

# Therapie der Neurodermitis

## Therapy of atopic eczema

### Abstract

#### Objectives

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

#### Methods

This health technology assessment (HTA) evaluates systemically randomized controlled studies (RCT) on the therapy of atopic dermatitis which were published between 1999 and 2004. Further it includes some important clinical studies which have been published after 2004 and other updates the English HTA report by Hoare et al. [1].

#### Results

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

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

Thomas Werfel<sup>1</sup>

Christa Claes<sup>2</sup>

Werner Kulp<sup>2</sup>

Wolfgang Greiner<sup>3</sup>

Johann-Matthias von  
der Schulenburg<sup>2</sup>

1 Klinik und Poliklinik der  
Dermatologie und  
Venerologie der Medizinische  
Hochschule Hannover,  
Deutschland

2 Forschungsstelle für  
Gesundheitsökonomie und  
Gesundheitssystemforschung,  
Gottfried Wilhelm Leibniz  
Universität, Hannover,  
Deutschland

3 Gesundheitsökonomie und  
Gesundheitsmanagement  
(AG5), Universität Bielefeld,  
Fakultät Gesundheitswissen-  
schaften, Bielefeld,  
Deutschland

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

Phototherapy is a further possibility of intervention in atopic dermatitis in adolescent or adult patients. The available evidence points to the fact that UVB radiation (both small and broad spectrum), UVA-1 radiation and balneo-phototherapy are efficient therapeutical options for atopic dermatitis. The systemic treatment with the immunosuppressive substance cyclosporine A is efficient in the treatment of severe atopic dermatitis. Cyclosporine A is approved for the treatment of adult patients with this skin disease. The immunosuppressive substance azathioprine showed a high clinical efficacy in two controlled studies for severe atopic dermatitis in adults. There are still controversial results for the application of antagonists to leucotriens in the treatment of atopic dermatitis: in some open studies a therapeutical efficacy was described which was, however, not reproducible in a newer controlled study. The phosphodiesterase-4-inhibitor cipamphyllin was efficient in the treatment of atopic dermatitis in a controlled study but weaker than a topical class II (i. e. moderate strength) corticosteroid. The HTA assessment further describes so-called complementary therapeutical approaches which have either not properly been studied in controlled clinical trials or which have been shown to be of no value for the treatment of atopic dermatitis.

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

## Discussion

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

## Conclusions

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

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

## Zusammenfassung

### Fragestellung und Methodik

Der HTA-Bericht fasst kontrollierte klinische Studien von 1999 bis 2004 sowie den HTA-Bericht von Hoare et al. [1] des National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE-HTA) zur Therapie der Neurodermitis systematisch zusammen. Die zwischen 1999 und Juni 2004 neu erschienene Literatur wird hinsichtlich der medizinischen Effektivität und der Kosteneffektivität mit Relevanz für Deutschland systematisch bewertet. Studien zwischen 2004 und 2006 werden ergänzend dargestellt.

### Ergebnisse

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

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

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

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

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

Für den Leukotrienantagonisten gibt es widersprüchliche Studienergebnisse, der Phosphodiesterase-4-Inhibitor Cipamphyllin zeigte sich über Placebo wirksam, war jedoch einem topischen Steroid der Wirkstoffklasse 2 unterlegen. Der HTA-Bericht erwähnt weiterhin komplementäre Therapieansätze, wie chinesische Kräuter, Massagetherapie, Bioresonanztherapie/Biofeedback oder Homöopathie, die allerdings für die Praxis entweder mangels Wirksamkeitsnachweis oder mangels allgemeiner Verfügbarkeit nicht empfohlen werden können.

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

## Diskussion

Es gibt vielfältige Ansätze im Management der Neurodermitis, deren Spektrum sich in den letzten Jahren vergrößert hat. Allerdings besteht noch weiterer Entwicklungsbedarf. Auch ist hervorzuheben, dass Thera-

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

## Schlussfolgerungen

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

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

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

**Schlüsselwörter:** Neurodermitis, atopisches Ekzem

# Executive Summary

## 1. Background

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

In Germany the therapy of the AD is performed in an outpatient setting. In the comparison to the UK, where the last HTA report has been written [1] a higher number of specialists (dermatologists, specially educated pediatricians, allergologists, who can perform a differentiated diagnosis and therapy) are available in Germany. In outpatient clinics and day care clinics complex therapeutical interventions can be performed. Reasons for hospitalisations are severe flares of the AD or severe complications (eczema herpeticum, bacterial superinfections of the skin) or the evaluation of provocation factors (e.g. by provocation tests).

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

## 2. Objective

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

## 3. Medical assessment

### 3.1 Methods

The medical evaluation focuses on randomised controlled clinical studies. Only prospective studies were considered in the evaluation. This report is a continuation of the HTA report from Hoare et al. [1]. Therefore this report – like the HTA report by Hoare et al. [1] – does not discuss the whole clinical reality in the field of atopic dermatitis, which is not only based on controlled clinical studies but also on experienced knowledge which has not been evaluated by controlled clinical studies and will probably not be ensured by such studies in the near future.

The electronic database research on which this previous report based is shown in detail in the attachment. Additionally searches for 2004 and 2005 and for the years 2005 and 2006 have been performed in the database

Medline with the keywords “clinical study” and “investigations in the human beings”.

### 3.2 Results

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

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

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

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

Topical tar which has been used in the past contains an anti-inflammatory mixture of substances. In the timeframe starting at 1999 no controlled study has been published

on this group of substances which may be taken as an indirect indicator that tar is now of less clinical relevance. The importance of a so-called basic therapy with emollients which have to be adapted to the current status of skin is generally accepted in clinical practice. Controlled studies show the efficacy of "basic therapy" - although the level of evidence is quite low for this approach.

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

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

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

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

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

Approaches reducing house dust mite in the surroundings of patients with atopic dermatitis can have an effect on the skin condition so that at least in mite sensitized patients this approach appears to be reasonable. The specific immunotherapy with house dust mite showed clinical efficacy in a controlled study and in some open studies. Specific immunotherapy is still not formally approved for the treatment of atopic dermatitis but can be taken as a very interesting approach for the therapy of this disease in the future. The treatment of atopic dermatitis with special clothes (particularly with clothes containing antibacterial substances) is a new and interesting approach - although available clinical studies have not been performed as randomized controlled studies.

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

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

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

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

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

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

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

### 3.3 Discussion

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

## 4. Economic assessment

### 4.1 Methods

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

### 4.2 Results

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

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

In the cost minimizing analysis the authors Green et al. [2] analyzed different application frequencies of topic corticosteroids. The clinical studies did not show clear effectiveness differences of application one time daily versus two times daily. Apart from the drug prices the therapy costs of the corticosteroids depend on the product and its quality, the application frequency and quantity for each application. Whether expenditures for health could be saved, is questionable. The standard package sizes lead to the fact that many prescriptions are not used completely or spoiled, since the minimum durability time runs off. The choice of the most cost effective treatment option of topic corticosteroids depends less on application frequency, but rather on the drug price and more used or unused quantity of the standard packages, so even smallest improvements justify a more frequent application.

The authors Abramovits et al. [3] analysed tacrolimus and pimecrolimus in direct comparison. The statement that the monotherapy tacrolimus is more cost effective than the monotherapy pimecrolimus is not clearly trace-

able due to different weaknesses of the health economic evaluation

The authors Ellis et al. [4] analyzed the cost effectiveness of monotherapy tacrolimus versus high potency topical corticosteroids (HPTC). Also this health economic evaluation shows different weaknesses. According to the authors Ellis et al. [4] the cost effectiveness was 9.08 USD per symptom-free day for the two weeks HPTC therapy, 6.80 USD for the four weeks HPTC therapy and 6.97 USD for tacrolimus. Also this result is only limited reliable. The authors Garside et al. [5] provided a cost-utility analysis for pimecrolimus and tacrolimus compared with topic corticosteroids in different hypothetical adult and paediatric cohorts. Mostly only the corticosteroids gained QALY (Quality adjusted life year). Thus pimecrolimus gained incremental cost-effectiveness below 30,000 GBP per QALY only in mild to moderate atopic dermatitis in comparison to emollients. The incremental cost effectiveness of tacrolimus was below 30,000 GBP in children (adults) with moderate or severe atopic dermatitis at the whole body (in the face). The reliability of these results is strongly limited, because the models do not illustrate the chronic nature of atopic dermatitis sufficiently.

The authors Salo et al. [6] compared the cost effectiveness of the treatment severe insufficiently treated atopic dermatitis in adults with intermittent therapy ciclosporin versus UVA/UVB photo therapy. The authors concluded from their results showed comparable cost effectiveness from view of health care payer and from view of societal ciclosporine was more cost-effective. These results are mostly irrelevant for insufficiently treated patients, since only few alternatives are available for them.

## 5. Conclusions

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

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

## Kurzfassung

### 1. Einleitung

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

Die Therapie der Neurodermitis erfolgt in Deutschland in der Regel ambulant. Im Vergleich zu Großbritannien, wo der HTA-Bericht von Hoare et al. [1] verfasst wurde, steht in Deutschland eine größere Zahl von Spezialisten (Dermatologen, besonders geschulte Kinderärzte, Ärzte mit dem Zusatztitel Allergologie) zur Verfügung, die eine differenzierte Diagnostik und Therapie durchführen können. In ambulanten Behandlungseinrichtungen und Tageskliniken/teilstationärer Betreuung werden insbesondere Kombinationsbehandlungen bzw. ambulante Rehabilitationsmaßnahmen durchgeführt. Stationäre Aufenthalte dienen der Interventionstherapie bei schweren Schüben der Neurodermitis oder der Therapie von schweren Komplikationen (Eczema herpeticatum, schwere bakterielle Superinfektionen der Haut) oder im Einzelfall der Abklärung von Provokationsfaktoren (z. B. orale Provokationstestungen in Notfallbereitschaft). Die stationäre Rehabilitation hat ihren festen Platz im Management der schweren, chronischen Neurodermitis.

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

### 2. Fragestellung

Der HTA-Bericht fasst kontrollierte klinische Studien aus den Jahren 1999 bis 2004 und sowie einen publizierten NICE-HTA von Hoare et al. [1] zur Therapie der Neurodermitis systematisch zusammen. Kontrollierte, klinische Studien, die nach Abschluss der systematischen Literatursuche 2004 publiziert wurden, wurden möglichst ebenfalls berücksichtigt. Ziel ist es, anhand der aktuellen Literatur zu kontrollierten Studien die medizinische Effektivität sowie Kosteneffektivität mit Relevanz für Deutschland zu bewerten.

## 3. Medizinische Bewertung

### 3.1 Methodik

Die Autoren beschränkten sich in medizinischen Teil des HTA-Berichts auf randomisierte, kontrollierte klinische Studien, bei denen ein Therapieverfahren mit mindestens einem anderen beim Menschen verglichen werden musste. Weiterhin wurden ausschließlich prospektive Studien in die Auswertung aufgenommen. Im hier vorliegenden Bericht, der auf den HTA-Bericht von Hoare et al. [1] aufbaut, wurden nur ausnahmsweise und unter ausdrücklicher Kenntlichmachung auch Literaturstellen aufgenommen, die in Anlehnung an kontrollierte Studien weitergehende Aspekte (wie etwa Nebenwirkungen von therapeutischen Verfahren) gezielt untersuchten. Dieser Bericht bildet somit – wie auch der NICE-HTA von Hoare et al. [1] – nicht die gesamte klinische Realität zum Thema Neurodermitis ab, die nicht nur auf Erkenntnissen kontrollierter Studien, sondern auch auf Erfahrungswissen beruht, das aus historischen Gründen nicht durch kontrollierte klinische Studien abgesichert wurde und – nicht zuletzt aus Kostengründen – wahrscheinlich auch in absehbarer Zukunft nicht durch derartige Studien abgesichert werden wird.

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

### 3.2 Ergebnisse

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

In neueren Studien konnte in Bezug auf die topische Steroidanwendung kein Unterschied im Therapieeffekt bei einmaliger versus einer häufigeren täglichen Anwendung gezeigt werden. Darüber hinaus existiert eine kontrollierte Studie, die darauf hinweist, dass eine Intervalltherapie mit stärkeren topischen Steroiden über einen begrenzten mehrwöchigen Zeitraum das Risiko eines

Rezidivs bei Neurodermitis senken kann. Studien zur Wirkung und zu Nebenwirkungen bei Anwendung dieses Verfahrens über einen längeren Zeitraum stehen allerdings aus.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Die Phototherapie stellt eine mögliche Interventionsbehandlung der Neurodermitis dar, allerdings sollte dieses Therapieverfahren in der Regel nicht bei Kindern durchgeführt werden. Aufgrund der vorhandenen Evidenzen

kann geschlossen werden, dass UVB-Bestrahlung (sowohl Schmal- als auch Breitband), UVA1-Bestrahlung und auch eine Balneophototherapie wirksame Therapieoptionen bei der Neurodermitis sein können.

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

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

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

### 3.3 Diskussion

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

Aus medizinischer Sicht ist es zu begrüßen, dass sich das Spektrum der therapeutischen Verfahren für die chronische bzw. chronisch rezidivierende Hautkrankheit Neuro-

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

## 4. Ökonomische Bewertung

### 4.1 Methodik

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

### 4.2 Ergebnisse

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

In der Kosten-Minimierungs-Analyse untersuchten die Autoren Green et al. [2] unterschiedliche Applikationsfre-

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

Die Autoren Abramovits et al. [3] analysierten Tacrolimus und Pimecrolimus im direkten Vergleich. Aufgrund der vielen Schwächen der gesundheitsökonomischen Evaluation ist die Aussage, dass die Monotherapie mit Tacrolimus kosteneffektiver ist als die Monotherapie mit Pimecrolimus nicht eindeutig schlüssig nachvollziehbar.

Die Autoren Ellis et al. [4] analysierten die Kosteneffektivitäten der Monotherapien Tacrolimus versus stark wirkende topische Kortikosteroide (HPTC, high-potency topical corticosteroids). Auch diese gesundheitsökonomische Evaluation zeigt diverse Schwächen. Gemäß den Autoren Ellis et al. [4] ergibt sich eine Kosteneffektivität in Höhe von 9,08 USD je symptomfreier Tag für die zwei Wochen HPTC-Therapie, 6,80 USD für die vier Wochen HPTC-Therapie und 6,97 USD für Tacrolimus. Auch dieses Ergebnis ist nur bedingt verlässlich.

Die Autoren Garside et al. [5] erstellten Kosten-Nutzwert-Analysen für Pimecrolimus und Tacrolimus im Vergleich zu topischen Kortikosteroiden mit verschiedenen hypothetischen Erwachsenen- und Kinderkohorten. Häufig erreichten nur die Kortikosteroide einen Zugewinn an QALY (Quality adjusted life year). So erreicht Pimecrolimus nur bei leichter bis mittelschwerer Neurodermitis im Vergleich zu Basistherapeutika eine inkrementelle Kosteneffektivität unter 30.000 GBP. Tacrolimus erreicht eine inkrementelle Kosteneffektivität unter 30.000 GBP bei Kindern (Erwachsenen) mit mittlerer bis schwerer Neurodermitis am ganzen Körper (im Gesicht) leiden. Die Zuverlässigkeit dieser Ergebnisse ist stark eingeschränkt, da die verwendeten Modelle den chronischen Verlauf der Neurodermitis nicht hinreichend korrekt abbilden.

Die Autoren Salo et al. [6] verglichen die Kosteneffektivität der Behandlung schwerer atopischer, austherapierter Dermatitis bei erwachsenen Patienten mit intermittierender Therapie Ciclosporin versus UVA/UVB-Phototherapie. Die Autoren folgerten aus ihren Ergebnissen, dass die Therapie schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen mit Ciclosporin im Vergleich der UVA/UVB-Therapie eine vergleichbare Kosteneffektivität aus Sicht der Kostenträger aufweist, aus Sicht der Gesamtkosten jedoch kosteneffektiver war. Zu beachten ist, dass diese Ergebnisse für die Entscheidungssituation austherapierter Patienten

nahezu irrelevant sind, da ihnen nicht mehr viele Alternativen zur Verfügung stehen.

### 4.3 Schlussfolgerungen

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

## 5. Zusammenfassende Diskussion aller Ergebnisse

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

Die Komplexität des Managements der Neurodermitis bringt es mit sich, dass entsprechend komplexe Interventionen sinnvoll scheinen. Hier hat sich insbesondere die

strukturierte Patientenschulung im interdisziplinären Setting als neuer erfolgreicher Ansatz herausgestellt.

## 6. Schlussfolgerung

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

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

## Literatur

1. Hoare C, Li W, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess.* 2000;4(37):1-191.
2. Green C, Colquitt JL, Kirby J, Davidson P, Payne E. Clinical and cost-effectiveness of once-daily versus more frequent use of same potency topical corticosteroids for atopic eczema: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2004;8:1-134.
3. Abramovits W, Boguniewicz M, Prendergast MM, Tokar M, Tong KB. Comparisons of efficacy and cost-effectiveness of topical immunomodulators in the management of atopic dermatitis. *J Drug Assess.* 2003;6(1):13-26.
4. Ellis CN, Drake LA, Prendergast MM, Abramovits W, Tong KB, et al. Cost-effectiveness analysis of tacrolimus ointment versus high-potency topical corticosteroids in adults with moderate to severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48(4):553-63.
5. Garside, R, Stein, K, Gastelnuovo, E, Pitt, M, Ashcroft, D, Dimmock, P, Payne, L. The effectiveness and cost-effectiveness of Pimecrolimus and Tacrolimus for Atopic Eczema. 26-1-2004.
6. Salo H, Pekurinen M, Granlund H, Nuutinen M, Erkkö P, Reitamo S. An economic evaluation of intermittent cyclosporin A therapy versus UVAB phototherapy in the treatment of patients with severe atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 2004;84(2):138-41.

### Korrespondenzadresse:

Dipl.-Ök. Christa Claes  
Forschungsstelle für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung, Gottfried Wilhelm Leibniz Universität, Königsworther Platz 1, 30167 Hannover, +49 (0) 511 762 5167  
cc@ivbl.uni-hannover.de

### Bitte zitieren als

Werfel T, Claes C, Kulp W, Greiner W, von der Schulenburg JM. Therapie der Neurodermitis. *GMS Health Technol Assess.* 2006;2:Doc19.

### Artikel online frei zugänglich unter

<http://www.egms.de/en/journals/hta/2006-2/hta000032.shtml>

Veröffentlicht: 06.10.2006

### Der vollständige HTA-Bericht in deutscher Sprache steht zum

kostenlosen Download zur Verfügung unter:

[http://portal.dimdi.de/de/hta/hta\\_berichte/hta142\\_bericht\\_de.pdf](http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta142_bericht_de.pdf)

### Copyright

©2006 Werfel et al. Dieser Artikel ist ein Open Access-Artikel und steht unter den Creative Commons Lizenzbedingungen (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.de>). Er darf vervielfältigt, verbreitet und öffentlich zugänglich gemacht werden, vorausgesetzt dass Autor und Quelle genannt werden.