÖGDV)	Nein	Medizinische Universität Graz, Österreich	1
Ahrens, Frank (Dr.)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mandatsträger der Gesellschaft f. Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA); Mitglied DGAKI, AGNES	Nein	Altonaer Kinderkrankenhaus, Hamburg	1
Augustin, Matthias, (Prof. Dr.)	Ja, Berater für Almirall, AKL, Astellas, La Roche Posay, MSD, Stallergenes	Ja, Honorare für Vortragstätigkeiten: Almirall, AKL, Astellas, La Roche Posay, MSD, Stallergenes	Ja, Drittmittel von den Firmen Almirall, AKL, Astellas, La Roche Posay, MSD, Stallergenes	Nein	Nein	Nein	Mandatsträger der AG Gesundheitsökonomie und Evidenzbasierte Medizin der DDG (AGED)	Nein	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	1

Biedermann, Tilo (Prof. Dr.)	Ja Berater f. Novartis, Meda Pharma	Ja Novartis, Meda Pharma, Phadia Thermo Fisher, ALK-Abelló, Biotest, Janssen-Cilag, Biogen Idec, MSD	Ja Drittmittelforschung: Novartis, Phadia Thermo Fisher; AiF/BMBF-Projekt: SuppreMol	Nein	Nein	Nein	Mandatsträger der ADF; Mitglied der ADF, DGAKI, DDG, ESDR, EADV, EMBRN	Nein	Bis 31.03.2014 Universitätsklinikum Tübingen; seit 01.04.2014 Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München	1
Diepgen, Thomas (Prof. Dr.)	Ja Berater im Advisory Board: Basilea, Almirall, Sprig, Evorick Industries AG, Astellas Pharma, Pierre Fabre	Ja Vertragshonorare: Basilea, Almirall, Spirig, GSK, Leo Pharma, Physi Derm GmbH, Galderma	Ja DGUV (Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung), Basilea Pharma, RIFM (Research Institute of Fragrance Material)	Nein	Nein	Nein	Mandatsträger und Mitglied der Arbeitsgemeinschaft Berufs- und Umweltdermatologie (ABD)	Nein	Universitätsklinik Heidelberg, Abteilung Klinische Sozialmedizin	1
Fölster-Holst, Regina (Prof. Dr.)	Ja Berater Johnson & Johnson	Ja Ärztefortbildungen, die von unterschiedlichen Firmen organisiert werden	Ja Drittmittel von unterschiedlichen Arzneimittelfirmen (Regeneron, Astellas, Novartis u. a.)	Nein	Nein	Nein	Mandatsträger der AG Pädiatrische Dermatologie der DDG	Nein	Land Schleswig-Holstein / Universitätsklinik Schleswig-Holstein, Campus Kiel	1
Gieler, Uwe (Prof. Dr.)	Ja Skin Academy der Fa. Almirall (Europäische Experten entwickeln Education Tools for chronic skin diseases); Expertenmeeting der Fa. Johnson & Johnson für Haarerkrankungen	Ja Wissenschaftliche Vorträge für folgende Firmen: AbbVie, Galderma, almirall, Bayer, Pierre-Fabre, Merz, Janssen, Leo, MDK, HR1	Nein	Nein	Nein	Nein	Mandatsträger des Arbeitskreises Psychosomatische Dermatologie (APD) der DDG; Mitglied der APD, DDG, DGPM, DGAKI, AGNES, ARNE  ggf. Stimmenthaltung bei spezifischen Dermatika, bei denen Hr. Gieler im Expertenboard ist	Nein	Land Hessen / Fachbereich Humanmedizin der Justus-Liebig-Universität Giessen; Universitäts-Klinikum Giessen und Marburg, Standort Giessen (UKGM)	1
Heratizadeh, Annice (Dr.)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Land Niedersachsen / Medizinische Hochschule Hannover	1

Kapp, Alexander (Prof. Dr.)	Nein	Ja ALK Abelló	Nein	Nein	Ja Novartis, Roche, BASF	Nein	Mandatsträger der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI); Mitglied der DGAKI, DDG	Nein	Land Niedersachsen / Medizinische Hochschule Hannover	2
Lämmel, Sonja (Dipl. oec. troph.)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mandatsträger und Mitglied im Deutschen Allergie- und Asthmabund (DAAB)	Nein	Deutscher Allergie- und Asthmabund e. V., Mönchengladbach	1
Nast, Alexander (PD Dr.)	Nein	Ja Honorierte Vorträge bei unabhängigen Symposien, die jedoch direktes oder indirektes Industriesponsoring durch die Firmen Biogen Idec, Abbott, jetzt AbbVie, Intendis GmbH, Pfizer Pharma, Sinclair Pharma, erhalten haben. Honorierte Schulungsttigkeit für Abbott Laboratories S.A. und Leo Pharma	Ja Drittmittel für Forschungsvorhaben von Pfizer Pharma, Merz Pharma GmbH, GlaxoSmithKline, Intendis GmbH, biogen Idec, IPSEN Pharma GmbH und Galderma GmbH	Nein	Nein	Nein	Beauftragter für die S2k-Leitlinie Neurodermitis; Mitglied der DDG, ADF, Berliner Dermatologische Gesellschaft, European Dermatology Forum, European Academy of Dermatology and Venerology.	Nein	Charité Universitätsmedizin Berlin	1
Nemat, Katja (Dr.)	Nein	Ja Honorare für Vortragstätigkeiten im Auftrag von Firmen aus Pharmazie, Labordiagnostik- und Nahrungsmittelindustrie (Bencard, HAL Allergy, Novartis, Nutricia, Glaxo Smith Kline, Phadia / thermo Fisher)	Ja Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsstudien durch Fa. Stallergenes und Fa. Mundipharma	Nein	Nein	Nein	Mandatsträger des Berufsverbands der Kinder- und Jugendärzte (BVKJ);  Mitglied BVKJ, DGAKI, GPA/APPA, ÄDA	Nein	Gegenwärtig: Selbstständig tätig in eigener Praxis, Nebentätigkeit an Universitäts Allergie Centrum Dresden. Arbeitgeber bis 2012: Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden	1
Ott, Hagen (PD Dr.)	Nein	Ja Ca. 4 x jährlich	Nein	Nein	Nein	Nein	Mandatsträger der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und	Nein	KKH Wilhelmsstift Hamburg, Abt. Päd.	1

		Vorträge i. R. des Consilium Collegiale der Fa. Infectopharm					Jugendmedizin (DKGJ); Vorstandsmitglied GPA, NAPPA, AG Päd. Dermatologie der DDG		Dermatologie u. Allergologie	
Przybilla, Bernhard (Prof. Dr.)	Ja Fa. Janssen-Cilag	Ja AKL-Abeló, Schaaf- Verling	Nein	Nein	Nein	Nein	Mandatsträger der AG Allergologie der DDG;  Mitgliedschaft DDG, DGAKI, ÄDA	Nein	Klinikum der Universität München	1
Röcken, Martin (Prof. Dr.)	Ja Almirall Hermal, Biogen Idec, Galderma, Janssen-Cilag, Johnson & Johnson (J&J), Regeneron	Ja Almirall Hermal, Biogen Idec, Galderma, Janssen- Cilag, Johnson & Johnson, Regeneron, Sterna biologicals	Ja Forschungsprojekte: BMBF, DFG, Deut- sche Krebshilfe, EU, Wilhelm Sander Stiftung; Studien: Fa. AB Science, Abbott, Almirall hermal, AstraZeneca, Bayer, Biogen Idec, Bristol- Myers Squibb, Celgene, DDG, GSK, Hokusai, Janssen- Cilag, J&J, Lilly, Merck, MSD Sharp & Dohme, Novartis, Pfizer, Philogen, Roche	Nein	Nein	Nein	Mandatsträger der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG); Mitglied der DDG, EADV	Nein	Universitäts- Hautklinik Tübingen	1
Schlaeger, Martin (Dr.)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mandatsträger des Berufsverbandes Deutscher Dermatologen (BVDD) e. V.;  Stellv. Vorstandsmitglied im BVDD Niedersachsen	Nein	Selbstständig tätig in eigener Praxis; Berufsverband Deutscher Dermatologen e. V., Berlin	1
Schmid- Grendelmeier, Peter (Prof. Dr.)	Ja Berater für ALK, Allergopharma, Novartis und MEDA-Pharma AG	Ja Vertragshonorare von MEDA, Novartis, ThermoFischer, Allergopharma AG	Ja Novartis-Pharma Schweiz	Nein	Nein	Nein	Mandatsträger der Schweizer Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie (SGDV); Vorstandsmitglied SGAI, EAACI u. AAAAI; Mitglied SGDV	Nein	Universitätsspital Zürich, Schweiz	1

Schmitt, Jochen (Prof. Dr.)	Ja AD-Board Urticaria von Novartis	Ja Honorare für Vortragstätigkeit von Novartis und Abbott	Ja Investigator-initiated Trials und Studien mit Teilunterstützung von Novartis, ALK, MSO	Nein	Nein	Nein	Mandatsträger des Deutschen Netzwerkes Versorgungsforschung (DNVF); Mitglied DNVF	Nein	Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der TU Dresden	1
Schwennesen, Thomas	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mandatsträger des Deutschen Neurodermitis Bund e.V. (DNB); Vorstandsmitglied DNB, korporatives Mitglied in der DDG	Nein	Deutscher Neurodermitisbund e. V., Hamburg	1
Staab, Doris (PD Dr.)	Nein	Ja Fa. Gilead, Novartis, Vertex, Forrest (nur in Zusammenhang mit CF, nicht AD)	Ja Pflegerberatungsprojekt mit Beiersdorf (Pilotprojekt!) jetzt über AGNES	Nein	Nein	Nein	Mandatsträger der Arbeitsgemeinschaft Neurodermitisschulung (AGNES) e. V.	Nein	Charité Universitätsmedizin, Berlin	1
Werfel, Thomas (Prof. Dr.)	Ja, Berater für Lüllau engineering, Planton, Meda Pharma, Novartis, Almirall	Ja Lüllau engineering, Planton, Meda Pharma, Novartis, Almirall, MSD, Janssen Cilag, AbbVie, ALK, Biogen Idec	Ja Lüllau engineering, Planton, Meda Pharma, Novartis, Almirall, MSD, Janssen Cilag, AbbVie, ALK, Biogen Idec, Eli Lilly, Sterna biologicals	Nein	Nein	Nein	Koordinator für die S2k-Leitlinie Neurodermitis; Vorstandsmitglied DGAKI, Mitglied DDG	Nein	Land Niedersachsen, Medizinische Hochschule Hannover	1
Worm, Margitta (Prof. Dr.)	Ja MEDA, Allergopharma, ALK, Bencard, Novartis, Stallergenes	Ja MEDA, Allergopharma, ALK, Bencard, Novartis, Stallergenes	Nein	Nein	Nein	Nein	Mandatsträger der Deutschen Kontaktallergiegruppe des IVDK (DKG); Mitglied DKG	Nein	Charité Universitätsmedizin Berlin	1

Die Bewertung der Interessenkonflikte des Koordinators erfolgte durch das Präsidium der DDG. Die Bewertung aller anderen Experten erfolgte durch Prof. Dr. Thomas Werfel nach folgendem Schema:  
1 = keine Konflikte, 2 = Angaben ohne Relevanz zur Leitlinie, 3 = Angaben mit geringer Relevanz, 4 = Konflikt mit erheblicher Relevanz

## 1 Literaturliste Leitlinie Neurodermitis Stand: 2014

- 2 1. Werfel T, Aberer W, Augustin M, Biedermann T, Foster-Holst R, Friedrichs F, Gieler U,  
3 Heratizadeh A, Kapp A, Przybilla B, Rietschel E, Schlaeger M, Schmid-Grendelmeier P, Sitters H, Staab  
4 D, Szczepanski R, Vieluf D, Voigtmann I, Worm M, Leitliniengrp. Neurodermitis S2-guidelines. Journal  
5 Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 2009; 7: S1-S46.
- 6 2. Nast A, Sporbeck B, Jacobs A, Erdmann R, Roll S, Sauerland U, Rosumeck S. Study of  
7 Perceptions of the Extent to Which Guideline Recommendations Are Binding. *Deutsches Arzteblatt*  
8 *International*. 2013; 110: 663-68.
- 9 3. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, Gieler U, Lipozencic J,  
10 Luger T, Oranje AP, Schaefer T, Schwennesen T, Seidenari S, Simon D, Staender S, Stingl G, Szalai S,  
11 Szepietowski JC, Taieb A, Werfel T, Wollenberg A, Darsow U, Edf, Eadv, Etfad, Efa, Espd, Global  
12 Allergy Asthma European N. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part I.  
13 *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2012; 26: 1045-60.
- 14 4. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, Gieler U, Lipozencic J,  
15 Luger T, Oranje AP, Schafer T, Schwennesen T, Seidenari S, Simon D, Stander S, Stingl G, Szalai S,  
16 Szepietowski JC, Taieb A, Werfel T, Wollenberg A, Darsow U, Edf, Eadv, Etfad, Efa, Espd, Global A,  
17 Asthma European N. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II. *Journal of*  
18 *the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2012; 26: 1176-93.
- 19 5. Schlaud M, Atzpodien K, Thierfelder W. Allergic diseases. Results from the German Health  
20 Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt-*  
21 *Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*. 2007; 50: 701-10.
- 22 6. Biedermann T. Dissecting the role of infections in atopic dermatitis. *Acta Derm-Venereol*.  
23 2006; 86: 99-109.
- 24 7. Tang TS, Bieber T, Williams HC. Does "autoreactivity" play a role in atopic dermatitis? *J*  
25 *Allergy Clin Immunol*. 2012; 129: 1209-U360.
- 26 8. Sugiyama M, Arakawa H, Ozawa K, Mizuno T, Mochizuki H, Tokuyama K, Morikawa A. Early-  
27 life risk factors for occurrence of atopic dermatitis during the first year. *Pediatrics*. 2007; 119: E716-  
28 E23.
- 29 9. Benn CS, Wohlfahrt J, Aaby P, Westergaard T, Benfeldt E, Michaelsen F, Bjorksten B, Melbye  
30 M. Breastfeeding and risk of atopic dermatitis, by parental history of allergy, during the first 18  
31 months of life. *American Journal of Epidemiology*. 2004; 160: 217-23.
- 32 10. Broberg A, Svensson A, Borres MP, Berg R. Atopic dermatitis in 5-6-year-old Swedish children:  
33 cumulative incidence, point prevalence, and severity scoring. *Allergy*. 2000; 55: 1025-29.
- 34 11. Schaefer T, Dockery D, Kramer U, Behrendt H, Ring J. Experiences with the severity scoring of  
35 atopic dermatitis in a population of German pre-school children. *Br J Dermatol*. 1997; 137: 558-62.
- 36 12. Williams H, Robertson C, Stewart A, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson R, Asher I, Beasley  
37 R, Bjorksten B, Burr M, Clayton T, Crane J, Ellwood P, Keil U, Lai C, Mallol J, Martinez F, Mitchell E,  
38 Montefort S, Pearce N, Shah J, Sibbald B, Strachan D, von Mutius E, Weiland SK. Worldwide variations  
39 in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the international study of asthma and allergies in  
40 childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 103: 125-38.
- 41 13. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and  
42 atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering  
43 Committee. *Lancet (London, England)*. 1998; 351: 1225-32.
- 44 14. Herd RM, Tidman MJ, Prescott RJ, Hunter JAA. Prevalence of atopic eczema in the  
45 community: The Lothian atopic dermatitis study. *Br J Dermatol*. 1996; 135: 18-19.
- 46 15. Muto T, Hsieh SD, Sakurai Y, Yoshinaga H, Suto H, Okumura K, Ogawa H. Prevalence of atopic  
47 dermatitis in Japanese adults. *Br J Dermatol*. 2003; 148: 117-21.
- 48 16. Schäfer T. Epidemiology of Atopic Eczema. In: Ring J, Przybilla B, Ruzicka T: *Handbook of*  
49 *Atopic Eczema: Springer Berlin Heidelberg*, 2006: 21-30.

- 1 17. Wolkewitz M, Rothenbacher D, Low M, Stegmaier C, Ziegler H, Radulescu M, Brenner H,  
2 Diepgen TL. Lifetime prevalence of self-reported atopic diseases in a population-based sample of  
3 elderly subjects: results of the ESTHER study. *Br J Dermatol*. 2007; 156: 693-97.
- 4 18. Diepgen TL. Is the prevalence of atopic dermatitis increasing? In: Williams HC: *The  
5 epidemiology, causes and the prevention of atopic eczema*. 1 ed. Cambridge: Cambridge University  
6 Press, 2000: 96-109.
- 7 19. Riedi CA, Rosario NA, Ribas LFO, Backes AS, Kleiniibing GF, Popija M, Reisdorfer S. Increase in  
8 prevalence of rhinoconjunctivitis but not asthma and atopic eczema in teenagers. *Journal of  
9 Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 2005; 15: 183-88.
- 10 20. Schmitt J, Schmitt NM, Kirch W, Meurer M. Significance of atopic dermatitis in outpatient  
11 medical care. Analysis of health care data from Saxony. *Hautarzt*. 2009; 60: 320-27.
- 12 21. Schmitt J, Schmitt NM, Kirch W, Meurer M. Outpatient care and medical treatment of  
13 children and adults with atopic eczema. *Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2009;  
14 7: 345-51.
- 15 22. Williams HC, Wüthrich B. The natural history of atopic dermatitis. In: Williams HC: *Atopic  
16 Dermatitis: The Epidemiology, Causes and Prevention of Atopic Eczema*. Cambridge, UK: Cambridge  
17 University Press, 2000: 41-59.
- 18 23. Illi S, von Mutius E, Lau S, Nickel R, Gruber C, Niggemann B, Wahn U, Multicenter Allergy  
19 Study G. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with  
20 asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113: 925-31.
- 21 24. Rajka G. Essential aspects of atopic dermatitis. In: Rajka G: *Essential aspects of atopic  
22 dermatitis*. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1989.
- 23 25. Williams HC. Atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2005; 352: 2314-24.
- 24 26. Williams HC, Strachan DP. The natural history of childhood eczema: observations from the  
25 British 1958 birth cohort study. *Br J Dermatol*. 1998; 139: 834-39.
- 26 27. Niebuhr M, Werfel T. Innate immunity, allergy and atopic dermatitis. *Current Opinion in  
27 Allergy and Clinical Immunology*. 2010; 10: 463-68.
- 28 28. Bieber T. Atopic dermatitis 2.0: from the clinical phenotype to the molecular taxonomy and  
29 stratified medicine. *Allergy*. 2012; 67: 1475-82.
- 30 29. Ring J, Mohrenschlager M, Weidinger S. Molecular genetics of atopic eczema. *Chemical  
31 immunology and allergy*. 2012; 96: 24-9.
- 32 30. Leung DYM. New Insights into Atopic Dermatitis: Role of Skin Barrier and Immune  
33 Dysregulation. *Allergology International*. 2013; 62: 151-61.
- 34 31. Werfel T. The Role of Leukocytes, Keratinocytes, and Allergen-Specific IgE in the  
35 Development of Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2009; 129: 1878-91.
- 36 32. Heratizadeh A, Wichmann K, Werfel T. Food Allergy and Atopic Dermatitis: How Are They  
37 Connected? *Current Allergy and Asthma Reports*. 2011; 11: 284-91.
- 38 33. Niebuhr M, Gathmann M, Scharonow H, Mamerow D, Mommert S, Balaji H, Werfel T.  
39 Staphylococcal Alpha-Toxin Is a Strong Inducer of Interleukin-17 in Humans. *Infection and Immunity*.  
40 2011; 79: 1615-22.
- 41 34. Reginald K, Westritschnig K, Linhart B, Focke-Tejkl M, Jahn-Schmid B, Eckl-Dorna J,  
42 Heratizadeh A, Stocklinger A, Balic N, Spitzauer S, Niederberger V, Werfel T, Thalhamer J, Weidinger  
43 S, Novak N, Ollert M, Hirschl AM, Valenta R. Staphylococcus aureus fibronectin-binding protein  
44 specifically binds IgE from patients with atopic dermatitis and requires antigen presentation for  
45 cellular immune responses. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 128: 82-U141.
- 46 35. Cramer R, Garbani M, Rhyner C, Huitema C. Fungi: the neglected allergenic sources. *Allergy*.  
47 2014; 69: 176-85.
- 48 36. Schäfer T, Bauer C-P, Beyer K, Bufe A, Friedrichs F, Gieler U, Gronke G, Hamelmann E,  
49 Hellermann M, Kleinheinz A, Klimek L, Koletzko S, Kopp M, Lau S, Müsken H, Reese I, Schmidt S,  
50 Schnadt S, Sitter H, Strömer K, Vagts J, Vogelberg C, Wahn U, Werfel T, Worm M, Mucche-Borowski C.  
51 S3-Guideline on allergy prevention: 2014 update. *Allergo J Int*. 2014; 23: 186-99.

- 1 37. Gruber C, Illi S, Lau S, Nickel R, Forster J, Kamin W, Bauer CP, Wahn V, Wahn U, Grp MASS.  
2 Transient suppression of atopy in early childhood is associated with high vaccination coverage.  
3 *Pediatrics*. 2003; 111.
- 4 38. Bohlke K, Davis RL, Marcy SM, Braun MM, DeStefano F, Black SB, Mullooly JP, Thompson RS,  
5 Vaccine Safety Datalink T. Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents.  
6 *Pediatrics*. 2003; 112: 815-20.
- 7 39. Freigang B, Jadavji TP, Freigang DW. LACK OF ADVERSE REACTIONS TO MEASLES, MUMPS,  
8 AND RUBELLA VACCINE IN EGG-ALLERGIC CHILDREN. *Annals of Allergy*. 1994; 73: 486-88.
- 9 40. Kelso JM. Administration of influenza vaccines to patients with egg allergy: Update for the  
10 2010-2011 season. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126: 1302-04.
- 11 41. Heijstek MW, de Bruin LMO, Bijl M, Borrow R, van der Klis F, Kone-Paut I, Fath A, Minden K,  
12 Ravelli A, Abinun M, Pileggi GS, Borte M, Wulffraat NM. EULAR recommendations for vaccination in  
13 paediatric patients with rheumatic diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011; 70: 1704-12.
- 14 42. Wollenberg A, Zoch C, Wetzel S, Plewig G, Przybilla B. Predisposing factors and clinical  
15 features of eczema herpeticum: A retrospective analysis of 100 cases. *Journal of the American*  
16 *Academy of Dermatology*. 2003; 49: 198-205.
- 17 43. Mathes EF, Oza V, Frieden IJ, Cordoro KM, Yagi S, Howard R, Kristal L, Ginocchio CC, Schaffer  
18 J, Maguiness S, Bayliss S, Lara-Corrales I, Garcia-Romero MT, Kelly D, Salas M, Oberste MS, Nix WA,  
19 Glaser C, Antaya R. "Eczema Cocksackium" and Unusual Cutaneous Findings in an Enterovirus  
20 Outbreak. *Pediatrics*. 2013; 132: E149-E57.
- 21 44. Ingrand D, Briquet I, Babinet JM, Reinert P, Huraux JM. ECZEMA HERPETICUM OF THE CHILD -  
22 AN UNUSUAL MANIFESTATION OF HERPES-SIMPLEX VIRUS-INFECTION. *Clinical Pediatrics*. 1985; 24:  
23 660-63.
- 24 45. Hanifin JM, Rajka G. DIAGNOSTIC FEATURES OF ATOPIC-DERMATITIS. *Acta Derm-Venereol*.  
25 1980: 44-47.
- 26 46. Williams HC, Burney PGJ, Pembroke AC, Hay RJ. Validation of the UK diagnostic criteria for  
27 atopic dermatitis in a population setting. *Br J Dermatol*. 1996; 135: 12-17.
- 28 47. Diepgen T. Die atopische Hautdiathese. Gentner Verlag, Stuttgart, 1991.
- 29 48. Beasley R, Keil U, von Mutius E, Pearce N, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson HR, Asher MI,  
30 Bjorkstein B, Burr ML, Clayton TO, Crane J, Ellwood P, Lai CKW, Mallol J, Martinez FD, Mitchell EA,  
31 Montefort S, Robertson CF, Shah JR, Sibbald B, Stewart AW, Strachan DP, Weiland SK, Williams HC,  
32 Int Study Asthma Allergies C. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic  
33 rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet*. 1998; 351: 1225-32.
- 34 49. Bousquet J, Schunemann HJ, Fonseca J, Samolinski B, Bachert C, Canonica GW, Casale T, Cruz  
35 AA, Demoly P, Hellings P, Valiulis A, Wickman M, Zuberbier T, Bosnic-Anticevitch S, Bedbrook A,  
36 Bergmann KC, Caimmi D, Dahl R, Fokkens WJ, Gisle I, Lodrup Carlsen K, Mullol J, Muraro A, Palkonen  
37 S, Papadopoulos N, Passalacqua G, Ryan D, Valovirta E, Yorgancioglu A, Aberer W, Agache I, Adachi  
38 M, Akdis CA, Akdis M, Annesi-Maesano I, Ansotegui IJ, Anto JM, Arnavielhe S, Arshad H, Baiardini I,  
39 Baigenzhin AK, Barbara C, Bateman ED, Beghe B, Bel EH, Ben Kheder A, Bennoor KS, Benson M,  
40 Bewick M, Bieber T, Bindslev-Jensen C, Bjermer L, Blain H, Boner AL, Boulet LP, Bonini M, Bonini S,  
41 Bosse I, Bourret R, Bousquet PJ, Braidio F, Briggs AH, Brightling CE, Brozek J, Buhl R, Burney PG, Bush  
42 A, Caballero-Fonseca F, Calderon MA, Camargos PA, Camuzat T, Carlsen KH, Carr W, Cepeda Sarabia  
43 AM, Chavannes NH, Chatzi L, Chen YZ, Chiron R, Chkhartishvili E, Chuchalin AG, Ciprandi G, Cirule I,  
44 Correia de Sousa J, Cox L, Crooks G, Costa DJ, Custovic A, Dahlen SE, Darsow U, De Carlo G, De Blay F,  
45 Dedeu T, Deleanu D, Denburg JA, Devillier P, Didier A, Dinh-Xuan AT, Dokic D, Douagui H, Dray G,  
46 Dubakiene R, Durham SR, Dykewicz MS, El-Gamal Y, Emuzyte R, Fink Wagner A, Fletcher M, Fiocchi A,  
47 Forastiere F, Gamkrelidze A, Gemicioglu B, Gereda JE, Gonzalez Diaz S, Gotua M, Grouse L, Guzman  
48 MA, Haahtela T, Hellquist-Dahl B, Heinrich J, Horak F, Hourihane JO, Howarth P, Humbert M, Hyland  
49 ME, Ivancevich JC, Jares EJ, Johnston SL, Joos G, Jonquet O, Jung KS, Just J, Kaidashev I, Kalayci O,  
50 Kalyoncu AF, Keil T, Keith PK, Khaltayev N, Klimek L, Koffi N'Goran B, Kolek V, Koppelman GH, Kowalski  
51 ML, Kull I, Kuna P, Kvedariene V, Lambrecht B, Lau S, Larenas-Linnemann D, Laune D, Le LT,  
52 Lieberman P, Lipworth B, Li J, Louis R, Magard Y, Magnan A, Mahboub B, Majer I, Makela MJ,  
53 Manning P, De Manuel Keenoy E, Marshall GD, Masjedi MR, Maurer M, Mavale-Manuel S, Melen E,



- 1 Melo-Gomes E, Meltzer EO, Merk H, Miculinic N, Mihaltan F, Milenkovic B, Mohammad Y, Molimard  
2 M, Momas I, Montilla-Santana A, Morais-Almeida M, Mosges R, Namazova-Baranova L, Naclerio R,  
3 Neou A, Neffen H, Nekam K, Niggemann B, Nyembue TD, O'Hehir RE, Ohta K, Okamoto Y, Okubo K,  
4 Ouedraogo S, Paggiaro P, Pali-Scholl I, Palmer S, Panzner P, Papi A, Park HS, Pavord I, Pawankar R,  
5 Pfaar O, Picard R, Pigearias B, Pin I, Plavec D, Pohl W, Popov TA, Portejoie F, Postma D, Potter P, Price  
6 D, Rabe KF, Raciborski F, Radier Pontal F, Repka-Ramirez S, Robalo-Cordeiro C, Rolland C, Rosado-  
7 Pinto J, Reitamo S, Rodenas F, Roman Rodriguez M, Romano A, Rosario N, Rosenwasser L, Rottem M,  
8 Sanchez-Borges M, Scadding GK, Serrano E, Schmid-Grendelmeier P, Sheikh A, Simons FE, Sisul JC,  
9 Skrindo I, Smit HA, Sole D, Sooronbaev T, Spranger O, Stelmach R, Strandberg T, Sunyer J, Thijs C,  
10 Todo-Bom A, Triggiani M, Valenta R, Valero AL, van Hage M, Vandenplas O, Vezzani G, Vichyanond P,  
11 Viegli G, Wagenmann M, Walker S, Wang DY, Wahn U, Williams DM, Wright J, Yawn BP, Yiallourous PK,  
12 Yusuf OM, Zar HJ, Zernotti ME, Zhang L, Zhong N, Zidarn M, Mercier J. MACVIA-ARIA Sentinel  
13 Network for allergic rhinitis (MASK-rhinitis): the new generation guideline implementation. *Allergy*.  
14 2015.
- 15 50. Smith FJD, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Sandilands A, Campbell LE, Zhao YW, Liao HH,  
16 Evans AT, Goudie DR, Lewis-Jones S, Arseculeratne G, Munro CS, Sergeant A, O'Regan G, Bale SJ,  
17 Compton JG, DiGiovanna JJ, Presland RB, Fleckman P, McLean WHI. Loss-of-function mutations in the  
18 gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nature Genet*. 2006; 38: 337-42.
- 19 51. Irvine AD, McLean WHI, Leung DYM. MECHANISMS OF DISEASE Filaggrin Mutations  
20 Associated with Skin and Allergic Diseases. *N Engl J Med*. 2011; 365: 1315-27.
- 21 52. Lack G. Update on risk factors for food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129: 1187-97.
- 22 53. Smaildone A, Honig JC, Byrne MW. Sleepless in America: Inadequate sleep and relationships  
23 to health and well-being of our nation's children. *Pediatrics*. 2007; 119: S29-S37.
- 24 54. Carroll CL, Balkrishnan R, Feldman SR, Fleischer AB, Manuel JC. The burden of atopic  
25 dermatitis: Impact on the patient, family, and society. *Pediatric Dermatology*. 2005; 22: 192-99.
- 26 55. Chamlin SL. The psychosocial burden of childhood atopic dermatitis. *Dermatologic Therapy*.  
27 2006; 19: 104-07.
- 28 56. Fivenson D, Arnold RJG, Kaniecki DJ, Cohen JL, Frech F, Finlay AY. The effect of atopic  
29 dermatitis on total burden of illness and quality of life on adults and children in a large managed care  
30 organization. *Journal of managed care pharmacy : JMCP*. 2002; 8: 333-42.
- 31 57. Schmitt J, Apfelbacher C, Chen CM, Romanos M, Sausenthaler S, Koletzko S, Bauer CP,  
32 Hoffmann U, Kramer U, Berdel D, von Berg A, Wichmann HE, Heinrich J, German Infant Nutr  
33 Intervention P. Infant-onset eczema in relation to mental health problems at age 10 years: Results  
34 from a prospective birth cohort study (German Infant Nutrition Intervention plus). *J Allergy Clin  
35 Immunol*. 2010; 125: 404-10.
- 36 58. Schmitt J, Chen CM, Apfelbacher C, Romanos M, Lehmann I, Herbarth O, Schaaf B, Kraemer  
37 U, von Berg A, Wichmann HE, Heinrich J, Grp LPS. Infant eczema, infant sleeping problems, and  
38 mental health at 10 years of age: the prospective birth cohort study LISApplus. *Allergy*. 2011; 66: 404-  
39 11.
- 40 59. Buske-Kirschbaunn A, Schmitt J, Plessow F, Romanos M, Weidinger S, Roessner V.  
41 Psychoendocrine and psychoneuroimmunological mechanisms in the comorbidity of atopic eczema  
42 and attention deficit/hyperactivity disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2013; 38: 12-23.
- 43 60. Romanos M, Gerlach M, Warnke A, Schmitt J. Association of attention-deficit/hyperactivity  
44 disorder and atopic eczema modified by sleep disturbance in a large population-based sample.  
45 *Journal of Epidemiology and Community Health*. 2010; 64: 269-73.
- 46 61. Romanos M, Buske-Kirschbaum A, Folster-Holst R, Gerlach M, Weidinger S, Schmitt J. Itches  
47 and scratches - is there a link between eczema, ADHD, sleep disruption and food hypersensitivity?  
48 *Allergy*. 2011; 66: 1407-09.
- 49 62. Schmitt J, Romanos M, Schmitt NM, Meurer M, Kirch W. Atopic Eczema and Attention-  
50 Deficit/Hyperactivity Disorder in a Population-Based Sample of Children and Adolescents. *Jama-  
51 Journal of the American Medical Association*. 2009; 301: 724-26.
- 52 63. Schmitt J, Romanos M, Pfennig A, Leopold K, Meurer M. Psychiatric comorbidity in adult  
53 eczema. *Br J Dermatol*. 2009; 161: 878-83.

- 1 64. Deckert S, Kopkow C, Schmitt J. Nonallergic comorbidities of atopic eczema: an overview of  
2 systematic reviews. *Allergy*. 2014; 69: 37-45.
- 3 65. Wang H, Diepgen TL. Atopic dermatitis and cancer risk. *Br J Dermatol*. 2006; 154: 205-10.
- 4 66. Cardwell CR, Shields MD, Carson DJ, Patterson CC. A meta-analysis of the association  
5 between childhood type 1 diabetes and atopic disease. *Diabetes Care*. 2003; 26: 2568-74.
- 6 67. Cardwell CR, Carson DJ, Yarnell J, Shields MD, Patterson CC. Atopy, home environment and  
7 the risk of childhood-onset type 1 diabetes: a population-based case-control study. *Pediatric*  
8 *Diabetes*. 2008; 9: 191-96.
- 9 68. Schmitt J, Langan S, Deckert S, Svensson A, von Kobyletzki L, Thomas K, Spuls P, Harmonising  
10 Outcome Measures A. Assessment of clinical signs of atopic dermatitis: A systematic review and  
11 recommendation. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 132: 1337-47.
- 12 69. Stalder JF, Taieb A, Atherton DJ, Bieber T, Bonifazi E, Broberg A, Calza A, Coleman R, Deprost  
13 Y, Diepgen TL, Gelmetti C, Giannetti A, Harper J, Kunz B, Lachapelle JM, Langeland T, Lever R, Oranje  
14 AP, Queilleroussel C, Revuz J, Ring J, Roujeau JC, Saurat JH, Song M, Tennstedt D, Vanneste D, Vieluf  
15 D, Poncet M. SEVERITY SCORING OF ATOPIC-DERMATITIS - THE SCORAD INDEX - CONSENSUS REPORT  
16 OF THE EUROPEAN TASK-FORCE ON ATOPIC-DERMATITIS. *Dermatology*. 1993; 186: 23-&.
- 17 70. Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, Cherill R, Tofte SJ, Graeber M, Grp EE. The eczema area  
18 and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. *Experimental dermatology*.  
19 2001; 10: 11-18.
- 20 71. Schmitt J, Spuls P, Boers M, Thomas K, Chalmers J, Roekevisch E, Schram M, Allsopp R, Aoki V,  
21 Apfelbacher C, Bruijnzeel-Koomen C, Bruin-Weller M, Charman C, Cohen A, Dohil M, Flohr C, Furue  
22 M, Gieler U, Hooft L, Humphreys R, Ishii HA, Katayama I, Kouwenhoven W, Langan S, Lewis-Jones S,  
23 Merhand S, Murota H, Murrell DF, Nankervis H, Ohya Y, Oranje A, Otsuka H, Paul C, Rosenbluth Y,  
24 Saeki H, Schuttelaar ML, Stalder JF, Svensson A, Takaoka R, Wahlgren CF, Weidinger S, Wollenberg A,  
25 Williams H. Towards global consensus on outcome measures for atopic eczema research: results of  
26 the HOME II meeting. *Allergy*. 2012; 67: 1111-17.
- 27 72. Charman CR, Venn AJ, Williams HC. The patient-oriented eczema measure - Development  
28 and initial validation of a new tool for measuring atopic eczema severity from the patients'  
29 perspective. *Archives of Dermatology*. 2004; 140: 1513-19.
- 30 73. Turjanmaa K, Darsow U, Niggemann B, Rance F, Vanto T, Werfel T. EAACI/GA(2)LEN position  
31 paper: Present status of the atopy patch test. *Allergy*. 2006; 61: 1377-84.
- 32 74. Basketter D, Blaikie L, Reynolds F. The impact of atopic status on a predictive human test of  
33 skin irritation potential. *Contact Dermatitis*. 1996; 35: 33-39.
- 34 75. Heine G, Schnuch A, Uter W, Worm M. Type-IV sensitization profile of individuals with atopic  
35 eczema: results from the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK) and the  
36 German Contact Dermatitis Research Group (DKG). *Allergy*. 2006; 61: 611-16.
- 37 76. Hegewald J, Uter W, Pfahlberg A, Geier J, Schnuch A, IvdK. A multifactorial analysis of  
38 concurrent patch-test reactions to nickel, cobalt, and chromate. *Allergy*. 2005; 60: 372-78.
- 39 77. Breuer K, Heratizadeh A, Wulf A, Baumann U, Constien A, Tetau D, Kapp A, Werfel T. Late  
40 eczematous reactions to food in children with atopic dermatitis. *Clinical and Experimental Allergy*.  
41 2004; 34: 817-24.
- 42 78. Beikert FC, Langenbruch AK, Radtke MA, Kornek T, Purwins S, Augustin M. Willingness to pay  
43 and quality of life in patients with atopic dermatitis. *Archives of Dermatological Research*. 2014; 306:  
44 279-86.
- 45 79. Rathjen D, Thiele K, Staab D, Helberger C. Die geschätzten Kosten von Neurodermitis bei  
46 Kindern. *Z f Gesundheitswiss*. 2000; 8: 14-25.
- 47 80. Werfel T, Claes C, Kulp W, Greiner W, von der Schulenburg J-M. Therapy of atopic eczema.  
48 *GMS health technology assessment*. 2006; 2: Doc19.
- 49 81. Dickel H, Bruckner TM, Schmidt A, Diepgen TL. Impact of atopic skin diathesis on  
50 occupational skin disease incidence in a working population. *J Invest Dermatol*. 2003; 121: 37-40.
- 51 82. John SM, Skudlik C, Römer W, Brandenburg S, Diepgen T, Harweth A, Köllner A, Pohrt U, Sary  
52 A, Worm M, Zagrodnik FD. Leitlinie Hautarztverfahren. AWMF online, 2010.

- 1 83. Diepgen TL. Occupational skin diseases. *Journal Der Deutschen Dermatologischen*  
2 *Gesellschaft*. 2012; 10: 297-316.
- 3 84. Nürnberg W, Wehrmann J, Hinsch KD, Buhles N. Atopische Dermatitis Erwachsener,  
4 dermatologische stationäre Rehabilitation. AWMF online: AWMF, 2014.
- 5 85. Akdis CA, Boguniewicz M, Leung DYM, Novak N, Simons FER, Weidinger S, Akdis M, Eigenman  
6 P, Lipozencic JK, Platts-Mills TAE, Spergel J, Werfer T, Bieber T, Hamid Q, Luger TA, Rosenwasser L,  
7 Turjanmaa K, Zubervier T, Bindslev-Jensen C, Kapp A, Muraro A, Scheynius A, Wahn U. Diagnosis and  
8 treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical  
9 Immunology American Academy of Allergy, Asthma and Immunology PRACTALL Consensus Report  
10 (vol 118, pg 152, 2006). *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 118: 724-24.
- 11 86. Vickery BP. Skin barrier function in atopic dermatitis. *Current Opinion in Pediatrics*. 2007; 19:  
12 89-93.
- 13 87. Vasilopoulos Y, Cork MJ, Murphy R, Williams HC, Robinson DA, Duff GW, Ward SJ, Tazi-Ahnini  
14 R. Genetic association between an AACC insertion in the 3' UTR of the stratum corneum  
15 chymotryptic enzyme gene and atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2004; 123: 62-66.
- 16 88. Pellerin L, Henry J, Hsu CY, Balica S, Jean-Decoster C, Mechin MC, Hansmann B, Rodriguez E,  
17 Weindinger S, Schmitt AM, Serre G, Paul C, Simon M. Defects of filaggrin-like proteins in both lesional  
18 and nonlesional atopic skin. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131: 1094-102.
- 19 89. Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health*  
20 *technology assessment (Winchester, England)*. 2000; 4: 1-191.
- 21 90. Hanifin JM, Hebert AA, Mays SR, Paller AS, Sherertz EF, Wagner AM, Tuley MR, Baker MD.  
22 Effects of a low-potency corticosteroid lotion plus a moisturizing regimen in the treatment of atopic  
23 dermatitis. *Current Therapeutic Research-Clinical and Experimental*. 1998; 59: 227-33.
- 24 91. Loden M, Andersson AC, Anderson C, Bergbrant IM, Frodin T, Ohman H, Sandstrom MH,  
25 Sarnhult T, Voog E, Stenberg B, Pawlik E, Preisler-Haggqvist A, Svensson A, Lindberg M. A double-  
26 blind study comparing the effect of glycerin and urea on dry, eczematous skin in atopic patients. *Acta*  
27 *Derm-Venereol*. 2002; 82: 45-47.
- 28 92. Hagstromer L, Nyren M, Emtestam L. Do urea and sodium chloride together increase the  
29 efficacy of moisturisers for atopic dermatitis skin? A comparative, double-blind and randomised  
30 study. *Skin Pharmacology and Applied Skin Physiology*. 2001; 14: 27-33.
- 31 93. Szczepanowska J, Reich A, Szepietowski JC. Emollients improve treatment results with topical  
32 corticosteroids in childhood atopic dermatitis: a randomized comparative study. *Pediatric Allergy and*  
33 *Immunology*. 2008; 19: 614-18.
- 34 94. Udompataikul M, Srisatwaja W. Comparative trial of moisturizer containing licochalcone A vs.  
35 hydrocortisone lotion in the treatment of childhood atopic dermatitis: a pilot study. *Journal of the*  
36 *European Academy of Dermatology and Venereology*. 2011; 25: 660-65.
- 37 95. Amichai B, Grunwald MH. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate  
38 the efficacy in AD of liquid soap containing 12% ammonium lactate+20% urea. *Clinical and*  
39 *Experimental Dermatology*. 2009; 34: E602-E04.
- 40 96. Bissonnette R, Maari C, Provost N, Bolduc C, Nigen S, Rougier A, Seite S. A double-blind study  
41 of tolerance and efficacy of a new urea-containing moisturizer in patients with atopic dermatitis.  
42 *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2010; 9: 16-21.
- 43 97. Grether-Beck S, Felsner I, Brenden H, Kohne Z, Majora M, Marini A, Jaenicke T, Rodriguez-  
44 Martin M, Trullas C, Hupe M, Elias PM, Krutmann J. Urea Uptake Enhances Barrier Function and  
45 Antimicrobial Defense in Humans by Regulating Epidermal Gene Expression. *J Invest Dermatol*. 2012;  
46 132: 1561-72.
- 47 98. Grimalt R, Mengeaud V, Cambazard F, Study Investigators G. The steroid-sparing effect of an  
48 emollient therapy in infants with atopic dermatitis: A randomized controlled study. *Dermatology*.  
49 2007; 214: 61-67.
- 50 99. Msika P, De Belilovsky C, Piccardi N, Chebassier N, Baudouin C, Chadoutaud B. New Emollient  
51 with Topical Corticosteroid-Sparing Effect in Treatment of Childhood Atopic Dermatitis: SCORAD and  
52 Quality of Life Improvement. *Pediatric Dermatology*. 2008; 25: 606-12.

- 1 100. Danby SG, AlEnezi T, Sultan A, Lavender T, Chittock J, Brown K, Cork MJ. Effect of Olive and  
2 Sunflower Seed Oil on the Adult Skin Barrier: Implications for Neonatal Skin Care. *Pediatric*  
3 *Dermatology*. 2013; 30: 42-50.
- 4 101. Cork MJ, Britton J, Butler L, Young S, Murphy R, Keohane SG. Comparison of parent  
5 knowledge, therapy utilization and severity of atopic eczema before and after explanation and  
6 demonstration of topical therapies by a specialist dermatology nurse. *Br J Dermatol*. 2003; 149: 582-  
7 89.
- 8 102. Hindley D, Galloway G, Murray J, Gardener L. A randomised study of "wet wraps" versus  
9 conventional treatment for atopic eczema. *Archives of Disease in Childhood*. 2006; 91: 164-68.
- 10 103. Simpson E, Bohling A, Bielfeldt S, Bosc C, Kerrouche N. Improvement of skin barrier function  
11 in atopic dermatitis patients with a new moisturizer containing a ceramide precursor. *Journal of*  
12 *Dermatological Treatment*. 2013; 24: 122-25.
- 13 104. Abramovits W, Boguniewicz M, Adult Atopiclair Study G. A multicenter, randomized, vehicle-  
14 controlled clinical study to examine the efficacy and safety of MAS063DP (Atopiclair) in the  
15 management of mild to moderate atopic dermatitis in adults. *Journal of drugs in dermatology : JDD*.  
16 2006; 5: 236-44.
- 17 105. Patrizi A, Capitanio B, Neri I, Giacomini F, Sinagra JL, Raone B, Berardesca E. A double-blind,  
18 randomized, vehicle-controlled clinical study to evaluate the efficacy and safety of MAS063DP  
19 (ATOPICLAIR (TM)) in the management of atopic dermatitis in paediatric patients. *Pediatric Allergy*  
20 *and Immunology*. 2008; 19: 619-25.
- 21 106. Draelos ZD. A clinical evaluation of the comparable efficacy of hyaluronic acid-based foam  
22 and ceramide-containing emulsion cream in the treatment of mild-to-moderate atopic dermatitis.  
23 *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2011; 10: 185-88.
- 24 107. Tripodi S, Businco ADR, Panetta V, Pingitore G, Volterrani A, Frediani T, Pelosi S, Sopo SM.  
25 Lack of Efficacy of Topical Furfuryl Palmitate in Pediatric Atopic Dermatitis: A Randomized Double-  
26 Blind Study. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 2009; 19: 204-09.
- 27 108. Breternitz M, Kowatzki D, Langenauer M, Elsner P, Fluhr JW. Placebo-controlled, double-  
28 blind, randomized, prospective study of a glycerol-based emollient on eczematous skin in atopic  
29 dermatitis: Biophysical and clinical evaluation. *Skin Pharmacology and Physiology*. 2008; 21: 39-45.
- 30 109. Boralevi F, Saint Aroman M, Delarue A, Raudsepp H, Kaszuba A, Bylaite M, Tiplica GS. Long-  
31 term emollient therapy improves xerosis in children with atopic dermatitis. *Journal of the European*  
32 *Academy of Dermatology and Venereology*. 2014; 28: 1456-62.
- 33 110. Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM, Thomas KS, Cork MJ, McLean WHI, Brown SJ, Chen ZQ,  
34 Chen YY, Williams HC. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic  
35 dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 134: 818-23.
- 36 111. Horimukai K, Morita K, Narita M, Kondo M, Kitazawa H, Nozaki M, Shigematsu Y, Yoshida K,  
37 Niizeki H, Motomura KI, Sago H, Takimoto T, Inoue E, Kamemura N, Kido H, Hisatsune J, Sugai M,  
38 Murota H, Katayama I, Sasaki T, Amagai M, Morita H, Matsuda A, Matsumoto K, Saito H, Ohya Y.  
39 Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *J Allergy Clin*  
40 *Immunol*. 2014; 134: 824-U414.
- 41 112. Wiren K, Nohlgard C, Nyberg F, Holm L, Svensson M, Johannesson A, Wallberg P, Berne B,  
42 Edlund F, Loden M. Treatment with a barrier-strengthening moisturizing cream delays relapse of  
43 atopic dermatitis: a prospective and randomized controlled clinical trial. *Journal of the European*  
44 *Academy of Dermatology and Venereology*. 2009; 23: 1267-72.
- 45 113. Ehretsmann C, Schaefer P, Adam R. Cutaneous tolerance of baby wipes by infants with atopic  
46 dermatitis, and comparison of the mildness of baby wipe and water in infant skin. *Journal of the*  
47 *European Academy of Dermatology and Venereology*. 2001; 15: 16-21.
- 48 114. Chiang C, Eichenfield LF. Quantitative Assessment of Combination Bathing and Moisturizing  
49 Regimens on Skin Hydration in Atopic Dermatitis. *Pediatric Dermatology*. 2009; 26: 273-78.
- 50 115. Kim H, Ban J, Park M-R, Kim D-S, Kim H-Y, Han Y, Ahn K, Kim J. Effect of bathing on atopic  
51 dermatitis during the summer season. *Asia Pacific allergy*. 2012; 2: 269-74.
- 52 116. Koutroulis I, Petrova K, Kratimenos P, Gaughan J. Frequency of Bathing in the Management of  
53 Atopic Dermatitis: To Bathe or Not to Bathe? *Clinical Pediatrics*. 2014; 53: 677-81.

- 1 117. Loden M, Andersson AC, Lindberg M. The effect of two urea-containing creams on dry,  
2 eczematous skin in atopic patients. II. Adverse effects. *Journal of Dermatological Treatment*. 1999;  
3 10: 171-75.
- 4 118. Heine G, Schnuch A, Uter W, Worm M. Frequency of contact allergy in German children and  
5 adolescents patch tested between 1995 and 2002: results from the Information Network of  
6 Departments of Dermatology and the German Contact Dermatitis Research Group. *Contact*  
7 *Dermatitis*. 2004; 51: 111-17.
- 8 119. Thyssen JP, Linneberg A, Engkilde K, Menne T, Johansen JD. Contact sensitization to common  
9 haptens is associated with atopic dermatitis: new insight. *Br J Dermatol*. 2012; 166: 1255-61.
- 10 120. Niedner R. Topical corticosteroids versus topical inhibitors of calcineurin. *Hautarzt*. 2003; 54:  
11 338-41.
- 12 121. Furue M, Terao H, Rikihisa W, Urabe K, Kinukawa N, Nose Y, Koga T. Clinical dose and adverse  
13 effects of topical steroids in daily management of atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2003; 148: 128-  
14 33.
- 15 122. Niedner R. Glukokortikosteroide in der Dermatologie: Kontrollierter Einsatz erforderlich.  
16 *Dtsch Arztebl International*. 1996; 93: 2868-.
- 17 123. Aubert-Wastiaux H, Moret L, Le Rhun A, Fontenoy AM, Nguyen JM, Leux C, Misery L, Young P,  
18 Chastaing M, Danou N, Lombrail P, Boralevi F, Lacour JP, Mazereeuw-Hautier J, Stalder JF, Barbarot S.  
19 Topical corticosteroid phobia in atopic dermatitis: a study of its nature, origins and frequency. *Br J*  
20 *Dermatol*. 2011; 165: 808-14.
- 21 124. Abramovits W, Oquendo M. Hydrocortisone butyrate 0.1% cream (proprietary lipid rich  
22 cream vehicle) does not significantly suppress hypothalamic-pituitary-adrenal axis and is effective in  
23 pediatric patients 3 months and older with extensive atopic dermatitis. *Skinmed*. 2010; 8: 150-4.
- 24 125. Abramovits W, Oquendo M. Hydrocortisone butyrate 0.1% lipocream in pediatric patients  
25 with atopic dermatitis. *Skinmed*. 2010; 8: 72-9.
- 26 126. Rajka G, Avrach W, Gartner L, Overgaardpetersen H. MOMETASONE FUROATE 0.1-PERCENT  
27 FATTY CREAM ONCE-DAILY VERSUS BETAMETHASONE VALERATE 0.1-PERCENT CREAM TWICE-DAILY  
28 IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ATOPIC AND ALLERGIC CONTACT-DERMATITIS. *Current*  
29 *Therapeutic Research-Clinical and Experimental*. 1993; 54: 23-29.
- 30 127. Thomas KS, Armstrong S, Avery A, Po ALW, O'Neill C, Young S, Williams HC. Randomised  
31 controlled trial of short bursts of a potent topical corticosteroid versus prolonged use of a mild  
32 preparation for children with mild or moderate atopic eczema. *British Medical Journal*. 2002; 324:  
33 768-71.
- 34 128. Kirkup ME, Birchall NM, Weinberg EG, Helm K, Kennedy CTC. Acute and maintenance  
35 treatment of atopic dermatitis in children - two comparative studies with fluticasone propionate  
36 (0.05%) cream. *The Journal of dermatological treatment*. 2003; 14: 141-8.
- 37 129. Prado O, Cuce LC, Arnone M. Comparative evaluation of efficacy, tolerability and safety of  
38 0.1% topical mometasone furoate and 0.05% desonide in the treatment of childhood atopic  
39 dermatitis. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2002; 77: 25-33.
- 40 130. Hjorth N, Schmidt H, Thomsen K. FUSIDIC ACID PLUS BETAMETHASONE IN INFECTED OR  
41 POTENTIALLY INFECTED ECZEMA. *Pharmatherapeutica*. 1985; 4: 126-31.
- 42 131. Ramsay CA, Savoie JM, Gilbert M, Gidon M, Kidson P. The treatment of atopic dermatitis with  
43 topical fusidic acid and hydrocortisone acetate. *Journal of the European Academy of Dermatology*  
44 *and Venereology*. 1996; 7, Supplement 1: S15-S22.
- 45 132. Wachs GN, Maibach HI. COOPERATIVE DOUBLE-BLIND TRIAL OF AN ANTIBIOTIC-CORTICOID  
46 COMBINATION IN IMPETIGINIZED ATOPIC-DERMATITIS. *Br J Dermatol*. 1976; 95: 323-28.
- 47 133. Schuttelaar MLA, Coenraads PJ. A randomized, double-blind study to assess the efficacy of  
48 addition of tetracycline to triamcinolone acetonide in the treatment of moderate to severe atopic  
49 dermatitis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2008; 22: 1076-82.
- 50 134. Canpolat F, Erkocoglu M, Tezer H, Kocabas CN, Kandi B. Hydrocortisone acetate alone or  
51 combined with mupirocin for atopic dermatitis in infants under two years of age - a randomized  
52 double blind pilot trial. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2012; 16: 1989-  
53 93.

- 1 135. Cato A, Swinehart JM, Griffin EI, Sutton L, Kaplan AS. Atone (R) enhances clinical effectiveness  
2 of an optimized formulation of triamcinolone acetonide in atopic dermatitis. *International Journal of*  
3 *Dermatology*. 2001; 40: 232-36.
- 4 136. Pei AYS, Chan HHL, Ho KM. The effectiveness of wet wrap dressings using 0.1% mometasone  
5 furoate and 0.005% fluticasone propionate ointments in the treatment of moderate to severe atopic  
6 dermatitis in children. *Pediatric Dermatology*. 2001; 18: 343-48.
- 7 137. Schnopp C, Holtmann C, Stock S, Remling R, Folster-Holst R, Ring J, Abeck D. Topical steroids  
8 under wet-wrap dressings in atopic dermatitis - A vehicle-controlled trial. *Dermatology*. 2002; 204:  
9 56-59.
- 10 138. Foelster-Holst R, Nagel F, Zoellner P, Spaeth D. Efficacy of crisis intervention treatment with  
11 topical corticosteroid prednicarbat with and without partial wet-wrap dressing in atopic dermatitis.  
12 *Dermatology*. 2006; 212: 66-69.
- 13 139. Dabade TS, Davis DMR, Wetter DA, Hand JL, McEvoy MT, Pittelkow MR, el-Azhary RA, Davis  
14 MDP. Wet dressing therapy in conjunction with topical corticosteroids is effective for rapid control of  
15 severe pediatric atopic dermatitis: Experience with 218 patients over 30 years at Mayo Clinic. *Journal*  
16 *of the American Academy of Dermatology*. 2012; 67: 100-06.
- 17 140. Ruzicka T, Willers C, Wigger-Alberti W. Efficacy and Patient-Reported Outcomes of a New  
18 Mometasone Cream Treating Atopic Eczema. *Skin Pharmacology and Physiology*. 2012; 25: 305-12.
- 19 141. Kimball AB, Gold MH, Zib B, Davis MW, Clobetasol Propionate Emulsion F. Clobetasol  
20 propionate emulsion formulation foam 0.05%: Review of phase II open-label and phase III  
21 randomized controlled trials in steroid-responsive dermatoses in adults and adolescents. *Journal of*  
22 *the American Academy of Dermatology*. 2008; 59: 448-54.
- 23 142. Dohil MA, Alvarez-Connelly E, Eichenfield LF. Fluocinolone Acetonide 0.01% in Peanut Oil:  
24 Safety and Efficacy Data in the Treatment of Childhood Atopic Dermatitis in Infants as Young as 3  
25 Months of Age. *Pediatric Dermatology*. 2009; 26: 262-68.
- 26 143. Bleehen SS, Chu AC, Hamann I, Holden C, Hunter JAA, Marks R. FLUTICASONE PROPIONATE  
27 0.05-PERCENT CREAM IN THE TREATMENT OF ATOPIC ECZEMA - A MULTICENTER STUDY  
28 COMPARING ONCE-DAILY TREATMENT AND ONCE-DAILY VEHICLE CREAM APPLICATION VERSUS  
29 TWICE-DAILY TREATMENT. *Br J Dermatol*. 1995; 133: 592-97.
- 30 144. Koopmans B, Andersen BL, Mork NJ, Austad J, Suhonen RE. MULTICENTER RANDOMIZED  
31 DOUBLE-BLIND-STUDY OF LOCOID-LIPOCREAM FATTY CREAM TWICE-DAILY VERSUS LOCOID-  
32 LIPOCREAM ONCE-DAILY AND LOCOBASE ONCE-DAILY. *Journal of Dermatological Treatment*. 1995; 6:  
33 103-06.
- 34 145. Sudilovsky A, Muir JG, Bocobo FC. A COMPARISON OF SINGLE AND MULTIPLE APPLICATIONS  
35 OF HALCINONIDE CREAM. *International Journal of Dermatology*. 1981; 20: 609-13.
- 36 146. Green C, Colquitt JL, Kirby J, Davidson P, Payne E. Clinical and cost-effectiveness of once-daily  
37 versus more frequent use of same potency topical corticosteroids for atopic eczema: a systematic  
38 review and economic evaluation. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2004; 8: iii,iv,  
39 1-120.
- 40 147. Green C, Colquitt JL, Kirby J, Davidson P. Topical corticosteroids for atopic eczema: clinical  
41 and cost effectiveness of once-daily vs. more frequent use. *Br J Dermatol*. 2005; 152: 130-41.
- 42 148. Berth-Jones J, Damstra RJ, Golsch S, Livden JK, Van Hooteghem O, Allegra F, Parker CA. Twice  
43 weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in  
44 atopic dermatitis: randomised, double blind, parallel group study. *British Medical Journal*. 2003; 326:  
45 1367-70.
- 46 149. Hanifin J, Gupta AK, Rajagopalan R. Intermittent dosing of fluticasone propionate cream for  
47 reducing the risk of relapse in atopic dermatitis patients. *Br J Dermatol*. 2002; 147: 528-37.
- 48 150. Korting HC. Erhaltungsbehandlung und Frühintervention – Das neue Paradigma beim  
49 Management des atopischen Ekzems. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*.  
50 2005; 3: 519-23.
- 51 151. Glazenburg EJ, Wolkerstorfer A, Gerretsen AL, Mulder PGH, Oranje AP. Efficacy and safety of  
52 fluticasone propionate 0.005% ointment in the long-term maintenance treatment of children with

- 1 atopic dermatitis: Differences between boys and girls? *Pediatric Allergy and Immunology*. 2009; 20:  
2 59-66.
- 3 152. Peserico A, Stadtler G, Sebastian M, Fernandez RS, Vick K, Bieber T. Reduction of relapses of  
4 atopic dermatitis with methylprednisolone aceponate cream twice weekly in addition to  
5 maintenance treatment with emollient: a multicentre, randomized, double-blind, controlled study. *Br*  
6 *J Dermatol*. 2008; 158: 801-07.
- 7 153. Schmitt J, von Kobyletzki L, Svensson A, Apfelbacher C. Efficacy and tolerability of proactive  
8 treatment with topical corticosteroids and calcineurin inhibitors for atopic eczema: systematic review  
9 and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol*. 2011; 164: 415-28.
- 10 154. Luger T, Loske K, Elsner P, Kerscher M, Korting HC, Krutmann J, Niedner R, Röcken M, Ruzicka  
11 T, Kapp A, Schwarz T. Topische Dermatotherapie mit Glukokortikoiden - Therapeutischer Index.  
12 *Derma.de: Leitlinie S1*, 2009.
- 13 155. Friedlander SF, Hebert AA, Allen DB, Fluticasone Pediat Safety Study G. Safety of fluticasone  
14 propionate cream 0.05% for the treatment of severe and extensive atopic dermatitis in children as  
15 young as 3 months. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2002; 46: 387-93.
- 16 156. van Velsen SGA, Haeck IM, Bruijnzeel-Koomen C. Percutaneous absorption of potent topical  
17 corticosteroids in patients with severe atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of*  
18 *Dermatology*. 2010; 63: 911-13.
- 19 157. van Velsen SGA, Knol MJ, van Eijk RLA, de Vroede MA, de Wit TC, Lam M, Haeck IM, de Bruin-  
20 Weller MS, Bruijnzeel-Koomen C, Pasmans S. Bone mineral density in children with moderate to  
21 severe atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2010; 63: 824-31.
- 22 158. van Velsen SGA, Haeck IM, Knol MJ, Lam M, Bruijnzeel-Koomen C. Two-year assessment of  
23 effect of topical corticosteroids on bone mineral density in adults with moderate to severe atopic  
24 dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012; 66: 691-93.
- 25 159. Luger T, De Raeve L, Gelmetti C, Kakourou T, Katsarou A, Lambert J, Morren M-A, Oranje A,  
26 Ruer M, Serdaroglu S, Torrelo A, Werfel T. Recommendations for pimecrolimus 1% cream in the  
27 treatment of mild-to-moderate atopic dermatitis: from medical needs to a new treatment algorithm.  
28 *European journal of dermatology : EJD*. 2013; 23: 758-66.
- 29 160. Eichenfield LF, Beck L. Elidel (pimecrolimus) cream 1%: A nonsteroidal topical agent for the  
30 treatment of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 111: 1154-68.
- 31 161. Gupta AK, Chow M. Pimecrolimus: A review. *Journal of the European Academy of*  
32 *Dermatology and Venereology*. 2003; 17: 493-503.
- 33 162. Graham-Brown RAC, Grassberger M. Pimecrolimus: A review of pre-clinical and clinical data.  
34 *International Journal of Clinical Practice*. 2003; 57: 319-27.
- 35 163. Van Leent EJM, Graber M, Thurston M, Wagenaar A, Spuls PI, Bos JD. Effectiveness of the  
36 ascomycin macrolactam SDZ ASM 981 in the topical treatment of atopic dermatitis. *Archives of*  
37 *Dermatology*. 1998; 134: 805-09.
- 38 164. Luger T, Van Leent EJM, Graeber M, Hedgecock S, Thurston M, Kandra A, Berth-Jones J,  
39 Bjerke J, Christophers E, Knop J, Knulst AC, Morren M, Morris A, Reitamo S, Roed-Petersen J, Schoepf  
40 E, Thestrup-Pedersen K, Van Der Valk PGM, Bos JD. SDZ ASM 981: an emerging safe and effective  
41 treatment for atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2001; 144: 788-94.
- 42 165. Meurer M, Folster-Holst R, Wozel G, Weidinger G, Junger M, Brautigam M, Grp C-D-S.  
43 Pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in adults: A six-month study.  
44 *Dermatology*. 2002; 205: 271-77.
- 45 166. Meurer M, Fartasch M, Albrecht G, Vogt T, Worm M, Ruzicka T, Altmeyer PJ, Schneider D,  
46 Weidinger G, Braeutigam M, Grp CA-D--S. Long-term efficacy and safety of pimecrolimus cream 1% in  
47 adults with moderate atopic dermatitis. *Dermatology*. 2004; 208: 365-72.
- 48 167. Kaufmann R, Bieber T, Helgesen AL, Andersen BL, Luger T, Poulin Y, Al-Hafidh J, Paul C,  
49 Multicentre Investigator G. Onset of pruritus relief with pimecrolimus cream 1% in adult patients  
50 with atopic dermatitis: a randomized trial. *Allergy*. 2006; 61: 375-81.
- 51 168. Gollnick H, Kaufmann R, Stough D, Heikkila H, Andriano K, Grinienko A, Jimenez P, Prevent  
52 Progression M. Pimecrolimus cream 1% in the long-term management of adult atopic dermatitis:  
53 prevention of flare progression. A randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2008; 158: 1083-93.

- 1 169. Aschoff R, Schwanebeck U, Brautigam M, Meurer M. Skin physiological parameters confirm  
2 the therapeutic efficacy of pimecrolimus cream 1% in patients with mild-to-moderate atopic  
3 dermatitis. *Experimental dermatology*. 2009; 18: 24-29.
- 4 170. Murrell DF, Calvieri S, Ortonne JP, Ho VC, Weise-Riccardi S, Barbier N, Paul CF. A randomized  
5 controlled trial of pimecrolimus cream 1% in adolescents and adults with head and neck atopic  
6 dermatitis and intolerant of, or dependent on, topical corticosteroids. *Br J Dermatol*. 2007; 157: 954-  
7 59.
- 8 171. Bauer A, Lange N, Mattered U, Meurer M, Braeutigam M, Diepgen TL. Efficacy of  
9 pimecrolimus 1 % cream in the long term management of atopic hand dermatitis. A double-blind  
10 RCT. *Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2012; 10: 426-33.
- 11 172. Bangert C, Strober BE, Cork M, Ortonne JP, Luger T, Bieber T, Ferguson A, Ecker RC, Kopp T,  
12 Weise-Riccardi S, Guettner A, Stingl G. Clinical and Cytological Effects of Pimecrolimus Cream 1%  
13 after Resolution of Active Atopic Dermatitis Lesions by Topical Corticosteroids: A Randomized  
14 Controlled Trial. *Dermatology*. 2011; 222: 36-48.
- 15 173. Eichenfield LF, Lucky AW, Boguniewicz M. Safety and efficacy of pimecrolimus (ASM 981)  
16 cream 1% in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis in children and adolescents.  
17 *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2002; 46: 495-504.
- 18 174. Whalley D, Huels J, McKenna SP, van Assche D. The benefit of pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM  
19 981) on parents' quality of life in the treatment of pediatric atopic dermatitis. *Pediatrics*. 2002; 110:  
20 1133-36.
- 21 175. Wahn U, Bos JD, Goodfield M, Caputo R, Papp K, Manjra A, Dobozy A, Paul C, Molloy S,  
22 Hultsch T, Graeber M, Cherill R, de Prost Y, Flare Reduction Elidel Multictr I. Efficacy and safety of  
23 pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children. *Pediatrics*. 2002;  
24 110.
- 25 176. Ho VC, Gupta A, Kaufmann R, Todd G, Vanaclocha F, Takaoka R, Folster-Holst R, Potter P,  
26 Marshall K, Thurston M, Bush C, Cherill R. Safety and efficacy of nonsteroid pimecrolimus cream 1%  
27 in the treatment of atopic dermatitis in infants. *Journal of Pediatrics*. 2003; 142: 155-62.
- 28 177. Kapp A, Papp K, Bingham A, Folster-Holst R, Ortonne JP, Potter PC, Gulliver W, Paul C, Molloy  
29 S, Barbier N, Thurston M, de Prost Y, Flare Reduct Eczema E. Long-term management of atopic  
30 dermatitis in infants with topical pimecrolimus, a nonsteroid anti-inflammatory drug. *J Allergy Clin  
31 Immunol*. 2002; 110: 277-84.
- 32 178. Hoeger PH, Lee KH, Jautova J, Wohlrab J, Guettner A, Mizutani G, Hultsch T. The treatment of  
33 facial atopic dermatitis in children who are intolerant of, or dependent on, topical corticosteroids: a  
34 randomized, controlled clinical trial. *Br J Dermatol*. 2009; 160: 415-22.
- 35 179. Leung DY, Hanifin JM, Pariser DM, Barber KA, Langley RG, Schlievert PM, Abrams B, Hultsch T.  
36 Effects of pimecrolimus cream 1% in the treatment of patients with atopic dermatitis who  
37 demonstrate a clinical insensitivity to topical corticosteroids: a randomized, multicentre vehicle-  
38 controlled trial. *Br J Dermatol*. 2009; 161: 435-43.
- 39 180. Sigurgeirsson B, Ho V, Ferrandiz C, Andriano K, Grinienko A, Jimenez P, Ec PCp. Effectiveness  
40 and safety of a prevention-of-flare-progression strategy with pimecrolimus cream 1% in the  
41 management of paediatric atopic dermatitis. *Journal of the European Academy of Dermatology and  
42 Venereology*. 2008; 22: 1290-301.
- 43 181. Ruer-Mulard M, Aberer W, Gunstone A, Kekki OM, Estebanz JLL, Vertruyen A, Guettner A,  
44 Hultsch T. Twice-daily versus Once-daily Applications of Pimecrolimus Cream 1% for the Prevention  
45 of Disease Relapse in Pediatric Patients with Atopic Dermatitis. *Pediatric Dermatology*. 2009; 26: 551-  
46 58.
- 47 182. Luger TA, Lahfa M, Folster-Holst R, Gulliver WP, Allen R, Molloy S, Barbier N, Paul C, Bos JD.  
48 Long-term safety and tolerability of pimecrolimus cream 1% and topical corticosteroids in adults with  
49 moderate to severe atopic dermatitis. *The Journal of dermatological treatment*. 2004; 15: 169-78.
- 50 183. Jensen JM, Pfeiffer S, Witt M, Brautigam M, Neumann C, Weichenthal M, Schwarz T, Foelster-  
51 Holst R, Proksch E. Different effects of pimecrolimus and betamethasone on the skin barrier in  
52 patients with atopic dermatitis (Reprinted from *J Allergy Clin Immunol* vol 123, pg 1124-33, 2009). *J  
53 Allergy Clin Immunol*. 2009; 124: R19-R28.



- 1 184. Aschoff R, Schmitt J, Knuschke P, Koch E, Brautigam M, Meurer M. Evaluation of the  
2 atrophogenic potential of hydrocortisone 1% cream and pimecrolimus 1% cream in uninvolved  
3 forehead skin of patients with atopic dermatitis using optical coherence tomography. *Experimental*  
4 *dermatology*. 2011; 20: 832-36.
- 5 185. Jensen JM, Ahrens K, Meingassner J, Scherer A, Brautigam M, Stutz A, Schwarz T, Folster-  
6 Holst R, Harder J, Glaser R, Proksch E. Differential suppression of epidermal antimicrobial protein  
7 expression in atopic dermatitis and in EFAD mice by pimecrolimus compared to corticosteroids.  
8 *Experimental dermatology*. 2011; 20: 783-88.
- 9 186. Jensen JM, Weppner M, Dahnhardt-Pfeiffer S, Neumann C, Brautigam M, Schwarz T, Folster-  
10 Holst R, Proksch E. Effects of Pimecrolimus Compared with Triamcinolone Acetonide Cream on Skin  
11 Barrier Structure in Atopic Dermatitis: A Randomized, Double-blind, Right-Left Arm Trial. *Acta Derm-*  
12 *Venereol*. 2013; 93: 515-19.
- 13 187. Kempers S, Boguniewicz M, Carter E, Jarratt M, Pariser D, Stewart D, Stiller M, Tschén E, Chon  
14 K, Wisseh S, Abrams B. A randomized investigator-blinded study comparing pimecrolimus cream 1%  
15 with tacrolimus ointment 0.03% in the treatment of pediatric patients with moderate atopic  
16 dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2004; 51: 515-25.
- 17 188. Kirsner RS, Heffernan MP, Antaya R. Safety and Efficacy of Tacrolimus Ointment Versus  
18 Pimecrolimus Cream in the Treatment of Patients with Atopic Dermatitis Previously Treated with  
19 Corticosteroids. *Acta Derm-Venereol*. 2010; 90: 58-64.
- 20 189. Ruzicka T, Bieber T, Schopf E, Rubins A, Dobozy A, Bos JD, Jablonska S, Ahmed I,  
21 ThestrupPedersen K, Daniel F, Finzi A, Reitamo S. A short-term trial of tacrolimus ointment for atopic  
22 dermatitis. *N Engl J Med*. 1997; 337: 816-21.
- 23 190. Hanifin JM, Ling MR, Langley R, Breneman D, Rafal E, Tacrolimus Ointment Study G.  
24 Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients: Part I, Efficacy. *Journal*  
25 *of the American Academy of Dermatology*. 2001; 44: S28-S38.
- 26 191. Soter NA, Fleischer AB, Webster GF, Monroe E, Lawrence I, Tacrolimus Ointment Study G.  
27 Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients: Part II, Safety. *Journal*  
28 *of the American Academy of Dermatology*. 2001; 44: S39-S46.
- 29 192. Drake L, Prendergast M, Maher R, Breneman D, Korman N, Sato Y, Beusterien KM, Lawrence  
30 I. The impact of tacrolimus ointment on health-related quality of life of adult and pediatric patients  
31 with atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001; 44: S65-S72.
- 32 193. Granlund H, Remitz A, Kyllonen H, Lauerma AI, Reitamo S. Treatment of lichenified atopic  
33 eczema with tacrolimus ointment. *Acta Derm-Venereol*. 2001; 81: 314-15.
- 34 194. Boguniewicz M, Fiedler VC, Raimer S, Lawrence ID, Leung DYM, Hanifin JM, *Pediat Tacrolimus*  
35 *Study G*. A randomized, vehicle-controlled trial of tacrolimus ointment for treatment of atopic  
36 dermatitis in children. *J Allergy Clin Immunol*. 1998; 102: 637-44.
- 37 195. Paller A, Eichenfield LF, Leung DYM, Stewart D, Appell M, Tacrolimus Ointment Study G. A 12-  
38 week study of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients.  
39 *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001; 44: S47-S57.
- 40 196. Schachner LA, Lamerson C, Sheehan MP, Boguniewicz M, Mosser J, Raimer S, Shull T, Jaracz E,  
41 Group USTOS. Tacrolimus ointment 0.03% is safe and effective for the treatment of mild to moderate  
42 atopic dermatitis in pediatric patients: Results from a randomized, double-blind, vehicle-controlled  
43 study. *Pediatrics*. 2005; 116: E334-E42.
- 44 197. Rigopoulos D, Gregoriou S, Charissi C, Kontochristopoulos G, Kalogeromitros D, Georgala S.  
45 Tacrolimus ointment 0.1% in pityriasis alba: an open-label, randomized, placebo-controlled study. *Br*  
46 *J Dermatol*. 2006; 155: 152-55.
- 47 198. Paller AS, Eichenfield LF, Kirsner RS, Shull T, Jaracz E, Simpson EL, Grp USTOS. Three Times  
48 Weekly Tacrolimus Ointment Reduces Relapse in Stabilized Atopic Dermatitis: A New Paradigm for  
49 Use. *Pediatrics*. 2008; 122: E1210-E18.
- 50 199. Thaci D, Reitamo S, Gonzalez Ensenat MA, Moss C, Boccaletti V, Cainelli T, van Der Valk P,  
51 Buckova H, Sebastian M, Schuttelaar ML, Ruzicka T, European Tacrolimus O. Proactive disease  
52 management with 0.03% tacrolimus ointment for children with atopic dermatitis: results of a  
53 randomized, multicentre, comparative study. *Br J Dermatol*. 2008; 159: 1348-56.

- 1 200. Wollenberg A, Reitamo S, Girolomoni G, Lahfa M, Ruzicka T, Healy E, Giannetti A, Bieber T,  
2 Vyas J, Deleuran M, for the European Tacrolimus Ointment Study G. Proactive treatment of atopic  
3 dermatitis in adults with 0.1% tacrolimus ointment. *Allergy*. 2008; 63: 742-50.
- 4 201. Reitamo S, Allsopp R, European Tacrolimus Ointment S. Treatment with twice-weekly  
5 tacrolimus ointment in patients with moderate to severe atopic dermatitis: Results from two  
6 randomized, multicentre, comparative studies. *Journal of Dermatological Treatment*. 2010; 21: 34-  
7 44.
- 8 202. Reitamo S, Rustin M, Ruzicka T, Cambazard F, Kalimo K, Friedmann PS, Schoepf E, Lahfa M,  
9 Diepgen TL, Judodihardjo H, Wollenberg A, Berth-Jones J, Bieber T, European Tacrolimus Ointment S.  
10 Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone butyrate ointment  
11 in adult patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 109: 547-55.
- 12 203. Reitamo S, Ortonne JP, Sand C, Cambazard F, Bieber T, Folster-Holst R, Vena G, Bos JD, Fabbri  
13 P, Larsen CG, European Tacrolimus Ointment S. A multicentre, randomized, double-blind, controlled  
14 study of long-term treatment with 0.1% tacrolimus ointment in adults with moderate to severe  
15 atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2005; 152: 1282-89.
- 16 204. Poole CD, Chambers C, Sidhu MK, Currie CJ. Health-related utility among adults with atopic  
17 dermatitis treated with 0 center dot 1% tacrolimus ointment as maintenance therapy over the long  
18 term: findings from the Protopic (R) CONTROL study. *Br J Dermatol*. 2009; 161: 1335-40.
- 19 205. Garside R, Stein K, Castelnuovo E, Pitt M, Ashcroft D, Dimmock P, Payne L. The effectiveness  
20 and cost-effectiveness of pimecrolimus and tacrolimus for atopic eczema: a systematic review and  
21 economic evaluation. *Health Technology Assessment*. 2005; 9: 1-+.
- 22 206. Doss N, Reitamo S, Dubertret L, Fekete GL, Kamoun MR, Lahfa M, Ortonne JP. Superiority of  
23 tacrolimus 0 center dot 1% ointment compared with fluticasone 0 center dot 005% in adults with  
24 moderate to severe atopic dermatitis of the face: results from a randomized, double-blind trial. *Br J*  
25 *Dermatol*. 2009; 161: 427-34.
- 26 207. Dahnhardt-Pfeiffer S, Dahnhardt D, Buchner M, Walter K, Proksch E, Folster-Holst R.  
27 Comparison of effects of tacrolimus ointment and mometasone furoate cream on the epidermal  
28 barrier of patients with atopic dermatitis. *Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*.  
29 2013; 11: 437-44.
- 30 208. Kawashima M, Nakagawa H, Ohtsuki M, Tamaki K, Ishibashi Y. Tacrolimus concentrations in  
31 brood during topical treatment of atopic dermatitis. *Lancet*. 1996; 348: 1240-41.
- 32 209. Reitamo S, Van Leent EJM, Ho V, Harper J, Ruzicka T, Kalimo K, Cambazard F, Rustin M, Taieb  
33 A, Gratton D, Sauder D, Sharpe G, Smith C, Junger M, de Prost Y, European Canadian Tacrolimus O.  
34 Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone acetate ointment in  
35 children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 109: 539-46.
- 36 210. Reitamo S, Harper J, Bos JD, Cambazard F, Bruijnzeel-Koomen C, Valk P, Smith C, Moss C,  
37 Dobozy A, Palatsi R, European Tacrolimus Ointment G. 0 center dot 03% tacrolimus ointment applied  
38 once or twice daily is more efficacious than 1% hydrocortisone acetate in children with moderate to  
39 severe atopic dermatitis: results of a randomized double-blind controlled trial. *Br J Dermatol*. 2004;  
40 150: 554-62.
- 41 211. Bieber T, Vick K, Folster-Holst R, Belloni-Fortina A, Stadtler G, Worm M, Arcangeli F. Efficacy  
42 and safety of methylprednisolone aceponate ointment 0.1% compared to tacrolimus 0.03% in  
43 children and adolescents with an acute flare of severe atopic dermatitis. *Allergy*. 2007; 62: 184-89.
- 44 212. Doss N, Kamoun MR, Dubertret L, Cambazard F, Remitz A, Lahfa M, de Prost Y. Efficacy of  
45 tacrolimus 0.03% ointment as second-line treatment for children with moderate-to-severe atopic  
46 dermatitis: evidence from a randomized, double-blind non-inferiority trial vs. fluticasone 0.005%  
47 ointment. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2010; 21: 321-29.
- 48 213. Kubota Y, Yoneda K, Nakai K, Katsuura M, Moriue T, Matsuoka Y, Miyamoto I, Ohya Y. Effect  
49 of sequential applications of topical tacrolimus and topical corticosteroids in the treatment of  
50 pediatric atopic dermatitis: An open-label pilot study. *Journal of the American Academy of*  
51 *Dermatology*. 2009; 60: 212-17.

- 1 214. Keaney TC, Bhutani T, Sivanesan P, Bandow GD, Weinstein SB, Cheung LCC, Malick F, Koo J.  
2 Open-label, pilot study examining sequential therapy with oral tacrolimus and topical tacrolimus for  
3 severe atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012; 67: 636-41.
- 4 215. Luger T, Bieber T, Meurer M, Mrowietz U, Simon J, Werfel T, Zuberbier T. Therapie des  
5 atopischen Ekzems mit Calcineurin-Inhibitoren. *Derma.de: Derma online Leitlinien*, 2009.
- 6 216. Reitamo S. European Tacrolimus Ointment Study Group. 0.1% Tacrolimus ointment twice  
7 daily is an effective treatment for adults with moderate to severe atopic dermatitis. *J Eur Acad*  
8 *Dermatol Venereol*. 2003; 17: 180 (Kurzzusammenfassung).
- 9 217. Kang S, Lucky AW, Pariser D, Lawrence I, Hanifin JM, Tacrolimus Ointment Study G. Long-  
10 term safety and efficacy of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in children.  
11 *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001; 44: S58-S64.
- 12 218. Rico MJ, Paller A, Hanifin J, Eichenfield LF. Long term (more than 3 years) tacrolimus  
13 ointment monotherapy effectively controls atopic dermatitis in children and adults. *J Eur Acad*  
14 *Dermatol Venereol*. 2003; 17: 180 (Kurzzusammenfassung).
- 15 219. Breneman D, Fleischer AB, Abramovits W, Zeichner J, Gold MH, Kirsner RS, Shull TE, Crowe  
16 AW, Jaracz E, Hanifin JM, Tacrolimus Ointment Study G. Intermittent therapy for flare prevention and  
17 long-term disease control in stabilized atopic dermatitis: A randomized comparison of 3-times-  
18 weekly applications of tacrolimus ointment versus vehicle. *Journal of the American Academy of*  
19 *Dermatology*. 2008; 58: 990-99.
- 20 220. Poole CD, Chambers C, Allsopp R, Currie CJ. Quality of life and health-related utility analysis  
21 of adults with moderate and severe atopic dermatitis treated with tacrolimus ointment vs. topical  
22 corticosteroids. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2010; 24: 674-  
23 78.
- 24 221. Mandelin J, Remitz A, Virtanen H, Reitamo S. One-year Treatment with 0.1% Tacrolimus  
25 Ointment versus a Corticosteroid Regimen in Adults with Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A  
26 Randomized, Double-blind, Comparative Trial. *Acta Derm-Venereol*. 2010; 90: 170-74.
- 27 222. Mandelin JM, Rubins A, Remitz A, Cirule K, Dickinson J, Ho V, Makela MJ, Rubins S, Reitamo S,  
28 Undre N. Long-term efficacy and tolerability of tacrolimus 0.03% ointment in infants: a two-year  
29 open-label study. *International Journal of Dermatology*. 2012; 51: 104-10.
- 30 223. Milingou M, Antille C, Sorg O, Saurat JH, Lubbe J. Alcohol intolerance and facial flushing in  
31 patients treated with topical tacrolimus. *Archives of Dermatology*. 2004; 140: 1542-44.
- 32 224. Mandelin J, Remitz A, Reitamo S. Effect of Oral Acetylsalicylic Acid on Burning Caused by  
33 Tacrolimus Ointment in Patients With Atopic Dermatitis. *Archives of Dermatology*. 2010; 146: 1178-  
34 80.
- 35 225. Ehst BD, Warshaw EM. Alcohol-induced application site erythema after topical  
36 immunomodulator use and its inhibition by aspirin. *Archives of Dermatology*. 2004; 140: 1014-15.
- 37 226. Papp KA, Breuer K, Meurer M, Ortonne JP, Potter PC, de Prost Y, Davidson MJ, Barbier N,  
38 Goertz HP, Paul C. Long-term treatment of atopic dermatitis with pimecrolimus cream 1% in infants  
39 does not interfere with the development of protective antibodies after vaccination. *Journal of the*  
40 *American Academy of Dermatology*. 2005; 52: 247-53.
- 41 227. Hofman T, Cranswick N, Kuna P, Boznanski A, Latos T, Gold M, Murrell DF, Gebauer K, Behre  
42 U, Machura E, Olafsson J, Szalai Z, Int Tacrolimus Ointment Study G. Tacrolimus ointment does not  
43 affect the immediate response to vaccination, the generation of immune memory, or humoral and  
44 cell-mediated immunity in children. *Archives of Disease in Childhood*. 2006; 91: 905-10.
- 45 228. Van Leent EJM, Ebelin ME, Burtin P, Dorobek B, Spuls PI, Bos JD. Low systemic exposure after  
46 repeated topical application of pimecrolimus (Elidel (R), SDZ ASM 981) in patients with atopic  
47 dermatitis. *Dermatology*. 2002; 204: 63-68.
- 48 229. Harper J, Green A, Scott G, Gruendl E, Dorobek B, Cardno M, Burtin P. First experience of  
49 topical SDZ ASM 981 in children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2001; 144: 781-87.
- 50 230. Allen BR, Lakhampaul M, Morris A, Lateo S, Davies T, Scott G, Cardno M, Ebelin ME, Burtin P,  
51 Stephenson TJ. Systemic exposure, tolerability, and efficacy of pimecrolimus cream 1% in atopic  
52 dermatitis patients. *Archives of Disease in Childhood*. 2003; 88: 969-73.

- 1 231. Queille-Roussel C, Paul C, Duteil L, Lefebvre MC, Rapatz G, Zagula M, Ortonne JP. The new  
2 topical ascomycin derivative SDZ ASM 981 does not induce skin atrophy when applied to normal skin  
3 for 4 weeks: a randomized, double-blind controlled study. *Br J Dermatol.* 2001; 144: 507-13.
- 4 232. NICE. Tacrolimus and Pimecrolimus for atopic eczema. [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk): National Institute  
5 for Clinical Excellence, 2004.
- 6 233. Meurer M, Eichenfield LF, Ho V, Potter PC, Werfel T, Hultsch T. Addition of pimecrolimus  
7 cream 1% to a topical corticosteroid treatment regimen in paediatric patients with severe atopic  
8 dermatitis: A randomized, double-blind trial. *Journal of Dermatological Treatment.* 2010; 21: 157-66.
- 9 234. Martires KJ, Domingo DS, Hsia A, Fu P, Cooper KD, Baron ED. Effects of pimecrolimus versus  
10 triamcinolone on Langerhans cells after UV exposure. *Experimental dermatology.* 2011; 20: 280-82.
- 11 235. Thaci D, Kaufmann R, Bieber T, Hanfland J, Hauffe S, Koehne-Voss S, Waldmeier F.  
12 Percutaneous Absorption of Pimecrolimus Is Not Increased in Patients with Moderate to Severe  
13 Atopic Dermatitis when Pimecrolimus Cream 1% Is Applied under Occlusion. *Dermatology.* 2010; 221:  
14 342-51.
- 15 236. Afshar M, Kotol P, Miller J, Gallo R, Hata T. The effect of pimecrolimus on innate immunity in  
16 subjects with atopic dermatitis: a double-blind, randomized, vehicle-controlled study. *Br J Dermatol.*  
17 2013; 168: 426-28.
- 18 237. Fleischer AB, Ling M, Eichenfield L, Satoi Y, Jaracz E, Rico MY, Maher RM, Tacrolimus  
19 Ointment Study G. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis is not associated with  
20 an increase in cutaneous infections. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2002; 47:  
21 562-70.
- 22 238. Remitz A, Kyllonen H, Granlund H, Reitamo S. Tacrolimus ointment reduces staphylococcal  
23 colonization of atopic dermatitis lesions. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 107: 196-97.
- 24 239. Park KY, Kim DH, Jeong MS, Li K, Seo SJ. Changes of Antimicrobial Peptides and  
25 Transepidermal Water Loss After Topical Application of Tacrolimus and Ceramide-dominant  
26 Emollient in Patients with Atopic Dermatitis. *Journal of Korean Medical Science.* 2010; 25: 766-71.
- 27 240. Antiga E, Volpi W, Torchia D, Fabbri P, Caproni M. Effects of tacrolimus ointment on Toll-like  
28 receptors in atopic dermatitis. *Clinical and Experimental Dermatology.* 2011; 36: 235-41.
- 29 241. Reitamo S, Mandelin J, Rubins A, Remitz A, Makela M, Cirule K, Rubins S, Zigure S, Ho V,  
30 Dickinson J, Undre N. The pharmacokinetics of tacrolimus after first and repeated dosing with 0.03%  
31 ointment in infants with atopic dermatitis. *International Journal of Dermatology.* 2009; 48: 348-55.
- 32 242. Undre NA, Moloney FJ, Ahmadi S, Stevenson P, Murphy GM. Skin and systemic  
33 pharmacokinetics of tacrolimus following topical application of tacrolimus ointment in adults with  
34 moderate to severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2009; 160: 665-69.
- 35 243. Kim KH, Kono T. Overview of efficacy and safety of tacrolimus ointment in patients with  
36 atopic dermatitis in Asia and other areas. *International Journal of Dermatology.* 2011; 50: 1153-61.
- 37 244. Leinmüller R. Arzneimittelsicherheit: Urteil erst nach Langzeitstudien. *Dtsch Arztebl*  
38 *International.* 2012; 109: 644-5.
- 39 245. Arellano FM, Wentworth CE, Arana A, Fernandez C, Paul CF. Risk of lymphoma following  
40 exposure to calcineurin inhibitors and topical steroids in patients with atopic dermatitis. *J Invest*  
41 *Dermatol.* 2007; 127: 808-16.
- 42 246. Margolis DJ, Hoffstad O, Bilker W. Lack of association between exposure to topical  
43 calcineurin inhibitors and skin cancer in adults. *Dermatology.* 2007; 214: 289-95.
- 44 247. Hui RL, Lide W, Chan J, Schottinger J, Yoshinaga M, Millares M. Association Between Exposure  
45 to Topical Tacrolimus or Pimecrolimus and Cancers. *Annals of Pharmacotherapy.* 2009; 43: 1956-63.
- 46 248. Werfel T. Topical use of pimecrolimus in atopic dermatitis: Update on the safety and efficacy.  
47 *Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.* 2009; 7: 739-43.
- 48 249. Thaci D, Salgo R. Malignancy concerns of topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis:  
49 facts and controversies. *Clinics in Dermatology.* 2010; 28: 52-56.
- 50 250. Hauss H, Proppe A, Matthies C. A FORMULATION FOR THE TREATMENT OF DRY, ITCHING  
51 SKIN IN COMPARISON - RESULTS FROM THERAPEUTIC USE. *Dermatosen in Beruf Und Umwelt.* 1993;  
52 41: 184-88.

- 1 251. Freitag G, Hoppner T. Results of a postmarketing drug monitoring survey with a polidocanol-  
2 urea preparation for dry, itching skin. *Current Medical Research and Opinion*. 1997; 13: 529-37.
- 3 252. Schommer A, Matthies C, Petersen I, Augustin M. Effektivität einer Polidocanol-Harnstoff-  
4 Kombination bei trockener, juckender Haut. *Akt Dermatol*. 2007; 33: 33-38.
- 5 253. Schröter ST. Gerbstoffe. In: Korting HC, Sterry W: *Therapeutische Verfahren in der*  
6 *Dermatologie Dermatika und Kosmetika*. Berlin: Blackwell Wissenschafts-Verlag, 2001: 225-32.
- 7 254. Taube KM, Schröter ST. Gerbstoffe in der Dermatologie - Bekanntes und Neues. *Hautarzt*.  
8 1999; 50: 88.
- 9 255. Zuberbier T, Khreis I, Guhl S, Mrowietz U. Tannin inhibits histamine release. *Allergy*. 1999; 54:  
10 898-900.
- 11 256. Mrowietz U, Keine P, Wiedow O. Lokalthherapie mit synthetischem Gerbstoff- Erfahrungen  
12 mit einer neuen Anwendungsform. *Der deutsche Dermatologe*. 1995; 43: 563-69.
- 13 257. Stander S, Bockenholt B, Schurmeyer-Horst F, Weishaupt C, Heuft G, Luger TA, Schneider G.  
14 Treatment of Chronic Pruritus with the Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors Paroxetine and  
15 Fluvoxamine: Results of an Open-labelled, Two-arm Proof-of-concept Study. *Acta Derm-Venereol*.  
16 2009; 89: 45-51.
- 17 258. Malekzad F, Arbabi M, Mohtasham N, Toosi P, Jaberian M, Mohajer M, Mohammadi MR,  
18 Roodsari MR, Nasiri S. Efficacy of oral naltrexone on pruritus in atopic eczema: a double-blind,  
19 placebo-controlled study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2009;  
20 23: 948-50.
- 21 259. Schmid-Wendtner MH. Bituminosulfonate. In: Korting HC, Sterry W: *Therapeutische*  
22 *Verfahren in der Dermatologie - Dermatika und Kosmetika*. Berlin, Wien: Blackwell Wissenschafts-  
23 Verlag, 2001: 165-71.
- 24 260. Korting HC, Schollmann C, Cholcha W, Wolff L, Collaborative Study G. Efficacy and tolerability  
25 of pale sulfonated shale oil cream 4% in the treatment of mild to moderate atopic eczema in  
26 children: a multicentre, randomized vehicle-controlled trial. *Journal of the European Academy of*  
27 *Dermatology and Venereology*. 2010; 24: 1176-82.
- 28 261. Munkvad M. A COMPARATIVE TRIAL OF CLINITAR VERSUS HYDROCORTISONE CREAM IN THE  
29 TREATMENT OF ATOPIC ECZEMA. *Br J Dermatol*. 1989; 121: 763-66.
- 30 262. Breuer K, Kapp A, Werfel T. Bacterial infections and atopic dermatitis. *Allergy*. 2001; 56:  
31 1034-41.
- 32 263. Schlievert PM, Case LC, Strandberg KL, Abrams BB, Leung DYM. Superantigen profile of  
33 *Staphylococcus aureus* isolates from patients with steroid-resistant atopic dermatitis. *Clin Infect Dis*.  
34 2008; 46: 1562-67.
- 35 264. Wichmann K, Uter W, Weiss J, Breuer K, Heratizadeh A, Mai U, Werfel T. Isolation of alpha-  
36 toxin-producing *Staphylococcus aureus* from the skin of highly sensitized adult patients with severe  
37 atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2009; 161: 300-05.
- 38 265. Schmid-Grendelmeier P, Fluckiger S, Disch R, Trautmann A, Wuthrich B, Blaser K, Scheynius A,  
39 Cramer R. IgE-mediated and T cell-mediated autoimmunity against manganese superoxide  
40 dismutase in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 115: 1068-75.
- 41 266. Balaji H, Heratizadeh A, Wichmann K, Niebuhr M, Cramer R, Scheynius A, Werfel T.  
42 *Malassezia sympodialis* thioredoxin-specific T cells are highly cross-reactive to human thioredoxin in  
43 atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 128: 92-U153.
- 44 267. Stalder JF, Fleury M, Sourisse M, Allavoine T, Chalamet C, Brosset P, Litoux P. COMPARATIVE  
45 EFFECTS OF 2 TOPICAL ANTISEPTICS (CHLORHEXIDINE VS KMN04) ON BACTERIAL SKIN FLORA IN  
46 ATOPIC-DERMATITIS. *Acta Derm-Venereol*. 1992: 132-34.
- 47 268. Harper J. Double-blind comparison of an antiseptic oil-based bath additive (oilatum plus) with  
48 regular oilatum (oilatum emollient) for the treatment of atopic eczema. In: Lever R, Levy J: *The*  
49 *bacteriology of eczema*. London: Royal Society of Medicine Press Ltd, 1995.
- 50 269. Holland KT, Bojar RA, Cunliffe WJ. A comparison of the effect of treatment of atopic eczema  
51 with and without antimicrobial compounds. In: Lever R, Levy J: *The bacteriology of eczema*. London:  
52 Royal Society of Medicine Press Ltd., 1995.

- 1 270. Brockow K, Grabenhorst P, Abeck D, Traupe B, Ring J, Hoppe U, Wolf F. Effect of gentian  
2 violet, corticosteroid and tar preparations in Staphylococcus-aureus-colonized atopic eczema.  
3 *Dermatology*. 1999; 199: 231-36.
- 4 271. Breuer K, Kapp A, Werfel T. The influence of infectious microorganisms on atopic dermatitis.  
5 *Allergologie*. 2002; 25: 256-63.
- 6 272. Heratizadeh A, Breuer K, Kapp A, Werfel T. Systemic therapy of atopic dermatitis. *Hautarzt*.  
7 2003; 54: 937-+.
- 8 273. Tan WP, Suresh S, Tey HL, Chiam LY, Goon AT. A randomized double-blind controlled trial to  
9 compare a triclosan-containing emollient with vehicle for the treatment of atopic dermatitis. *Clinical*  
10 *and Experimental Dermatology*. 2010; 35: e109-e12.
- 11 274. Huang JT, Abrams M, Tlougan B, Rademaker A, Paller AS. Treatment of Staphylococcus  
12 aureus Colonization in Atopic Dermatitis Decreases Disease Severity. *Pediatrics*. 2009; 123: E808-E14.
- 13 275. Salo OP, Gordin A, Brandt H, Antikainen R. EFFICACY AND TOLERABILITY OF ERYTHROMYCIN  
14 ACISTRATE AND ERYTHROMYCIN STEARATE IN ACUTE SKIN INFECTIONS OF PATIENTS WITH ATOPIC  
15 ECZEMA. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1988; 21: 101-06.
- 16 276. Ewing CI, Ashcroft C, Gibbs ACC, Jones GA, Connor PJ, David TJ. Flucloxacillin in the treatment  
17 of atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 1998; 138: 1022-29.
- 18 277. Boguniewicz M, Sampson H, Leung SB, Harbeck R, Leung DYM. Effects of cefuroxime axetil on  
19 Staphylococcus aureus colonization and superantigen production in atopic dermatitis. *J Allergy Clin*  
20 *Immunol*. 2001; 108: 651-52.
- 21 278. Lever R, Hadley K, Downey D, Mackie R. STAPHYLOCOCCAL COLONIZATION IN ATOPIC-  
22 DERMATITIS AND THE EFFECT OF TOPICAL MUPIROCIN THERAPY. *Br J Dermatol*. 1988; 119: 189-98.
- 23 279. Sule O, Brown NA, Willocks LJ, Day J, Shankar S, Palmer CR, Burrows NP. Fusidic acid-resistant  
24 Staphylococcus aureus (FRSA) carriage in patients with atopic eczema and pattern of prior topical  
25 fusidic acid use. *Int J Antimicrob Agents*. 2007; 30: 78-82.
- 26 280. Bath-Hextall FJ, Birnie AJ, Ravenscroft JC, Williams HC. Interventions to reduce  
27 Staphylococcus aureus in the management of atopic eczema: an updated Cochrane review. *Br J*  
28 *Dermatol*. 2011; 164: 228-28.
- 29 281. Weinberg E, Fourie B, Allmann B, Toerien A. THE USE OF CEFADROXIL IN SUPERINFECTED  
30 ATOPIC-DERMATITIS. *Current Therapeutic Research-Clinical and Experimental*. 1992; 52: 671-76.
- 31 282. Parish LC, Jorizzo JL, Breton JJ, Hirman JW, Scangarella NE, Shawar RM, White SM, Team SBS.  
32 Topical retapamulin ointment (1%, wt/wt) twice daily for 5 days versus oral cephalexin twice daily for  
33 10 days in the treatment of secondarily infected dermatitis: Results of a randomized controlled trial.  
34 *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2006; 55: 1003-13.
- 35 283. Niebuhr M, Mai U, Kapp A, Werfel T. Antibiotic treatment of cutaneous infections with  
36 Staphylococcus aureus in patients with atopic dermatitis: current antimicrobial resistances and  
37 susceptibilities. *Experimental dermatology*. 2008; 17: 953-57.
- 38 284. Thum D, Seidl HP, Hein R, Ring J, Andres C, Mempel M. Current resistance patterns of  
39 Staphylococcus aureus towards topical antibiotics and relevant antiseptics in patients with atopic  
40 dermatitis and impetigo. *Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2013; 11: 875-78.
- 41 285. Alsterholm M, Flytstrom I, Bergbrant IM, Faergemann J. Fusidic Acid-resistant Staphylococcus  
42 aureus in Impetigo Contagiosa and Secondarily Infected Atopic Dermatitis. *Acta Derm-Venereol*.  
43 2010; 90: 52-57.
- 44 286. Travers JB, Kozman A, Yao YX, Ming WY, Yao WG, Turner MJ, Kaplan MH, Mousdicas N,  
45 Haggstrom AN, Saha C. Treatment Outcomes of Secondarily Impetiginized Pediatric Atopic Dermatitis  
46 Lesions and the Role of Oral Antibiotics. *Pediatric Dermatology*. 2012; 29: 289-96.
- 47 287. Nilsson EJ, Henning CG, Magnusson J. TOPICAL CORTICOSTEROIDS AND STAPHYLOCOCCUS-  
48 AUREUS IN ATOPIC-DERMATITIS. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1992; 27: 29-34.
- 49 288. Broberg A, Faergemann J. TOPICAL ANTIMYCOTIC TREATMENT OF ATOPIC-DERMATITIS IN  
50 THE HEAD NECK AREA - A DOUBLE-BLIND RANDOMISED STUDY. *Acta Derm-Venereol*. 1995; 75: 46-  
51 49.

- 1 289. Lintu P, Savolainen J, Kortekangas-Savolainen O, Kalimo K. Systemic ketoconazole is an  
2 effective treatment of atopic dermatitis with IgE-mediated hypersensitivity to yeasts. *Allergy*. 2001;  
3 56: 512-7.
- 4 290. Mayser P, Kupfer J, Nemetz D, Schafer U, Nilles M, Hort W, Gieler U. Treatment of head and  
5 neck dermatitis with ciclopiroxolamine cream - Results of a double-blind, placebo-controlled study.  
6 *Skin Pharmacology and Physiology*. 2006; 19: 153-58.
- 7 291. Darabi K, Hostetler SG, Bechtel MA, Zirwas M. The role of *Malassezia* in atopic dermatitis  
8 affecting the head and neck of adults. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009; 60:  
9 125-36.
- 10 292. Gauger A, Mempel M, Schekatz A, Schafer T, Ring J, Abeck D. Silver-coated textiles reduce  
11 *Staphylococcus aureus* colonization in patients with atopic eczema. *Dermatology*. 2003; 207: 15-21.
- 12 293. Ricci G, Patrizi A, Bendandi B, Menna G, Varotti E, Masi M. Clinical effectiveness of a silk  
13 fabric in the treatment of atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2004; 150: 127-31.
- 14 294. Juenger M, Ladwig A, Staecker S, Arnold A, Kramer A, Daeschlein G, Panzig E, Haase H,  
15 Heising S. Efficacy and safety of silver textile in the treatment of atopic dermatitis (AD). *Current*  
16 *Medical Research and Opinion*. 2006; 22: 739-50.
- 17 295. Gauger A, Fischer S, Mempel M, Schaefer T, Foelster-Holst R, Abeck D, Ring J. Efficacy and  
18 functionality of silver-coated textiles in patients with atopic eczema. *Journal of the European*  
19 *Academy of Dermatology and Venereology*. 2006; 20: 534-41.
- 20 296. Park KY, Jang WS, Yang GW, Rho YH, Kim BJ, Mun SK, Kim CW, Kim MN. A pilot study of silver-  
21 loaded cellulose fabric with incorporated seaweed for the treatment of atopic dermatitis. *Clinical and*  
22 *Experimental Dermatology*. 2012; 37: 512-15.
- 23 297. Fluhr JW, Breternitz M, Kowatzki D, Bauer A, Bossert J, Elsner P, Hipler UC. Silver-loaded  
24 seaweed-based cellulosic fiber improves epidermal skin physiology in atopic dermatitis: safety  
25 assessment, mode of action and controlled, randomized single-blinded exploratory in vivo study.  
26 *Experimental dermatology*. 2010; 19: E9-E15.
- 27 298. Daeschlein G, Assadian O, Arnold A, Haase H, Kramer A, Junger M. Bacterial Burden of Worn  
28 Therapeutic Silver Textiles for Neurodermitis Patients and Evaluation of Efficacy of Washing. *Skin*  
29 *Pharmacology and Physiology*. 2010; 23: 86-90.
- 30 299. Koller DY, Halmerbauer G, Bock A, Engstler G. Action of a silk fabric treated with AEGIS(TM) in  
31 children with atopic dermatitis: A 3-month trial. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2007; 18: 335-38.
- 32 300. Senti G, Steinmann LS, Fischer B, Kurmann R, Storni T, Johansen P, Schmid-Grendelmeier P,  
33 Wuthrich B, Kundig TM. Antimicrobial silk clothing in the treatment of atopic dermatitis proves  
34 comparable to topical corticosteroid treatment. *Dermatology*. 2006; 213: 228-33.
- 35 301. Yokoyama Y, Kimata H, Mitarai S, Hirano S, Shirakawa T. Ethylene Vinyl Alcohol (EVOH) Fiber  
36 Compared to Cotton Underwear in the Treatment of Childhood Atopic Dermatitis: A Double-Blind  
37 Randomized Study. *Indian Pediatrics*. 2009; 46: 611-14.
- 38 302. Pfab F, Valet M, Napadow V, Tolle TR, Behrendt H, Ring J, Darsow U. Itch and the brain.  
39 *Chemical immunology and allergy*. 2012; 98: 253-65.
- 40 303. Monroe EW. RELATIVE EFFICACY AND SAFETY OF LORATADINE, HYDROXYZINE, AND PLACEBO  
41 IN CHRONIC IDIOPATHIC URTICARIA AND ATOPIC-DERMATITIS. *Clinical Therapeutics*. 1992; 14: 17-21.
- 42 304. Frosch PJ, Schwanitz HJ, Macher E. A DOUBLE-BLIND TRIAL OF H1-RECEPTOR AND H2-  
43 RECEPTOR ANTAGONISTS IN THE TREATMENT OF ATOPIC-DERMATITIS. *Archives of Dermatological*  
44 *Research*. 1984; 276: 36-40.
- 45 305. Foulds IS, Mackie RM. A DOUBLE-BLIND TRIAL OF THE H-2-RECEPTOR ANTAGONIST  
46 CIMETIDINE, AND THE H-1 RECEPTOR ANTAGONIST PROMETHAZINE HYDROCHLORIDE IN THE  
47 TREATMENT OF ATOPIC-DERMATITIS. *Clinical Allergy*. 1981; 11: 319-23.
- 48 306. Savin JA, Paterson WD, Adam K, Oswald I. EFFECTS OF TRIMEPRAZINE AND TRIMIPRAMINE  
49 ON NOCTURNAL SCRATCHING IN PATIENTS WITH ATOPIC ECZEMA. *Archives of Dermatology*. 1979;  
50 115: 313-15.
- 51 307. Munday J, Bloomfield R, Goldman M, Robey H, Kitowska GJ, Gwiedzinski Z, Wankiewicz A,  
52 Marks R, Protas-Drozd F, Mikaszewska M. Chlorpheniramine is no more effective than placebo in

- 1 relieving the symptoms of childhood atopic dermatitis with a nocturnal itching and scratching  
2 component. *Dermatology*. 2002; 205: 40-45.
- 3 308. Doherty V, Sylvester DGH, Kennedy CTC, Harvey SG, Calthrop JG, Gibson JR. TREATMENT OF  
4 ITCHING IN ATOPIC ECZEMA WITH ANTIHISTAMINES WITH A LOW SEDATIVE PROFILE. *British Medical*  
5 *Journal*. 1989; 298: 96-96.
- 6 309. Langeland T, Fagertun HE, Larsen S. THERAPEUTIC EFFECT OF LORATADINE ON PRURITUS IN  
7 PATIENTS WITH ATOPIC-DERMATITIS - A MULTI-CROSSOVER-DESIGNED STUDY. *Allergy*. 1994; 49: 22-  
8 26.
- 9 310. Larosa M, Ranno C, Musarra I, Guglielmo F, Corrias A, Bellanti JA. DOUBLE-BLIND-STUDY OF  
10 CETIRIZINE IN ATOPIC ECZEMA IN CHILDREN. *Annals of Allergy*. 1994; 73: 117-22.
- 11 311. Henz BM, Metzner P, O'Keefe E, Zuberbier T. Differential effects of new-generation H-1-  
12 receptor antagonists in pruritic dermatoses. *Allergy*. 1998; 53: 180-83.
- 13 312. Wahlgren CF, Hagermark O, Bergstrom R. THE ANTIPRURITIC EFFECT OF A SEDATIVE AND A  
14 NONSEDATIVE ANTIHISTAMINE IN ATOPIC-DERMATITIS. *Br J Dermatol*. 1990; 122: 545-51.
- 15 313. Hannuksela M, Kalimo K, Lammintausta K, Mattila T, Turjanmaa K, Varjonen E, Coulie PJ.  
16 DOSE RANGING STUDY - CETIRIZINE IN THE TREATMENT OF ATOPIC-DERMATITIS IN ADULTS. *Annals*  
17 *of Allergy*. 1993; 70: 127-33.
- 18 314. Chunharas A, Wisuthsarewong W, Wananukul S, Viravan S. Therapeutic efficacy and safety of  
19 loratadine syrup in childhood atopic dermatitis treated with mometasone furoate 0.1 per cent  
20 cream. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet*. 2002; 85: 482-7.
- 21 315. Diepgen TL, Grp ES. Long-term treatment with cetirizine of infants with atopic dermatitis: A  
22 multi-country, double-blind, randomized, placebo-controlled trial (the ETAC (TM) trial) over 18  
23 months. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2002; 13: 278-86.
- 24 316. Simons FER, Grp ES. Prospective, long-term safety evaluation of the H-1-receptor antagonist  
25 cetirizine in very young children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 104: 433-40.
- 26 317. Simons FER, Early Prevention of Asthma in Atopic Children Study G. Safety of levocetirizine  
27 treatment in young atopic children: An 18-month study. *Pediatric allergy and immunology : official*  
28 *publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2007; 18: 535-42.
- 29 318. Kawashima M, Tango T, Noguchi T, Inagi M, Nakagawa H, Harada S. Addition of fexofenadine  
30 to a topical corticosteroid reduces the pruritus associated with atopic dermatitis in a 1-week  
31 randomized, multicentre, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Br J Dermatol*.  
32 2003; 148: 1212-21.
- 33 319. Sher LG, Chang J, Patel IB, Balkrishnan R, Fleischer AB. Relieving the Pruritus of Atopic  
34 Dermatitis: A Meta-analysis. *Acta Derm-Venereol*. 2012; 92: 455-61.
- 35 320. Seyberth HW. Pädiatrie: Rezeptfreie Antihistaminika bergen Risiken für Kleinkinder. *Dtsch*  
36 *Arztebl International*. 2012; 109: 1822-3.
- 37 321. Falk ES. Ketotifen in the treatment of atopic dermatitis. Results of a double blind study.  
38 *Rivista europea per le scienze mediche e farmacologiche = European review for medical and*  
39 *pharmacological sciences = Revue européenne pour les sciences médicales et pharmacologiques*.  
40 1993; 15: 63-6.
- 41 322. White MP, Macdonald TH, Garg RA. KETOTIFEN IN THE YOUNG ASTHMATIC - A DOUBLE-  
42 BLIND PLACEBO-CONTROLLED TRIAL. *Journal of International Medical Research*. 1988; 16: 107-13.
- 43 323. Glover MT, Atherton DJ. A DOUBLE-BLIND CONTROLLED TRIAL OF HYPOSENSITIZATION TO  
44 DERMATOPHAGOIDES-PTERONYSSINUS IN CHILDREN WITH ATOPIC ECZEMA. *Clinical and*  
45 *Experimental Allergy*. 1992; 22: 440-46.
- 46 324. Galli E, Chini L, Nardi S, Benincori N, Panei P, Fraioli G, Moschese V, Rossi P. Use of a specific  
47 oral hyposensitization therapy to *Dermatophagoides pteronyssinus* in children with atopic dermatitis.  
48 *Allergologia et immunopathologia*. 1994; 22: 18-22.
- 49 325. Kleine-Tebbe J, Bergmann KC, Friedrichs F, Fuchs T, Jung K, Klimek L, Kuhr J, Lassig W, Lepp U,  
50 Niggemann B, Rakoski J, Rebien W, Renz H, Saloga J, Simon J, Sitter H, Virchow C, Worm M. Specific  
51 immunotherapy (hyposensitization) for IgE-mediated allergic diseases. *Allergologie*. 2006; 29: 135-  
52 56.



- 1 326. Wen T, Wang E, Shen S, Jiang C, Tian R, Kang K, Zhu J. Allergenic potency of SMU-Df extract in  
2 comparison with VUS-Df extract; and diagnosis and immunotherapy for atopic dermatitis and rhinitis  
3 with SMU-Df extract in China. *Arbeiten aus dem Paul-Ehrlich-Institut (Bundesamt für Sera und*  
4 *Impfstoffe) zu Frankfurt aM.* 1992; 217-27.
- 5 327. Leroy BP, Boden G, Jacquemin MG, Lachapelle JM, Saintremy JMR. ALLERGEN-ANTIBODY  
6 COMPLEXES IN THE TREATMENT OF ATOPIC-DERMATITIS - PRELIMINARY-RESULTS OF A DOUBLE-  
7 BLIND PLACEBO-CONTROLLED STUDY. *Acta Derm-Venereol.* 1992; 129-31.
- 8 328. Werfel T, Breuer K, Rueff F, Przybilla B, Worm M, Grewe M, Ruzicka T, Brehler R, Wolf H,  
9 Schnitker J, Kapp A. Usefulness of specific immunotherapy in patients with atopic dermatitis and  
10 allergic sensitization to house dust mites: a multi-centre, randomized, dose-response study. *Allergy.*  
11 2006; 61: 202-5.
- 12 329. Silny W, Czarnecka-Operacz M. Specific immunotherapy in the treatment of patients with  
13 atopic dermatitis - results of a double-blind, placebo-controlled study. *Allergologie.* 2006; 29: 171-+.
- 14 330. Pajno GB, Caminiti L, Vita D, Barberio G, Salzano G, Lombardo F, Canonica GW, Passalacqua  
15 G. Sublingual immunotherapy in mite-sensitized children with atopic dermatitis: A randomized,  
16 double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 120: 164-70.
- 17 331. Novak N, Thaci D, Hoffmann M, Folster-Holst R, Biedermann T, Homey B, Schaeckel K, Stefan  
18 JA, Werfel T, Bieber T, Sager A, Zuberbier T. Subcutaneous Immunotherapy with a Depigmented  
19 Polymerized Birch Pollen Extract - A New Therapeutic Option for Patients with Atopic Dermatitis. *Int*  
20 *Arch Allergy Immunol.* 2011; 155: 252-56.
- 21 332. Novak N, Bieber T, Hoffmann M, Folster-Holst R, Homey B, Werfel T, Sager A, Zuberbier T.  
22 Efficacy and safety of subcutaneous allergen-specific immunotherapy with depigmented polymerized  
23 mite extract in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 130: 925-+.
- 24 333. Nahm DH, Kim ME. Treatment of Severe Atopic Dermatitis with a Combination of  
25 Subcutaneous Allergen Immunotherapy and Cyclosporin. *Yonsei Medical Journal.* 2012; 53: 158-63.
- 26 334. Bussmann C, Bockenhoff A, Henke H, Werfel T, Novak N. Does allergen-specific  
27 immunotherapy represent a therapeutic option for patients with atopic dermatitis? *J Allergy Clin*  
28 *Immunol.* 2006; 118: 1292-98.
- 29 335. Darsow U, Forer I, Ring J. Allergen-specific Immunotherapy in Atopic Eczema. *Current Allergy*  
30 *and Asthma Reports.* 2011; 11: 277-83.
- 31 336. Darsow U. Allergen-specific immunotherapy for atopic eczema: updated. *Current Opinion in*  
32 *Allergy and Clinical Immunology.* 2012; 12: 665-69.
- 33 337. Novak N, Werfel T. [Specific immunotherapy and atopic dermatitis. What is new?]. *Hautarzt.*  
34 2011; 62: 650-6.
- 35 338. Bae JM, Choi YY, Park CO, Chung KY, Lee KH. Efficacy of allergen-specific immunotherapy for  
36 atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy*  
37 *Clin Immunol.* 2013; 132: 110-17.
- 38 339. Pfaar O, Bachert C, Bufe A, Buhl R, Ebner C, Eng P, Friedrichs F, Fuchs T, Hamelmann E,  
39 Hartwig-Bade D, Hering T, Huttegger I, Jung K, Klimek L, Kopp M, Merk H, Rabe U, Saloga J, Schmid-  
40 Grendelmeier P, Schuster A, Schwerk N, Sitter H, Umpfenbach U, Wedi B, Wöhrl S, Worm M, Kleine-  
41 Tebbe J, Kaul S, Schwalfenberg A. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated  
42 allergic diseases. *Allergo J Int.* 2014; 23: 282-319.
- 43 340. Roekevisch E, Spuls PI, Kuester D, Limpens J, Schmitt J. Efficacy and safety of systemic  
44 treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol.*  
45 2014; 133: 429-38.
- 46 341. Jekler J, Larko O. UVB phototherapy of atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 1988; 119: 697-705.
- 47 342. Jekler J, Larko O. UVA SOLARIUM VERSUS UVB PHOTOTHERAPY OF ATOPIC-DERMATITIS - A  
48 PAIRED-COMPARISON STUDY. *Br J Dermatol.* 1991; 125: 569-72.
- 49 343. Jekler J. Phototherapy of atopic dermatitis with ultraviolet radiation. *Acta dermato-*  
50 *venereologica Supplementum.* 1992; 171: 1-37.
- 51 344. Krutmann J, Czech W, Diepgen T, Niedner R, Kapp A, Schopf E. HIGH-DOSE UVA1 THERAPY IN  
52 THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ATOPIC-DERMATITIS. *Journal of the American Academy of*  
53 *Dermatology.* 1992; 26: 225-30.

- 1 345. Krutmann J, Diepgen TL, Luger TA, Grabbe S, Meffert H, Sonnichsen N, Czech W, Kapp A,  
2 Stege H, Grewe M, Schopf E. High-dose UVA1 therapy for atopic dermatitis: Results of a multicenter  
3 trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1998; 38: 589-93.
- 4 346. Reynolds NJ, Franklin V, Gray JC, Diffey BL, Farr PM. Narrow-band ultraviolet B and broad-  
5 band ultraviolet A phototherapy in adult atonic eczema: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2001;  
6 357: 2012-16.
- 7 347. Legat FJ, Hofer A, Brabek E, Quehenberger F, Kerl H, Wolf P. Narrowband UV-B vs medium-  
8 dose UV-A1 phototherapy in chronic atopic dermatitis. *Archives of Dermatology*. 2003; 139: 223-24.
- 9 348. Meduri NB, Vandergriff T, Rasmussen H, Jacobe H. Phototherapy in the management of  
10 atopic dermatitis: a systematic review. *Photodermatology Photoimmunology & Photomedicine*.  
11 2007; 23: 106-12.
- 12 349. Gambichler T, Othlinghaus N, Tomi NS, Holland-Letz T, Boms S, Skrygan M, Altmeyer P,  
13 Kreuter A. Medium-dose ultraviolet (UV) A1 vs. narrowband UVB phototherapy in atopic eczema: a  
14 randomized crossover study. *Br J Dermatol*. 2009; 160: 652-58.
- 15 350. Majoie IML, Oldhoff JM, van Weelden H, Laaper-Ertrann M, Bousema MT, Sigurdsson V,  
16 Knol EF, Bruijnzeel-Koomen CAE, de Bruin-Weller MS. Narrowband ultraviolet B and medium-dose  
17 ultraviolet A1 are equally effective in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis. *Journal*  
18 *of the American Academy of Dermatology*. 2009; 60: 77-84.
- 19 351. Von Kobyletzki G, Freitag M, Herde M, Hoxtermann S, Stucker M, Hoffmann K, Altmeyer P.  
20 Phototherapy of atopic dermatitis: comparison between conventional UVA1 phototherapy, UVA1  
21 cold light phototherapy and combined UVA-UVB phototherapy. *Hautarzt*. 1999; 50: 27-33.
- 22 352. Dittmar HC, Pflieger D, Schopf E, Simon JC. UVA1 phototherapy. Pilot study to determine  
23 dosage in acute exacerbated atopic dermatitis. *Hautarzt*. 2001; 52: 423-27.
- 24 353. Tzaneva S, Kittler H, Holzer G, Reljic D, Weber M, Honigsmann H, Tanew A. 5-  
25 Methoxypsoralen plus ultraviolet (UV) A is superior to medium-dose UVA1 in the treatment of severe  
26 atopic dermatitis: a randomized crossover trial. *Br J Dermatol*. 2010; 162: 655-60.
- 27 354. Granlund H, Erkkö P, Remitz A, Langeland T, Helsing P, Nuutinen M, Reitamo S. Comparison  
28 of cyclosporin and UVAB phototherapy for intermittent one-year treatment of atopic dermatitis. *Acta*  
29 *Derm-Venereol*. 2001; 81: 22-27.
- 30 355. de Kort WJA, van Weelden H. Bath psoralen-ultraviolet A therapy in atopic eczema. *Journal of*  
31 *the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2000; 14: 172-74.
- 32 356. Der-Petrossian M, Seeber A, Honigsmann H, Tanew A. Half-side comparison study on the  
33 efficacy of 8-methoxypsoralen bath-PUVA versus narrow-band ultraviolet B phototherapy in patients  
34 with severe chronic atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2000; 142: 39-43.
- 35 357. Heinlin J, Schiffner-Rohe J, Schiffner R, Einsele-Kramer B, Landthaler M, Klein A, Zeman F,  
36 Stolz W, Karrer S. A first prospective randomized controlled trial on the efficacy and safety of  
37 synchronous balneophototherapy vs. narrow-band UVB monotherapy for atopic dermatitis. *Journal*  
38 *of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2011; 25: 765-73.
- 39 358. Krutmann J, Medve-Koenigs K, Ruzicka T, Ranft U, Wilkens JH. Ultraviolet-free phototherapy.  
40 *Photodermatology Photoimmunology & Photomedicine*. 2005; 21: 59-61.
- 41 359. Becker D, Langer E, Seemann M, Seemann G, Fell I, Saloga J, Grabbe S, von Stebut E. Clinical  
42 Efficacy of Blue Light Full Body Irradiation as Treatment Option for Severe Atopic Dermatitis. *Plos*  
43 *One*. 2011; 6.
- 44 360. Brenninkmeijer EEA, Spuls PI, Lindeboom R, van der Wal AC, Bos JD, Wolkerstorfer A. Excimer  
45 laser vs. clobetasol propionate 0 center dot 05% ointment in prurigo form of atopic dermatitis: a  
46 randomized controlled trial, a pilot. *Br J Dermatol*. 2010; 163: 823-31.
- 47 361. Kasperkiewicz M, Schmidt E, Frambach Y, Rose C, Meier M, Nitschke M, Falk TM, Reich K,  
48 Ludwig RJ, Zillikens D. Improvement of treatment-refractory atopic dermatitis by immunoabsorption:  
49 A pilot study. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127: 267-70.
- 50 362. Prinz B, Nachbar F, Plewig G. TREATMENT OF SEVERE ATOPIC-DERMATITIS WITH  
51 EXTRACORPOREAL PHOTOPHERESIS. *Archives of Dermatological Research*. 1994; 287: 48-52.

- 1 363. Hjuler KP, Vestergaard C, Deleuran M. A Retrospective Study of Six Cases of Severe  
2 Recalcitrant Atopic Dermatitis Treated with Long-term Extracorporeal Photopheresis. *Acta Derm-  
3 Venereol.* 2010; 90: 635-36.
- 4 364. Folster-Holst R. Probiotics in the Treatment and Prevention of Atopic Dermatitis. *Annals of  
5 Nutrition and Metabolism.* 2010; 57: 16-19.
- 6 365. Isolauri E, Arvola T, Sutas Y, Moilanen E, Salminen S. Probiotics in the management of atopic  
7 eczema. *Clinical and Experimental Allergy.* 2000; 30: 1604-10.
- 8 366. Rosenfeldt V, Benfeldt E, Nielsen SD, Michaelsen KF, Jeppesen DL, Valerius NH, Paerregaard  
9 A. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.*  
10 2003; 111: 389-95.
- 11 367. Weston S, Halbert A, Richmond P, Prescott SL. Effects of probiotics on atopic dermatitis: a  
12 randomised controlled trial. *Archives of Disease in Childhood.* 2005; 90: 892-97.
- 13 368. Viljanen M, Savilahti E, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, Tuure T,  
14 Kuitunen M. Probiotics in the treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: a double-  
15 blind placebo-controlled trial. *Allergy.* 2005; 60: 494-500.
- 16 369. Sistik D, Kelly R, Wickens K, Stanley T, Fitzharris P, Crane J. Is the effect of probiotics on  
17 atopic dermatitis confined to food sensitized children? *Clinical and Experimental Allergy.* 2006; 36:  
18 629-33.
- 19 370. Folster-Holst R, Muller F, Schnopp N, Abeck D, Kreiselmaier I, Lenz T, von Ruden U,  
20 Schrezenmeir J, Christophers E, Weichenthal M. Prospective, randomized controlled trial on  
21 *Lactobacillus rhamnosus* in infants with moderate to severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2006;  
22 155: 1256-61.
- 23 371. Gruber C, Wendt M, Sulser C, Lau S, Kulig M, Wahn U, Werfel T, Niggemann B. Randomized,  
24 placebo-controlled trial of *Lactobacillus rhamnosus* GG as treatment of atopic dermatitis in infancy.  
25 *Allergy.* 2007; 62: 1270-76.
- 26 372. Wu KG, Li TH, Peng HJ. *Lactobacillus salivarius* plus fructo-oligosaccharide is superior to  
27 fructo-oligosaccharide alone for treating children with moderate to severe atopic dermatitis: a  
28 double-blind, randomized, clinical trial of efficacy and safety. *Br J Dermatol.* 2012; 166: 129-36.
- 29 373. Chinn DJ, Poyner T, Sibley G. Randomized controlled trial of a single dermatology nurse  
30 consultation in primary care on the quality of life of children with atopic eczema. *Br J Dermatol.*  
31 2002; 146: 432-39.
- 32 374. Staab D, Diepgen TL, Fartasch M, Kupfer J, Lob-Corzilius T, Ring J, Scheewe S, Scheidt R,  
33 Schmid-Ott G, Schnopp C, Szczepanski R, Werfel T, Wittenmeier M, Wahn U, Gieler U. Age related,  
34 structured educational programmes for the management of atopic dermatitis in children and  
35 adolescents: multicentre, randomised controlled trial. *British Medical Journal.* 2006; 332: 933-36.
- 36 375. Staab D. Structured educational programs for children with atopic dermatitis and their  
37 parents. *Allergologie.* 2010; 33: 267-70.
- 38 376. Kupfer J, Gieler U, Diepgen TL, Fartasch M, Lob-Corzilius T, Ring J, Scheeweg S, Scheidt R,  
39 Schnopp C, Szczepanski R, Staab D, Werfel T, Wittenmeier M, Wahn U, Schmid-Ott G. Structured  
40 education program improves the coping with atopic dermatitis in children and their parents-a  
41 multicenter, randomized controlled trial. *Journal of Psychosomatic Research.* 2010; 68: 353-58.
- 42 377. Schut C, Mahmutovic V, Gieler U, Kupfer J. Patient education programs for childhood atopic  
43 dermatitis: who is interested? *Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.* 2012; 10: 657-  
44 61.
- 45 378. Coenraads PJ, Span L, Jaspers JPC, Fidler V. Intensive patient education and treatment  
46 program for young adults with atopic dermatitis. *Hautarzt.* 2001; 52: 428-+.
- 47 379. Ehlers A, Strangier U, Gieler U. TREATMENT OF ATOPIC-DERMATITIS - A COMPARISON OF  
48 PSYCHOLOGICAL AND DERMATOLOGICAL APPROACHES TO RELAPSE PREVENTION. *Journal of  
49 Consulting and Clinical Psychology.* 1995; 63: 624-35.
- 50 380. Worm M, Forschner K, Lee HH, Roehr CC, Edenharter G, Niggemann B, Zuberbier T.  
51 Frequency of atopic dermatitis and relevance of food allergy in adults in Germany. *Acta Derm-  
52 Venereol.* 2006; 86: 119-22.

- 1 381. Werfel T, Breuer K. Role of food allergy in atopic dermatitis. Current opinion in allergy and  
2 clinical immunology. 2004; 4: 379-85.
- 3 382. Jin YY, Cao RM, Chen J, Kaku Y, Wu J, Cheng Y, Shimizu T, Takase M, Wu SM, Chen TX.  
4 Partially hydrolyzed cow's milk formula has a therapeutic effect on the infants with mild to moderate  
5 atopic dermatitis: a randomized, double-blind study. Pediatric Allergy and Immunology. 2011; 22:  
6 688-94.
- 7 383. Werfel T, Erdmann S, Henzgen M, Kleine-Tebbe J, Lepp U, Niggemann B, Raithel M, Reese I,  
8 Saloga J, Vieths S, Worm M, Zuberbier T. Vorgehen bei vermuteter Nahrungsmittelallergie bei  
9 atopischer Dermatitis. S1-Leitlinie. AWMF online: AWMF-Register-Nr. 061/010, 2011.
- 10 384. Bath-Hextall F, Delamere FM, Williams HC. Dietary exclusions for improving established  
11 atopic eczema in adults and children: systematic review. Allergy. 2009; 64: 258-64.
- 12 385. Reese I, Schäfer C, Werfel T, Worm M. Diätetik in der Allergologie. Deisenhofen: Dustri  
13 Verlag, 2013.
- 14 386. Werfel T, Ballmer-Weber B, Eigenmann PA, Niggemann B, Rance F, Turjanmaa K, Worm M.  
15 Eczematous reactions to food in atopic eczema: position paper of the EAACI and GA(2)LEN. Allergy.  
16 2007; 62: 723-28.
- 17 387. Sampson HA, van Wijk RG, Bindslev-Jensen C, Sicherer S, Teuber SS, Burks AW, Dubois AEJ,  
18 Beyer K, Eigenmann PA, Spergel JM, Werfel T, Chinchilli VM. Standardizing double-blind, placebo-  
19 controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European  
20 Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. J Allergy Clin Immunol.  
21 2012; 130: 1260-74.
- 22 388. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C,  
23 Cardona V, Dubois A, duToit G, Eigenmann P, Rivas MF, Halken S, Hickstein L, Host A, Knol E, Lack G,  
24 Marchisotto MJ, Niggemann B, Nwaru BI, Papadopoulos NG, Poulsen LK, Santos AF, Skypala I,  
25 Schoepfer A, Van Ree R, Venter C, Worm M, Vlieg-Boerstra B, Panesar S, de Silva D, Soares-Weiser K,  
26 Sheikh A, Ballmer-Weber BK, Nilsson C, de Jong NW, Akdis CA, Anaphylaxis EFA. EAACI Food Allergy  
27 and Anaphylaxis Guidelines: diagnosis and management of food allergy. Allergy. 2014; 69: 1008-25.
- 28 389. Takwale A, Tan E, Agarwal S, Barclay G, Ahmed I, Hotchkiss K, Thompson JR, Chapman T,  
29 Berth-Jones J. Efficacy and tolerability of borage oil in adults and children with atopic eczema:  
30 randomised, double blind, placebo controlled, parallel group trial. British Medical Journal. 2003; 327:  
31 1385-87.
- 32 390. Mayser P, Mayer K, Mahloudjian M, Benzing S, Kramer HJ, Schill WB, Seeger W, Grimminger  
33 F. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of n-3 versus n-6 fatty acid-based lipid  
34 infusion in atopic dermatitis. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. 2002; 26: 151-58.
- 35 391. Koch C, Dolle S, Metzger M, Rasche C, Jungclas H, Ruhl R, Renz H, Worm M. Docosahexaenoic  
36 acid (DHA) supplementation in atopic eczema: a randomized, double-blind, controlled trial. Br J  
37 Dermatol. 2008; 158: 786-92.
- 38 392. Don M, Melli P, Braidà F, Comici A, Barbi F, Spano C. Efficacy of essential fatty acids in the  
39 treatment of atopic dermatitis and correlations of their changes with clinical response. Ital J Pediatr.  
40 2003; 29: 427-32.
- 41 393. Borrek S, Hildebrandt A, Forster J. Borage seed-oil and atopic dermatitis. Klinische Padiatrie.  
42 1997; 209: 100-04.
- 43 394. Kiehl R, Ionescu G, Manuel P, Stern P, et al. Clinical, immune- and lipid modulating effects of  
44 unsaturated fatty acids in patients with atopic eczema. Z Hautkr. 1994; 69: 42-8.
- 45 395. Valsecchi R, Di Landro A, Pansera B, Reseghetti A. Gammalinolenic acid in the treatment of  
46 atopic dermatitis. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 1996; 7: 77-  
47 79.
- 48 396. Henz BM, Jablonska S, van de Kerkhof PCM, Stingl G, Blaszczyk M, Vandervalk PGM,  
49 Veenhuizen R, Muggli R, Raederstorff D. Double-blind, multicentre analysis of the efficacy of borage  
50 oil in patients with atopic eczema. Br J Dermatol. 1999; 140: 685-88.
- 51 397. Bahmer FA, Schafer J. Treatment of atopic dermatitis with borage seed oil (Glandol)--a time  
52 series analytic study. Kinderarztliche Praxis. 1992; 60: 199-202.

- 1 398. Landi G. Oral administration of borage oil in atopic dermatitis. *J Appl Cosmetology*. 1993; 11:  
2 115-20.
- 3 399. Andreassi M, Forleo P, DiLorio A, Masci S, Abate G, Amerio P. Efficacy of gamma-linolenic  
4 acid in the treatment of patients with atopic dermatitis. *Journal of International Medical Research*.  
5 1997; 25: 266-74.
- 6 400. Kawamura A, Ooyama K, Kojima K, Kachi H, Abe T, Amano K, Aoyama T. Dietary  
7 Supplementation of Gamma-Linolenic Acid Improves Skin Parameters in Subjects with Dry Skin and  
8 Mild Atopic Dermatitis. *Journal of Oleo Science*. 2011; 60: 597-607.
- 9 401. Buslau M, Thaci D. Atopic dermatitis: Borage oil for systemic therapy. *Zeitschrift für*  
10 *Dermatologie*. 1996; 182: 131-6.
- 11 402. Foster RH, Hardy G, Alany RG. Borage oil in the treatment of atopic dermatitis. *Nutrition*.  
12 2010; 26: 708-18.
- 13 403. Bamford JTM, Ray S, Musekiwa A, van Gool C, Humphreys R, Ernst E. Oral evening primrose  
14 oil and borage oil for eczema. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013; 4: CD004416.
- 15 404. Foolad N, Brezinski EA, Chase EP, Armstrong AW. Effect of Nutrient Supplementation on  
16 Atopic Dermatitis in Children A Systematic Review of Probiotics, Prebiotics, Formula, and Fatty Acids.  
17 *Jama Dermatology*. 2013; 149: 350-55.
- 18 405. Colloff MJ, Lever RS, McSharry C. A CONTROLLED TRIAL OF HOUSE DUST MITE ERADICATION  
19 USING NATAMYCIN IN HOMES OF PATIENTS WITH ATOPIC-DERMATITIS - EFFECT ON CLINICAL  
20 STATUS AND MITE POPULATIONS. *Br J Dermatol*. 1989; 121: 199-208.
- 21 406. Tan BB, Weald D, Strickland I, Friedmann PS. Double-blind controlled trial of effect of  
22 housedust-mite allergen avoidance on atopic dermatitis. *Lancet*. 1996; 347: 15-18.
- 23 407. Endo K, Fukuzumi T, Adachi J, Kojima M, Aoki T, Yoshida M, Morita K, Nari T, Tsujino M. Effect  
24 of vacuum cleaning of room floors and bed clothes of patients on house dust mites counts and  
25 clinical scores of atopic dermatitis. A double blind control trial. *Arerugi = [Allergy]*. 1997; 46: 1013-24.
- 26 408. Holm L, Ohman S, Bengtsson A, van Hage-Hamsten M, Scheynius A. Effectiveness of occlusive  
27 bedding in the treatment of atopic dermatitis - a placebo-controlled trial of 12 months' duration.  
28 *Allergy*. 2001; 56: 152-58.
- 29 409. Gutgesell C, Heise S, Seubert S, Seubert A, Domhof S, Brunner E, Neumann C. Double-blind  
30 placebo-controlled house dust mite control measures in adult patients with atopic dermatitis. *Br J*  
31 *Dermatol*. 2001; 145: 70-74.
- 32 410. Oosting AJ, de Bruin-Weller MS, Terreehorst I, Tempels-Pavlica Z, Aalberse RC, de Monchy  
33 JGR, van Wijk RG, Buijnzeel-Koomen C. Effect of mattress encasings on atopic dermatitis outcome  
34 measures in a double-blind, placebo-controlled study: The Dutch Mite Avoidance Study. *J Allergy Clin*  
35 *Immunol*. 2002; 110: 500-06.
- 36 411. Raap U, Werfel T, Jager B, Schmid-Ott G. Atopic dermatitis and psychological stress. *Hautarzt*.  
37 2003; 54: 925-+.
- 38 412. Melin L, Frederiksen T, Noren P, Swebilius BG. BEHAVIORAL TREATMENT OF SCRATCHING IN  
39 PATIENTS WITH ATOPIC-DERMATITIS. *Br J Dermatol*. 1986; 115: 467-74.
- 40 413. Noren P, Melin L. THE EFFECT OF COMBINED TOPICAL STEROIDS AND HABIT-REVERSAL  
41 TREATMENT IN PATIENTS WITH ATOPIC-DERMATITIS. *Br J Dermatol*. 1989; 121: 359-66.
- 42 414. Habib S, Morrissey S. Stress management for atopic dermatitis. *Behaviour Change*. 1999; 16:  
43 226-36.
- 44 415. Cole WC, Roth HL, Sachs LB. GROUP-PSYCHOTHERAPY AS AN AID IN THE MEDICAL-  
45 TREATMENT OF ECZEMA. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1988; 18: 286-91.
- 46 416. Greene DH. Dissertation abstracts international. B, The sciences and engineering. University  
47 Microfilms. 1997; 57.
- 48 417. Niebel G. Entwicklung verhaltensorientierter Gruppentrainingsprogramme für Atopische  
49 Dermatitis-Patienten – Eine experimentelle Studie. In: Niebel G: *Verhaltensmedizin der chronischen*  
50 *Hautkrankheit*. Bern: Hans Huber verlag, 1990b: 420-525.
- 51 418. Niebel G. Verhaltensmedizinisches Gruppentraining für Patienten mit Atopischer Dermatitis  
52 in Ergänzung zur dermatologischen Behandlung; Pilotstudie zur Erprobung von Selbsthilfestrategien.  
53 *Verhaltenmodifikation und Verhaltensmedizin* 1990a: 24-44.

- 1 419. Schubert HJ. Evaluation of effects of psychosocial interventions in the treatment of atopic  
2 eczema. *Psychosoziale Faktoren bei Hauterkrankungen*. Göttingen: Vandenhoeck & Ruprecht, 1989:  
3 158-215.
- 4 420. Broberg A, Kalimo K, Lindblad B, Swanbeck G. PARENTAL EDUCATION IN THE TREATMENT OF  
5 CHILDHOOD ATOPIC ECZEMA. *Acta Derm-Venereol*. 1990; 70: 495-99.
- 6 421. Gradwell C, Thomas KS, English JSC, Williams HC. A randomized controlled trial of nurse  
7 follow-up clinics: do they help patients and do they free up consultants' time? *Br J Dermatol*. 2002;  
8 147: 513-17.
- 9 422. Kardorff B, Schnelle-Parker G, Kardorff M, Wahlen M, d'Orville IH, Dorittke P. Successful  
10 reduction of the SCORAD score by a short-time teaching method using a simplified skin model in  
11 children with atopic eczema in a 6-week comparison. *Journal der Deutschen Dermatologischen*  
12 *Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*. 2003; 1: 451-6.
- 13 423. Yaghmaie P, Koudelka CW, Simpson EL. Mental health comorbidity in patients with atopic  
14 dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131: 428-33.
- 15 424. Niedner R. *Hautkrankheiten*. In: Kaiser H, Kley HK: *Cortisontherapie Corticoide in Klinik und*  
16 *Praxis*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1997: 478-97.
- 17 425. Griffiths CEM, Van Leent EJM, Gilbert M, Traulsen J, Cipamfylline Study G. Randomized  
18 comparison of the type 4 phosphodiesterase inhibitor cipamfylline cream, cream vehicle and  
19 hydrocortisone 17-butyrate cream for the treatment of atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2002; 147:  
20 299-307.
- 21 426. Schempp CM, Windeck T, Hezel S, Simon JC. Topical treatment of atopic dermatitis with St.  
22 John's wort cream – a randomized, placebo controlled, double blind half-side comparison.  
23 *Phytomedicine*. 2003; 10, Supplement 4: 31-37.
- 24 427. Stern T, Bayerl C. Schwarzkümmelöl-Salbe, eine neue Möglichkeit der topischen Behandlung  
25 des atopischen Ekzems? *Akt Dermatol*. 2002; 28: 74-79.
- 26 428. Thumm EJ, Stoss M, Bayerl C, Schurholz T. Randomized trial to study efficacy of a 20% and  
27 10% Hippophae rhamnoides containing creme used by patients with mild to intermediate atopic  
28 dermatitis. *Akt Dermatol*. 2000; 26: 285-90.
- 29 429. Paul C, Lahfa M, Bachelez H, Chevret S, Dubertret L. A randomized controlled evaluator-  
30 blinded trial of intravenous immunoglobulin in adults with severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol*.  
31 2002; 147: 518-22.
- 32 430. Oldhoff JM, Darsow U, Werfel T, Katzer K, Wulf A, Laifaoui J, Hijnen DJ, Plotz S, Knol EF, Kapp  
33 A, Bruijnzeel-Koomen C, Ring J, de Bruin-Weller MS. Anti-IL-5 recombinant humanized monoclonal  
34 antibody (Mepolizumab) for the treatment of atopic dermatitis. *Allergy*. 2005; 60: 693-96.
- 35 431. Capella GL, Frigerio E, Altomare G. A randomized trial of leukotriene receptor antagonist  
36 montelukast in moderate-to-severe atopic dermatitis of adults. *Eur J Dermatol*. 2001; 11: 209-13.
- 37 432. Eustachio N, Alessandro P, Margherita F, Antonio F, Tursi A. Efficacy and tolerability of  
38 montelukast as a therapeutic agent for severe atopic dermatitis in adults. *Acta Derm-Venereol*. 2002;  
39 82: 297-98.
- 40 433. Yanase DJ, David-Bajar K. The leukotriene antagonist montelukast as a therapeutic agent for  
41 atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001; 44: 89-93.
- 42 434. Pei AYS, Chan HHL, Leung TF. Montelukast in the treatment of children with moderate-to-  
43 severe atopic dermatitis: A pilot study. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2001; 12: 154-58.
- 44 435. Veien NK, Busch-Sorensen M, Stausbol-Gron B. Montelukast treatment of moderate to  
45 severe atopic dermatitis in adults: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of*  
46 *the American Academy of Dermatology*. 2005; 53: 147-49.
- 47 436. Noh GW, Lee KY. Successful interferon alpha therapy in atopic dermatitis of Besnier's prurigo  
48 pattern with normal serum IgE and blood eosinophil fraction: Randomized case-controlled study.  
49 *Cytokine*. 2001; 13: 124-28.
- 50 437. Sidbury R, Sullivan AF, Thadhani RI, Camargo CA. Randomized controlled trial of vitamin D  
51 supplementation for winter-related atopic dermatitis in Boston: a pilot study. *Br J Dermatol*. 2008;  
52 159: 245-47.

- 1 438. Baiz N, Dargent-Molina P, Wark JD, Souberbielle JC, Annesi-Maesano I, Eden Mother-Child  
2 Cohort Study G. Cord serum 25-hydroxyvitamin D and risk of early childhood transient wheezing and  
3 atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133: 147-53.
- 4 439. Heimbeck I, Wjst M, Apfelbacher CJ. Low vitamin D serum level is inversely associated with  
5 eczema in children and adolescents in Germany. *Allergy*. 2013; 68: 906-10.
- 6 440. Thyssen JP, Thuesen B, Huth C, Standl M, Carson CG, Heinrich J, Kramer U, Kratzsch J, Berg  
7 ND, Menne T, Johansen JD, Carlsen BC, Schwab S, Thorand B, Munk M, Wallaschofski H, Heickendorff  
8 L, Meldgaard M, Szecsi PB, Stender S, Bonnelykke K, Weidinger S, Bisgaard H, Linneberg A. Skin  
9 barrier abnormality caused by filaggrin (FLG) mutations is associated with increased serum 25-  
10 hydroxyvitamin D concentrations. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 130: 1204-07.
- 11 441. Hata TR, Audish D, Kotol P, Coda A, Kabigting F, Miller J, Alexandrescu D, Boguniewicz M,  
12 Taylor P, Aertker L, Kesler K, Hanifin JM, Leung DYM, Gallo RL. A randomized controlled double- blind  
13 investigation of the effects of vitamin D dietary supplementation in subjects with atopic dermatitis.  
14 *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2014; 28: 781-89.
- 15 442. Tsourelis-Nikita E, Hercogova J, Lotti T, Menchini G. Evaluation of dietary intake of vitamin E in  
16 the treatment of atopic dermatitis: a study of the clinical course and evaluation of the  
17 immunoglobulin E serum levels. *International Journal of Dermatology*. 2002; 41: 146-50.
- 18 443. Javanbakht MH, Keshavarz SA, Djalali M, Siassi F, Eshraghian MR, Firooz A, Seirafi H, Ehsani  
19 AH, Chamari M, Mirshafiey A. Randomized controlled trial using vitamins E and D supplementation in  
20 atopic dermatitis. *Journal of Dermatological Treatment*. 2011; 22: 144-50.
- 21 444. Schafer T. Complementary alternative medicine (CAM) and atopic eczema. *Allergologie*.  
22 2010; 33: 180-89.
- 23 445. Pfab F, Kirchner MT, Huss-Marp J, Schuster T, Schalock PC, Fuqin J, Athanasiadis GI, Behrendt  
24 H, Ring J, Darsow U, Napadow V. Acupuncture compared with oral antihistamine for type I  
25 hypersensitivity itch and skin response in adults with atopic dermatitis - a patient- and examiner-  
26 blinded, randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Allergy*. 2012; 67: 566-73.
- 27 446. Pfab F, Athanasiadis GI, Huss-Marp J, Fuqin J, Heuser B, Cifuentes L, Brockow K, Schober W,  
28 Konstantinow A, Irnich D, Behrendt H, Ring J, Ollert M. Effect of Acupuncture on Allergen-Induced  
29 Basophil Activation in Patients with Atopic Eczema: A Pilot Trial. *Journal of Alternative and*  
30 *Complementary Medicine*. 2011; 17: 309-14.
- 31 447. Lee KC, Keyes A, Hensley JR, Gordon JR, Kwasny MJ, West DP, Lio PA. Effectiveness of  
32 acupressure on pruritus and lichenification associated with atopic dermatitis: a pilot trial.  
33 *Acupuncture in Medicine*. 2012; 30: 8-11.
- 34 448. Pittler MH, Armstrong NC, Cox A, Collier PM, Hart A, Ernst E. Randomized, double-blind,  
35 placebo-controlled trial of autologous blood therapy for atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2003; 148:  
36 307-13.
- 37 449. Vickers A. Evaluation of specific and non-specific effects in homeopathy: feasibility study for a  
38 randomised trial. *British Homoeopathic journal*. 2000; 89, Supplement 1: S48-S49.
- 39 450. Siebenwirth J, Ludtke R, Remy W, Rakoski J, Borelli S, Ring J. Effectiveness of a Classical  
40 Homeopathic Treatment in Atopic Eczema. A Randomised Placebo-Controlled Double-Blind Clinical  
41 Trial. *Forschende Komplementarmedizin*. 2009; 16: 315-23.
- 42 451. Witt CM, Ludtke R, Mengler N, Willich SN. How healthy are chronically ill patients after eight  
43 years of homeopathic treatment? - Results from a long term observational study. *Bmc Public Health*.  
44 2008; 8.
- 45 452. Witt CM, Brinkhaus B, Pach D, Reinhold T, Wruck K, Roll S, Jackel T, Staab D, Wegscheider K,  
46 Willich SN. Homeopathic versus Conventional Therapy for Atopic Eczema in Children: Medical and  
47 Economic Results. *Dermatology*. 2009; 219: 329-40.
- 48 453. Roll S, Reinhold T, Pach D, Brinkhaus B, Icke K, Staab D, Jackel T, Wegscheider K, Willich SN,  
49 Witt CM. Comparative Effectiveness of Homeopathic vs. Conventional Therapy in Usual Care of  
50 Atopic Eczema in Children: Long-Term Medical and Economic Outcomes. *Plos One*. 2013; 8.
- 51 454. Schoni MH, Nikolaizik WH, SchoniAffolter F. Efficacy trial of bioresonance in children with  
52 atopic dermatitis. *Int Arch Allergy Immunol*. 1997; 112: 238-46.

- 1 455. Fung AYP, Look PCN, Chong LY, But PPH, Wong E. A controlled trial of traditional Chinese  
2 herbal medicine in Chinese patients with recalcitrant atopic dermatitis. International Journal of  
3 Dermatology. 1999; 38: 387-92.
- 4 456. Henderson CA, Morris A, Wilson A, Ilchyshyn A. An open study comparing the efficacy of two  
5 different Chinese herbal therapy formulations in atopic eczema and their effects on circulating  
6 activated T-lymphocytes. Journal of Dermatological Treatment. 2000; 11: 91-96.
- 7 457. Zhang W, Leonard T, Bath-Hextall F, Chambers CA, Lee C, Humphreys R, Williams HC. Chinese  
8 herbal medicine for atopic eczema. The Cochrane database of systematic reviews. 2005: CD002291.
- 9 458. Hon KLE, Leung TF, Ng PC, Lam MCA, Kam WYC, Wong KY, Lee KCK, Sung YT, Cheng KF, Fok  
10 TF, Fung KP, Leung PC. Efficacy and tolerability of a Chinese herbal medicine concoction for  
11 treatment of atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Br J Dermatol.  
12 2007; 157: 357-63.
- 13 459. Cheng HM, Chiang LC, Jan YM, Chen GW, Li TC. The Efficacy and Safety of a Chinese Herbal  
14 Product (Xiao-Feng-San) for the Treatment of Refractory Atopic Dermatitis: A Randomized, Double-  
15 Blind, Placebo-Controlled Trial. Int Arch Allergy Immunol. 2011; 155: 141-48.
- 16 460. Hon KL, Lo W, Cheng WKF, Leung TF, Chow CM, Lau CBS, Fok TF, Ng PC, Leung PC. Prospective  
17 self-controlled trial of the efficacy and tolerability of a herbal syrup for young children with eczema.  
18 Journal of Dermatological Treatment. 2012; 23: 116-21.
- 19 461. Werfel T, Aberer W, Augustin M, Biedermann T, Fölster-Holst R, Friedrichs F, Gieler U,  
20 Heratizadeh A, Kapp A, Przybilla B, Rietschel E, Schlaeger M, Schmid-Grendelmeier P, Sitter H, Staab  
21 D, Szczepanski R, Vieluf D, Voigtmann I, Worm M. Leitlinie Neurodermitis. AWMF online: AWMF  
22 Leitlinienregister Nr. 013/027, 2008: S2.
- 23 In diese aktualisierte Fassung der Leitlinie wurden Teile der Version aus dem Jahr 2008 [461]  
24 übernommen. Neuere Passagen zu Umfang, Konzept, Fallzahlen und Ergebnissen publizierter  
25 klinischer Studien wurden teilweise aus verschriftlichten Vortragspräsentationen übernommen.  
26 (Werfel, Tagungshandbücher Derma Update 2009-2014).
- 27

**Versions-Nummer: 3.1**

**Erstveröffentlichung: 07/2002**

**Überarbeitung von: 03/2015**

**Nächste Überprüfung geplant: 03/2020**

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

**Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online**