

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: D-328 Dupilumab

Stand: September 2017

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien der Verfo

Dupilumab Zur Behandlung der atopischen Dermatitis

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Satz 2 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Topisch:
Glukokortikosteroide der Klassen 2 bis 4

Pimecrolimus (moderates atopisches Ekzem)
Tacrolimus (moderate und schwere atopisches Ekzeme)

Systemisch:
Ciclosporin A (schwere atopische Dermatitis)
systemische Glukokortikoide (für schwere Ekzeme)
Antihistaminika

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

-NB-UVB
-UVA (die UVA1 ist hiervon ausgenommen, da ausgeschlossen)

Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

– *Therapiehinweise zu Tacrolimus (Beschluss vom 04.09.2003) und Pimecrolimus (Beschluss vom 04.09.2003)*

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

⇒ *siehe systematische Literaturrecherche*

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet
Zu prüfendes Arzneimittel:	
Dupilumab	Dupilumab wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.
Hinweis	<i>Aufgrund der großen Menge an Wirkstoffen im Anwendungsgebiet werden hier einzelne Arzneimittel exemplarisch aufgeführt</i>
TOPISCHE THERAPIEN	
Glukokortikoide Klasse 2:	
z.B. Hydrocortison-17- butyrat D07AB02 Laticort® Creme 0,1 % Laticort® Salbe 0,1 %	Zur Behandlung entzündlicher Hautkrankheiten, bei denen mittelstark wirksame, topisch anzuwendende Glucocorticoide angezeigt sind Creme: insbesondere bei akuten und subakuten Formen, in intertriginösen Arealen und beim fettigen Hauttyp. Salbe: insbesondere bei subakuten bis chronischen Formen.
z.B. Clobetasonbutyrat 0,5 mg D07AB01 Emovate® Crème	-Leichte Formen von Ekzemen, seborrhoischer Dermatitis und andere leichte Hauterkrankungen, die auf eine lokale Corticoidbehandlung ansprechen. – Weiterbehandlung von hartnackigen Hauterkrankungen, die mit einem starker wirkenden Corticoid anbehandelt worden sind. – bei Säuglingen und Kleinkindern zur lokalen Corticoidbehandlung, z. B. Windeleczem oder endogenem Ekzem. Aus FI 4.4.: Bei Kindern unter 12 Jahren sollte eine kontinuierliche Langzeitbehandlung mit topischen Corticoiden möglichst vermieden werden

Glukokortikoide Klasse 3:

<p>z.B. Prednicarbat D07AC18 Prednicarbat acis® Creme, 2,5mg/g Prednicarbat acis® Fettsalbe, 2,5mg/g Salbe Prednicarbat acis® Salbe, 2,5mg/g Creme</p>	<p>Entzündliche Hauterkrankungen, bei denen eine äußerliche Behandlung mit mittelstark wirksamen Glucocorticoiden angezeigt ist, wie z. B. mäßig stark ausgeprägtes Ekzem. Aus FI 4.4: Bei Säuglingen darf Prednicarbat acis nur bei zwingender Indikation angewendet werden, da die Gefahr systemischer Effekte durch Glucocorticoidresorption (z. B. Wachstumsverzögerung) erhöht ist. Ist eine Behandlung mit Prednicarbat acis unvermeidlich, so muss die Anwendung auf die für den Behandlungserfolg unbedingt notwendige Menge begrenzt werden.</p>
<p>z.B. Methylprednisolon aceponat D07AC 14 Advantan® 0,1 % Creme</p>	<p>Zur Behandlung des endogenen Ekzems (atopische Dermatitis, Neurodermitis), Kontaktekzems, degenerativen Ekzems und des nummulären Ekzems. Aus FI 4.2.: Advantan® 0,1 % Creme wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern unter 3 Jahren aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit. Es gibt keine Erfahrungen bei Kindern unter 3 Jahren.</p>
<p>z.B. Amcinonid D07AC11 z.B. Amciderm® Fettsalbe, Salbe, Creme, Lotion und Emulsion zur Anwendung auf der Haut</p>	<p>Fettsalbe und Salbe: Hauterkrankungen, die auf stark wirksame Kortikoide ansprechen wie z.B. toxische Ekzeme, allergische Kontaktekzeme, atopisches Ekzem (Neurodermitis), Psoriasis vulgaris, Lichen ruber. Creme und Lotion: Hauterkrankungen, die auf stark wirksame Kortikoide ansprechen wie z.B. toxische Ekzeme, allergische Kontaktekzeme, seborrhoische Ekzeme, atopisches Ekzem (Neurodermitis), Lichen ruber. Aus FI 4.2: <i>Kinder unter 2 Jahren:</i> Amciderm enthält ein stark wirksames Glukokortikoid. Wegen der ausgeprägten Empfindlichkeit der kindlichen Haut mit dem Risiko systemischer Glukokortikoidwirkungen nach Resorption wird die Anwendung von Amciderm bei Säuglingen und Kleinkindern unter 2 Jahren nicht empfohlen.</p>

<p>z.B. Mometasonfuroat D07AC z.B. ECURAL® Fettcreme, 1 mg/g Creme ECURAL® Salbe, 1 mg/g Salbe</p>	<p>Fettcreme und Salbe sind angezeigt zur Behandlung aller entzündlichen und juckenden Hauterkrankungen, die auf eine äußere Behandlung mit Glukokortikoiden ansprechen wie Psoriasis, atopische Dermatitis und Reiz- und/oder allergische Kontaktdermatitis.</p> <p>Aus 4.2. der Fachinformation: Die Anwendung von Fettcreme und Salbe bei Kindern sollte über einen möglichst kurzen Behandlungszeitraum bei geringstmöglicher Dosierung, die noch therapeutische Wirksamkeit gewährleistet, erfolgen. Die Anwendungsdauer beträgt für Kinder über 2 Jahre (bei Fettcreme) bzw. für Kinder über 6 Jahre (bei Salbe) maximal 3 Wochen. Bei Kindern sollte Fettcreme und Salbe nur klein flächig (< 10 % der Körperoberfläche) angewendet werden.</p> <p>Aus FI 4.3: ECURAL Fettcreme sollte nicht bei Kindern unter 2 Jahren, ECURAL Salbe und ECURAL Losung nicht bei Kindern unter 6 Jahren angewendet werden, da keine ausreichenden klinischen Erfahrungen vorliegen.</p>
<p>z.B. Betamethasonvale rat D07AC01 z.B. Betagalen® Salbe, Creme, Lotio, Lösung (0,1%)</p>	<p>Salbe, Creme, Lotio: Zur Behandlung von entzündlichen Hauterkrankungen, die sich durch Rötung, Bläschen, Schuppung, Juckreiz manifestieren können und auf eine äußerliche Behandlung mit Corticosteroiden ansprechen sowie einer Therapie mit stark wirksamen Corticosteroiden bedürfen.</p> <p>Lösung: Zur Behandlung von entzündlichen Hauterkrankungen, die sich durch Rötung, Bläschen, Juckreiz, Schuppung (z.B. Psoriasis capitis) manifestieren können und auf eine äußerliche Behandlung mit Corticosteroiden ansprechen sowie einer Therapie mit stark wirksamen Corticosteroiden bedürfen.</p> <p>Aus 4.3 der FI: BetaGalen ist bei Kindern nicht angezeigt.</p>
<p>Glukokortikoide Klasse 4:</p>	
<p>z.B. Clobetasolpropion at D07AD01 Clobetasol acis® Creme, 0,5 mg/g Clobetasol acis® Fettsalbe, 0,5 mg/g Salbe Clobetasol acis® Salbe, 0,5 mg/g Clobetasol acis® Crinale, 0,5 mg/g Lösung</p>	<p>Creme/Salbe/Fettsalbe: Zur Behandlung lokalisierter therapieresistenter Plaques von entzündlichen Hauterkrankungen bei denen die symptomatische Anwendung topischer Glukokortikoide mit sehr starker Wirkung angezeigt ist.</p> <p>Lösung: Zur Behandlung lokalisierter therapieresistenter Plaques von entzündlichen Hauterkrankungen an behaarten Körperregionen, bei denen die symptomatische Anwendung topischer Glukokortikoide mit sehr starker Wirkung angezeigt ist.</p> <p>Aus 4.4 der Fachinformation: Clobetasol sollte bei älteren Patienten nicht grossflächig angewendet werden.</p>

zur Anwendung auf der Haut	
z.B. Betamethason D07XC01 Betamethason Hexal comp 0,64 mg/30 mg pro g Salbe	Chronische oder nicht akut verlaufende trockene Dermatosen, die auf eine äußerliche Therapie mit stark wirksamen Kortikosteroiden ansprechen, z. B. Schuppenflechte (Psoriasis vulgaris), chronische Ekzeme bzw. allergische Hautentzündungen (u. a. Berufsekzeme), Knötchenflechte (Lichen ruber planus), Fischeschuppenkrankheit (Ichthyosis). Aus 4.4 der Fachinformation: Allgemein ist bei der Behandlung von Kindern mit Betamethason HEXAL® comp erhöhte Vorsicht geboten.
Calcineurinhemmer	
z.B. Tacrolimus 0.03% D11AH01 Protopic® 0.03% Salbe	Behandlung des mittelschweren bis schweren atopischen Ekzems (Ekzemschub) bei Erwachsenen ab 16 Jahren, die auf herkömmliche Therapien wie z. B. topische Kortikosteroide nicht ausreichend ansprechen oder diese nicht vertragen. Als Erhaltungstherapie. Behandlung des mittelschweren bis schweren atopischen Ekzems (Ekzemschub) bei Kindern ab 2 Jahren, die nicht ausreichend auf eine herkömmliche Therapie wie z. B. topische Kortikosteroide angesprochen haben. Als Erhaltungstherapie.
z.B. Tacrolimus 0.1% D11AH01 Protopic® 0.1% Salbe	Behandlung des mittelschweren bis schweren atopischen Ekzems bei Erwachsenen ab 16 Jahre, die auf herkömmliche Therapien wie z. B. topische Kortikosteroide nicht ausreichend ansprechen oder diese nicht vertragen. Aus FI 4.2.: Bei Kindern von 2 bis 16 Jahren sollte nur Protopic 0,03 % Salbe angewendet werden. Protopic Salbe sollte bei Kindern unter 2 Jahren nicht angewendet werden, bis weitere Daten vorliegen.
z.B. Pimecrolimus D11AH02 Elidel® 10 mg/g Creme	Behandlung von Patienten ab 2 Jahren mit leichtem oder mittelschwerem atopischem Ekzem, wenn eine Behandlung mit topischen Kortikosteroiden entweder nicht angebracht oder nicht möglich ist, wie z. B. bei: Unverträglichkeit gegenüber topischen Kortikosteroiden; mangelnder Wirksamkeit von topischen Kortikosteroiden; Anwendung im Gesicht und Halsbereich, wo eine intermittierende Langzeitbehandlung mit topischen Kortikosteroiden nicht empfehlenswert ist.
SYSTEMISCHE THERAPIEN	

Ciclosporin	
Ciclosporin Weichkapseln L04AD01 25, 50 und 100 mg Weichkapseln Ciclosporin 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen Einnehmen z.B. Ciclosporin Pro	Ciclosporin Pro ist indiziert bei Patienten mit schwerer atopischer Dermatitis, falls eine systemische Therapie erforderlich ist. Aus 4.4 der Fachinformation: Abgesehen von der Behandlung von nephrotischem Syndrom liegen keine entsprechenden Erfahrungen mit Ciclosporin bei Kindern vor. Eine Anwendung bei Kindern unter 16 Jahren ausserhalb der Transplantationsindikationen mit Ausnahme des nephrotischen Syndroms kann daher nicht empfohlen werden. Ältere Patienten (65 und älter) sollten nur bei Vorliegen einer mit Behinderungen verbundenen atopischen Dermatitis behandelt werden. Die Dosis für einen älteren Patienten sollte mit Vorsicht gewählt werden.
Systemische Glucokortikoide	
z.B. Methylprednisolon H02AB04 Methylprednisolon 4 mg, 8mg, 16 mg, 32 mg Tabletten Methylprednisolon JENAPHARM®	Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucocorticoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad zum Beispiel: Erkrankungen der Haut und Schleimhäute, die aufgrund ihres Schweregrades und/oder Ausdehnung bzw. Systembeteiligung nicht oder nicht ausreichend mit topischen Glucocorticoiden behandelt werden können.
z.B. Triamcinolon H02AB08 Volon® 4, 8, 12 mg, Tabletten	Orale Anfangsbehandlung ausgedehnter, schwerer akuter, auf Glukokortikoide ansprechender Hautkrankheiten wie: allergische Dermatosen (z. B. akute Urtikaria, Kontaktdermatitis, Arzneimittellexanthem), atopisches Ekzem (akute Exazerbationen bzw. großflächige nässende Ekzeme), Pemphigus vulgaris.
Antihistaminika	
z.B. Cetirizin- dihydrochlorid	Zur Behandlung von Krankheitssymptomen bei allergischen Erkrankungen wie –Juckreiz bei chronischer Nesselsucht (Urtikaria) und bei atopischer Dermatitis (Neurodermitis) mit Beschwerden wie Rötung der Haut

R06A E07
Cetirizin beta®
Filmtablette

Aus FI 4.4: Die Anwendung der Filmtabletten ist bei Kindern unter 6 Jahren nicht empfohlen, da diese Formulierung keine geeignete Dosisanpassung ermöglicht.

Quellen: AMIS Datenbank, Fachinformationen

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

Inhalt

Systematische Recherche	9
Indikation	9
IQWiG-Berichte/G-BA-Beschlüsse	11
Cochrane Reviews	16
Systematische Reviews	24
Leitlinien.....	37
Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren	51
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:.....	56
Cochrane Library.....	56
Literatur:	57

Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation atopischer Dermatitis durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 06.06.2017 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 469 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 14 Referenzen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Indikation

zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis.

Abkürzungen

AD	Atopic Dermatitis
AE	Adverse event
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BSA	Body Surface Area
CoI	Conflict of Interest
CsA	Ciclosporin A
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
EASI	Eczema Area and Severity Index
EC-MPS	Enteric-coated mycophenolate sodium
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendation
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
IFN-g	Interferon gamma
IGADA	Investigator's Global AD Assessment
IgE level	Immunoglobulin E
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IVIG	Intravenous immunoglobulin
LoE	Level of Evidence
mEASI	modified EASI
NB-UVB	narrowband-UVB
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PGECR	Physician's Global Evaluation of Clinical Response
PUVA	Psoralen plus ultraviolet A
SAE	Serious Adverse Event
SCORAD	Scoring Atopic Dermatitis
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SoR	Strength of Recommendation
TCI	Topical calcineurin inhibitors
TCS	Topical corticosteroid
TOMESA	Totes Meer Salz
TRIP	Turn Research into Practice Database
UVA	Ultraviolettstrahlung-A
UVB	Ultraviolettstrahlung-B
VAS	Visual Analogue Scale
WHO	World Health Organization

IQWiG-Berichte/G-BA-Beschlüsse

<p>IQWiG, 2006 [7]. Balneophototherapie; Abschlussbericht; Auftrag N04-04</p> <p>Stand: 21.12.2006</p>	<p>Ziel Die Nutzenbewertung der synchronen Balneophototherapie (TOMESA-Verfahren) im Vergleich zur Balneophototherapie mit Leitungswasser oder zu einer in Deutschland zugelassenen und verfügbaren Therapie oder zu keiner Behandlung jeweils bei Patienten mit Psoriasis vulgaris, atopischem Ekzem im akuten Schub, Prurigo nodularis, Prurigo bei Nierenerkrankungen, Parapsoriasis en plaques, Ichthiosis vulgaris oder Vitiligo hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele.</p> <p>Ergebnis/Fazit Für die synchrone Balneophototherapie (TOMESA-Verfahren) gibt es bei Patienten mit atopischer Dermatitis gegenüber der trockenen UVB-Therapie Hinweise auf einen Zusatznutzen bezogen auf die Besserung des Hautbeschwerdebildes. Bezüglich der Reduktion der unerwünschten Wirkungen/Folgeschäden sind die Ergebnisse dahingehend einheitlich, dass keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zu verzeichnen waren.</p>
<p>G-BA, 2014 [6]. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung)</p> <p>zuletzt geändert am 15. September 2016 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 10.03.2017 B4) in Kraft getreten am 11. März 2017</p>	<p>Anlage III: Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt ist: Synchrone Balneophototherapie bei atopischem Ekzem</p> <p>Die Beschlussfassung zur Methode der synchronen Balneophototherapie bei der Indikation atopisches Ekzem wird gemäß § 21 Abs. 4 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses für die Dauer von drei Jahren ausgesetzt. Die Aussetzung des Beschlusses wird an die Maßgabe gebunden, dass durch Studien, insbesondere im Rahmen von Modellvorhaben im Sinne der §§ 63 bis 65 SGB V, innerhalb der vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegten Frist und unter Einhaltung der nachfolgend festgelegten Anforderungen aussagekräftige wissenschaftliche Unterlagen beschafft werden. Ziel dieser Studien ist die Gewinnung wissenschaftlicher Daten zu patientenrelevanten Endpunkten (z. B. SCORAD-Verbesserung):</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Bei der Durchführung von Studien sind internationale Empfehlungen (z. B. die Richtlinien der International Conference of Harmonisation Good Clinical Practice) in der aktuellen Version zu Grunde zu legen. b. Es ist mindestens ein zweiarmiges randomisiertes Studiendesign vorzusehen, bei dem die synchrone Balneophototherapie mit einer Lichttherapie ohne gleichzeitige Anwendung einer

	<p>Badebehandlung verglichen wird.</p> <p>c. Die Durchführung von Studien muss unter Berücksichtigung adäquater Fallzahlen erfolgen. Ein- und Ausschlusskriterien sind a priori festzulegen.</p> <p>d. Bei der Erhebung des Primärparameters zur Erfolgskontrolle sind angemessene Maßnahmen zur Verblindung der Bewerter vorzusehen.</p> <p>e. Für die teilnehmenden Ärzte sind einheitliche Anforderungen an die Qualifikation zu definieren.</p> <p>f. Die wissenschaftliche Begleitung ist durch eine in prospektiven Interventionsstudien erfahrene Institution sicherzustellen.</p> <p>Bei der Planung von Studien ist sicherzustellen, dass die Auswertung ihrer Ergebnisse spätestens zum Zeitpunkt der Wiederaufnahme der Beratungen am 1. Juli 2011 dem Gemeinsamen Bundesausschuss vorgelegt werden.</p>
<p>G-BA, 2016 [5]. Anlage IV zum Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln</p> <p>letzte Änderung in Kraft getreten am: 21.12.2016</p>	<p><i>Pimecrolimus</i> (z. B. Elidel®) Beschluss vom: 04.09.2003 In Kraft getreten am: 07.01.2004 BAnz. Nr. 2 vom 06.01.2004, S. 68</p> <p><u>Indikation</u> Pimecrolimus ist zugelassen bei Patienten ab 2 Jahren mit leichtem bis mittelschwerem atopischen Ekzems zur</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kurzzeitbehandlung von Anzeichen und Symptomen • intermittierenden Langzeitbehandlung, um das Auftreten von akuten Ekzemschüben zu verhindern. <p>Die Behandlung erfolgt zweimal täglich bis zur vollständigen Abheilung und sollte dann abgesetzt werden. Nach Unterbrechung beziehungsweise bei Langzeittherapie sollte die Behandlung beim ersten Wiederauftreten der Symptome erneut begonnen werden, um das Auftreten weiterer Krankheitsschübe zu verhindern.</p> <p>Neben dem Wirkstoff sind folgende Hilfsstoffe enthalten: mittelkettige Triglyceride, (Z)-Octadec-9-en-1-ol, Propylenglycol, Stearylalkohol, Cetylalkohol, Glycerol-mono/dispeisefettsäureester, Natriumcetylstearylsulfat, Benzylalkohol, Citronensäure, Natriumhydroxid und gereinigtes Wasser.</p> <p>Pimecrolimus sollte nur von Ärzten verschrieben werden, die Erfahrung in der topischen Behandlung des atopischen Ekzems haben.</p> <p><i>Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise</i> Der Einsatz als First-Line-Therapie ist unwirtschaftlich. Angesichts des fehlenden Nachweises einer Überlegenheit gegenüber schwach wirksamen topischen Steroiden und fehlender hinreichend aussagekräftiger</p>

	<p>placebokontrollierter Studien bei Erwachsenen ist die Anwendung nur wirtschaftlich bei leichtem bis mittelschwerem atopischen Ekzem</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei Erwachsenen, die auf herkömmliche Therapie nicht ausreichend ansprechen oder diese nicht vertragen, sowie • bei Kindern ab 2 Jahren, die nicht ausreichend auf die herkömmliche Therapie angesprochen haben. <p>Insgesamt dürfte dies nur auf wenige Patienten zutreffen, dies gilt auch für den Einsatz als Second-Line-Behandlung.</p> <p>Die bisherigen verblindeten, placebovergleichenden Studien gingen nicht über sechs Wochen hinaus, sodass eine abschließende Beurteilung der unterschiedlichen Behandlungsoptionen, insbesondere zu Langzeitnebenwirkungen, zurzeit nicht möglich ist.</p> <p>Pimecrolimus ist mittelstark bis stark wirksamen Glukokortikoiden unterlegen. Ob es eine vergleichbare Wirksamkeit zu schwach wirksamen Kortikosteroiden hat, ist nicht belegt. Direkt vergleichende Untersuchungen zu schwach wirksamen Steroiden fehlen. Der Stellenwert der Behandlung mit Pimecrolimus, insbesondere im direktem Vergleich zum optimierten Einsatz von schwach wirksamen Glukokortikoiden, auch im Wechsel mit wirkstofffreien Mitteln in der erscheinungsarmen Zeit, ist unklar.</p> <p>Ein kortisonsparender Effekt zu einem solchen Therapieregime ist nicht belegt.</p> <p>Es fehlen zurzeit direkt vergleichende Studien zu anderen topischen Makrolidimmunsuppressiva.</p> <p>Aufgrund der jetzigen Datenlage wird angenommen, dass Pimecrolimus eher weniger wirksam als Tacrolimus ist.</p> <p>Pimecrolimus ist nur zugelassen für Kinder ab 2 Jahren, bei jüngeren traten vermehrt Nebenwirkungen auf. Der Einsatz ist daher nicht vertretbar und somit unwirtschaftlich.</p> <p>Kombinationsbehandlungen von Pimecrolimus</p> <ul style="list-style-type: none"> • mit systemischen oder wirkstoffhaltigen topischen Arzneimitteln sind nicht untersucht. Die Wirksamkeit ist nicht belegt und von daher ist der Einsatz unwirtschaftlich. • mit gleichzeitigem Einsatz von Lichttherapien sind wegen eines nicht auszuschließenden photokanzerogenen Risikos nicht angezeigt.
<p>G-BA, 2016 [5]. Anlage IV zum Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung</p>	<p>Tacrolimus (zum Beispiel Protopic®) Beschluss vom: 04.09.2003 In Kraft getreten am: 07.01.2004 BAnz. 2004 Nr. 2 vom 06.01.2004, S. 68</p>

**Therapiehinweise gemäß § 92
Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. §
17 AM-RL zur wirtschaftlichen
Verordnungsweise von
Arzneimitteln**

letzte Änderung in Kraft getreten
am: 21.12.2016

Indikation

Tacrolimus ist zugelassen zur Behandlung des mittelschweren bis schweren atopischen Ekzems bei Erwachsenen, die auf herkömmliche Therapie nicht ausreichend ansprechen oder diese nicht vertragen, sowie bei Kindern ab 2 Jahren, die nicht ausreichend auf die herkömmliche Therapie angesprochen haben. Es kann zur Kurzzeitbehandlung und intermittierenden Langzeitbehandlung angewendet werden.

Die Behandlung erfolgt zweimal täglich bis zu drei Wochen und wird dann auf einmal täglich reduziert und bis zur Abheilung fortgeführt, danach abgesetzt. Bei Kindern ist nur die Wirkstärke 0,03 % indiziert. Bei Erwachsenen (ab 16 Jahren) sollte mit der 0,1 % Salbe begonnen werden bei zweimal täglicher Anwendung für eine Dauer von bis zu drei Wochen. Danach sollte die Stärke auf 0,03 % bei zweimal täglicher Anwendung reduziert werden. Wenn der klinische Zustand es erlaubt, sollte versucht werden, die Anwendungshäufigkeit zu verringern.

Ist nach zweiwöchiger Behandlung keine Besserung zu erkennen, sind andere Therapiemöglichkeiten in Betracht zu ziehen.

Neben dem Wirkstoff sind folgende Hilfsstoffe enthalten: weißes Vaseline, dickflüssiges Paraffin, Propylencarbonat, gebleichtes Wachs und Hartparaffin.

Tacrolimus darf nur von Dermatologen beziehungsweise Ärzten mit umfangreicher Erfahrung in der Behandlung des atopischen Ekzems mit immunmodulierenden Therapien verschrieben werden.

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Tacrolimus ist nur zugelassen zur Behandlung des mittelschweren bis schweren atopischen Ekzems

- bei Erwachsenen, die auf herkömmliche Therapie nicht ausreichend ansprechen oder diese nicht vertragen, sowie

- bei Kindern ab 2 Jahren, die nicht ausreichend auf die herkömmliche Therapie angesprochen haben.

Die zur Zulassung führenden vergleichenden Studien haben solche Patienten nicht explizit eingeschlossen. Insgesamt dürfte dies nur auf wenige Patienten zutreffen.

Der Einsatz als First-Line-Therapie ist unwirtschaftlich.

In den direkt vergleichenden Untersuchungen traten mehr lokale Nebenwirkungen unter Tacrolimus-Salbe und auch unter der Salbengrundlage allein als unter Kortikosteroidbehandlung auf. Die bisherigen vergleichenden Studien gingen nicht über drei Wochen hinaus, sodass eine abschließende Beurteilung insbesondere zu Langzeitnebenwirkungen der unterschiedlichen Behandlungsoptionen zurzeit nicht möglich ist.

Der Stellenwert der Behandlung mit Tacrolimus,

	<p>insbesondere im direktem Vergleich zum optimierten Einsatz von topischen Glukokortikoiden, auch im Wechsel mit wirkstofffreien Mitteln in der erscheinungsarmen Zeit, ist unklar. Tacrolimus scheint eine vergleichbare Wirksamkeit wie mittelstark bis stark wirksame Glukokortikoide zu haben.</p> <p>Es fehlen zurzeit direkt vergleichende Studien zu anderen topischen Makrolidimmunsuppressiva. Aufgrund der jetzigen Datenlage wird angenommen, dass Pimecrolimus eher weniger wirksam als Tacrolimus ist.</p> <p>Da keine Erfahrungen bei Kindern unter zwei Jahren vorliegen, ist hier eine Behandlung nicht indiziert.</p> <p>Kombinationsbehandlungen von Tacrolimus</p> <ul style="list-style-type: none">• mit systemischen oder topischen wirkstoffhaltigen Arzneimitteln sind nicht untersucht und von daher unwirtschaftlich• mit gleichzeitigem Einsatz von Lichttherapien sind wegen eines nicht auszuschließenden photokanzerogenen Risikos nicht angezeigt
--	--

Cochrane Reviews

Cury Martins J et al., 2015 [2]. Topical tacrolimus for atopic dermatitis (Review)	1. Fragestellung To assess the efficacy and safety of topical tacrolimus for moderate and severe atopic dermatitis compared with other active treatments.
	2. Methodik Population: People with moderate to severe atopic dermatitis who a physician had diagnosed, with no restrictions on age, sex, or ethnicity. Intervention / Komparator: Topical tacrolimus at any dose, course duration, and follow-up time compared with other active treatments. We only considered including a placebo (vehicle) group in more complex comparisons of combined treatment approaches, e.g., topical corticosteroids alongside tacrolimus versus either tacrolimus plus placebo or topical corticosteroids plus placebo. Endpunkte Primäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none">• Physician's assessment of global response of improvement• Participant's self-assessment of global response of improvement• Occurrence and severity of adverse effects Sekundäre Endpunkte: Improvement of disease assessed by a validated or objective <ul style="list-style-type: none">– measure, such as the following:– affected Body Surface Area (BSA);– Eczema Area and Severity Index (EASI);– relapse (over a period of up to one year); or– quality of life. Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 3. Juni 2015 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 20 studies (5885 participants) Qualitätsbewertung der Studien: mittels Cochrane risk of bias tool
	3. Ergebnisdarstellung Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Antiga 2010	+	?	+	+	?	+	+
Bieber 2007	+	?	+	+	+	+	+
Boguniewicz 1990	+	?	+	+	+	+	+
Caproni 2007	?	?	?	?	+	+	+
Doss 2010	+	+	+	+	+	+	+
Dou 2006	?	?	?	?	?	+	+
Draeas 2005	+	?	+	+	+	+	+
Fleischer 2007	+	+	+	+	?	+	+
Hanifin 2001	?	?	?	?	+	+	+
Hung 2007	?	?	+	?	+	+	+
Kampers 2004	+	?	+	+	+	+	+
Otsuki 2003	+	?	?	?	+	+	+
Pacor 2004	?	?	+	+	+	+	+
Paller 2001	?	?	+	+	?	+	+
Paller 2005	+	+	+	+	?	+	+
Reitamo 2002a	+	+	+	+	+	+	+
Reitamo 2002b	+	+	+	+	+	+	+
Reitamo 2004	+	?	+	+	+	+	+
Reitamo 2005	+	+	+	+	+	+	+
Sikder 2005	?	?	+	?	+	+	+

Tacrolimus 0.1% compared with corticosteroids

Wirksamkeit: Mit Ausnahme von einer Studie (siehe Grafik) zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil für Tacrolimus im Vergleich zu Hydrokortisonen hinsichtlich des *Physician's assessment of global response of improvement, clear or excellent tacrolimus 0.1% versus hydrocortisone butyrate*.

Adverse effects: Es zeigte sich ein stat. signifikanter Nachteil für Tacrolimus im Vergleich zu Hydrokortisonen bei Betrachtung aller Vergleiche.

Patient or population: people with atopic dermatitis
Settings: outpatients, Europe and Canada
Intervention: tacrolimus 0.1%
Comparison: corticosteroids

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Number of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Corticosteroids	Tacrolimus 0.1%				
Physician's assessment of global response of improvement, clear or excellent - tacrolimus 0.1% versus hydrocortisone acetate 0.1%: 3 weeks Follow-up: mean 3 weeks	Study population		RR 3.09 (2.14 to 4.45)	371 (1 study)	⊕⊕⊕○ moderate ¹	-
	157 per 1000	484 per 1000 (335 to 698)				
	Moderate					
157 per 1000	485 per 1000 (336 to 699)					
Physician's assessment of global response of improvement, clear or excellent - tacrolimus 0.1% versus hydrocortisone butyrate: 3 weeks Follow-up: mean 3 weeks	Study population		RR 0.95 (0.78 to 1.16)	377 (1 study)	⊕⊕○○ low ^{1, 2}	-
	516 per 1000	490 per 1000 (403 to 599)				
	Moderate					
516 per 1000	490 per 1000 (402 to 599)					
Physician's assessment of global response of improvement, clear or excellent - tacrolimus 0.1% versus hydrocortisone acetate and butyrate 0.1%: short term (6 months) Follow-up: 6 months	Study population		RR 1.32 (1.17 to 1.49)	972 (1 study)	⊕⊕○○ moderate ¹	-
	464 per 1000	612 per 1000 (543 to 691)				
	Moderate					
464 per 1000	612 per 1000 (543 to 691)					
Adverse effects: burning - tacrolimus 0.1% versus hydrocortisone acetate 0.1%: 3 weeks Follow-up: mean 3 weeks	Study population		RR 2.91 (1.6 to 5.28)	371 (1 study)	⊕⊕⊕○ moderate ¹	-
	70 per 1000	204 per 1000 (112 to 371)				
	Moderate					
70 per 1000	204 per 1000 (112 to 370)					
Adverse effects: burning - tacrolimus 0.1% versus hydrocortisone butyrate: 3 weeks Follow-up: mean 3 weeks	Study population		RR 4.59 (3.1 to 6.78)	377 (1 study)	⊕⊕⊕○ moderate ¹	-
	129 per 1000	592 per 1000 (400 to 875)				
	Moderate					
129 per 1000	592 per 1000 (400 to 875)					
Adverse effects: burning - tacrolimus 0.1% versus hydrocortisone acetate and butyrate 0.1%: 6 months Follow-up: 6 months	Study population		RR 3.79 (2.99 to 4.81)	972 (1 study)	⊕⊕⊕○ moderate ¹	-
	138 per 1000	524 per 1000 (413 to 664)				
	Moderate					
138 per 1000	524 per 1000 (413 to 664)					
Participant's self-assessment of global response of improvement Follow-up: mean 6 months	Study population		RR 1.21 (1.13 to 1.29)	974 (1 study)	⊕⊕○○ low ^{1, 3}	-
	718 per 1000	868 per 1000 (811 to 926)				
	Moderate					
718 per 1000	869 per 1000 (811 to 926)					

*The basis for the assumed risk (e.g., the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).
 CI: confidence interval; RR: risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality: we are very uncertain about the estimate.

¹Downgraded one level due to publication bias because only one study was identified and publication bias was strongly suspected.
²Downgraded one level due to Imprecision: sample size falls below the optimal information size; 95% CI of the estimated effect includes both no effect and appreciable benefit.
³Downgraded one level due to Imprecision: sample size falls below the optimal information size.

Tacrolimus 0.1% versus pimecrolimus 1%

Wirksamkeit: Mit Ausnahme von einer Studie (siehe Grafik) zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil für Tacrolimus 0.1% im Vergleich zu Pimecrolimus 1% bei Betrachtung aller Vergleiche hinsichtlich des *Physician's assessment of global response of improvement, clear or excellent: 13 days*.

Adverse effects: Es zeigte sich kein stat. signifikanter Unterschied.

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 Physician's assessment of global response of improvement, clear or excellent	3	543	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.80 [1.35, 2.42]
1.1 13 days	1	37	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.89 [0.19, 19.13]
1.2 6 weeks	2	506	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.80 [1.34, 2.42]
2 Adverse effects - 6 weeks	2	506	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.89 [0.47, 1.71]

Tacrolimus 0.03% versus steroids

Wirksamkeit: Bei 2 der 4 Vergleichen zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil für Tacrolimus im Vergleich zu Steroiden hinsichtlich des Endpunkts *Physician's assessment of global response of improvement*. Bei 2 Vergleichen zeigte sich kein stat. signifikanter Unterschied.

Hinsichtlich des *Participant's self-assessment of global response of improvement* zeigte sich kein stat. signifikanter Unterschied.

Adverse effects: Bei 6 Vergleichen zeigte sich ein stat. signifikanter Nachteil für Tacrolimus im Vergleich zu Steroiden. Bei 3 Vergleichen zeigte sich kein stat. signifikanter Unterschied.

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 Physician's assessment of global response of improvement, clear or excellent	5		Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	Subtotals only
1.1 Tacrolimus 0.03% 1x/day versus hydrocortisone acetate 1% 2x/day	1	411	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	2.05 [1.36, 3.08]
1.2 Tacrolimus 0.03% 2x/day versus hydrocortisone acetate 1% 2x/day	2	790	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	2.58 [1.96, 3.38]
1.3 Tacrolimus 0.03% 2x/day versus steroids moderate potency 2x/day	2	409	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.45 [0.13, 1.57]
1.4 Tacrolimus 0.03% 2x/day versus methylprednisolone 0.03% 1x/day	1	265	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.00 [0.85, 1.19]

2	Participants's assessment of global response of improvement better or much better	2		Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	Totals not selected
2.1	Tacrolimus 0.03% 1x/day versus hydrocortisone acetate 1% 2x/day	1		Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.0 [0.0, 0.0]
2.2	Tacrolimus 0.03% 2x/day versus hydrocortisone acetate 1% 2x/day	1		Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.0 [0.0, 0.0]
2.3	Tacrolimus 0.03% 2x/day versus fluticasone 0.005% 2x/day	1		Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.0 [0.0, 0.0]
3	Adverse effects: burning	5	1883	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	2.48 [1.96, 3.14]
3.1	Tacrolimus 0.03% versus hydrocortisone acetate 1%	2	998	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.87 [1.36, 2.57]
3.2	Tacrolimus 0.03% versus steroids moderate potency	3	885	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	3.52 [2.45, 5.06]
4	Adverse effects: pruritus	5	1883	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.51 [1.17, 1.95]
4.1	Tacrolimus 0.03% versus hydrocortisone acetate 1%	2	998	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.37 [1.00, 1.88]
4.2	Tacrolimus 0.03% versus steroids of moderate potency	3	885	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.81 [1.18, 2.80]
5	Adverse effects: skin infection	4	1643	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.07 [0.69, 1.66]
5.1	Tacrolimus 0.03% versus hydrocortisone acetate 1%	2	788	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.94 [0.49, 1.79]
5.2	Tacrolimus 0.03% versus steroids of moderate potency	2	855	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.19 [0.65, 2.18]

Tacrolimus 0.03% versus tacrolimus 0.1%

Wirksamkeit: Es zeigte sich ein stat. signifikanter Nachteil für Tacrolimus 0.03% im Vergleich zu Tacrolimus 0.1% bei Betrachtung aller Vergleiche hinsichtlich des *Physician's assessment of global response of improvement*.

Adverse effects: Es zeigte sich kein stat. signifikanter Unterschied.

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 Physician's assessment of global response of improvement, clear or excellent	6	1640	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.82 [0.72, 0.92]
1.1 3 weeks	4	985	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.83 [0.71, 0.96]
1.2 12 weeks	2	655	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.80 [0.64, 0.99]
2 Adverse effects	4	986	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.95 [0.86, 1.06]

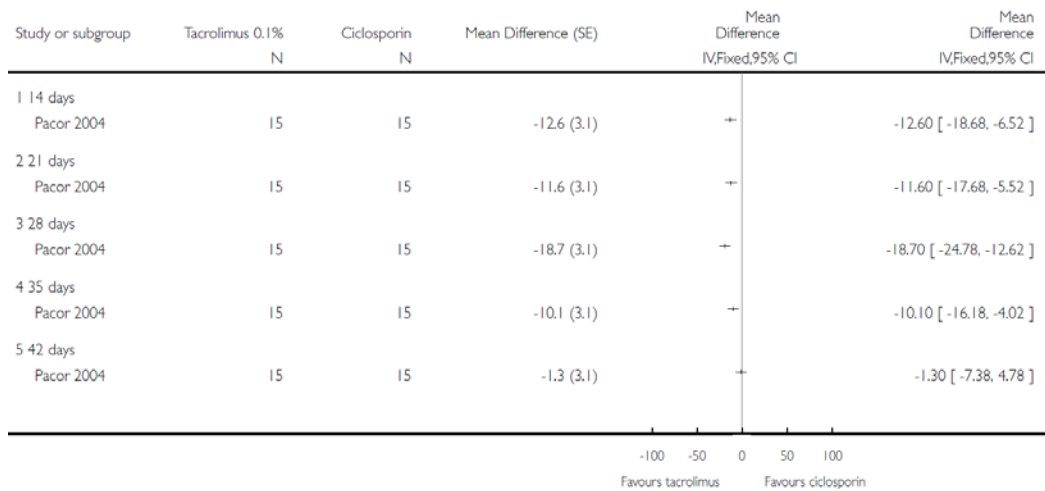
Tacrolimus 0.03% versus pimecrolimus 1%

Wirksamkeit: Es zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil für Tacrolimus 0.03% im Vergleich zu Pimecrolimus 1% bei Betrachtung aller Vergleiche hinsichtlich des *Physician's assessment of global response of improvement*.

Adverse effects: Es zeigte sich kein stat. signifikanter Unterschied.

Patient or population: people with atopic dermatitis Settings: outpatients, USA Intervention: tacrolimus 0.03% versus pimecrolimus 1%						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Number of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Control	Tacrolimus 0.03% versus pimecrolimus 1%				
Physician's assessment of global response of improvement Follow-up: mean 6 weeks	Study population		RR 1.42 (1.02 to 1.98)	139 (1 study)	⊕⊕○○ low ^{1, 2}	-
	429 per 1000	609 per 1000 (437 to 849)				
	Moderate					
	429 per 1000	609 per 1000 (438 to 849)				
Adverse effects - application site reaction Follow-up: mean 6 weeks	Study population		RR 1.07 (0.6 to 1.91)	141 (1 study)	⊕⊕○○ low ^{2, 3}	-
	239 per 1000	256 per 1000 (144 to 457)				
	Moderate					
	239 per 1000	256 per 1000 (143 to 456)				
Adverse effects - burning Follow-up: mean 6 weeks	Study population		RR 0.87 (0.43 to 1.75)	141 (1 study)	⊕⊕○○ low ^{2, 3}	-
	197 per 1000	172 per 1000 (85 to 345)				
	Moderate					
	197 per 1000	171 per 1000 (85 to 345)				
Adverse effects - itching Follow-up: mean 6 weeks	Study population		RR 2.37 (0.96 to 5.81)	141 (1 study)	⊕⊕○○ low ^{2, 3}	-
	85 per 1000	200 per 1000 (81 to 491)				
	Moderate					
	85 per 1000	201 per 1000 (82 to 494)				
Adverse effects - erythema Follow-up: mean 6 weeks	Study population		RR 2.2 (0.89 to 5.46)	141 (1 study)	⊕⊕○○ low ^{2, 3}	-
	85 per 1000	186 per 1000 (75 to 461)				
	Moderate					
	85 per 1000	187 per 1000 (76 to 464)				
<p>*The basis for the assumed risk (e.g., the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI). CI: confidence interval; RR: risk ratio.</p> <p>GRADE Working Group grades of evidence High quality: further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect. Moderate quality: further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate. Low quality: further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate. Very low quality: we are very uncertain about the estimate.</p> <p>¹Downgraded one level due to imprecision: sample size is smaller than the optimal information size. ²Downgraded one level due to publication bias because only one study was identified and publication bias was strongly suspected. ³Downgraded one level due to imprecision: 95% CI of the estimate of summary effect includes both no effect and appreciable harm.</p>						
<p>Tacrolimus 0.1% versus ciclosporin Wirksamkeit: Mit Ausnahme des Follow-up-Zeitpunkts 42 Tage (siehe Grafik) zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil für Tacrolimus 0.03 im Vergleich zu Ciclosporin hinsichtlich des Endpunkts <i>SCORAD score</i>. Adverse effects: Es zeigte sich kein stat. signifikanter Unterschied.</p>						

Review: Topical tacrolimus for atopic dermatitis
 Comparison: 6 Tacrolimus 0.1% versus ciclosporin
 Outcome: 2 SCORAD



Tacrolimus 0.1% versus ciclosporin for atopic dermatitis

Patient or population: people with atopic dermatitis
Settings: outpatients, Italy
Intervention: tacrolimus 0.1% versus ciclosporin

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Number of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Control	Tacrolimus 0.1% versus ciclosporin				
Adverse effects Follow-up: mean 6 weeks	Study population		RR 1 (0.31 to 3.28)	30 (1 study)	⊕○○○ very low ^{1, 2, 3}	-
	267 per 1000	267 per 1000 (83 to 875)				
	Moderate	267 per 1000 (83 to 875)				

*The basis for the assumed risk (e.g., the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).
 CI: confidence interval; RR: risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: we are very uncertain about the estimate.

¹Downgraded one level due to risk of bias: randomisation and allocation concealment procedures were unclear.

²Downgraded one level due to imprecision: sample size is smaller than optimal information size; 95% CI of the estimate of summary effect includes both no effect and appreciable benefit and harm.

³Downgraded one level due to publication bias because only one study was identified and publication bias was strongly suspected.

4. Fazit der Autoren

Tacrolimus 0.1% was better than low-potency corticosteroids, pimecrolimus 1%, and tacrolimus 0.03%. Results were equivocal when comparing both dose formulations to moderate-to-potent corticosteroids. Tacrolimus 0.03% was superior to mild corticosteroids and pimecrolimus. Both tacrolimus formulations seemed to be safe, and no evidence was found to support the possible increased risk of malignancies or skin atrophy with their use. The reliability and strength of the evidence was limited by the lack of data; thus, findings of this review should be interpreted with caution.

5. Hinweise

- Keine Angaben zur Vorbehandlung der Patienten vorhanden.
- 10 der 20 eingeschlossenen Primärstudien haben ausschließlich Kinder untersucht, 2 Studien schlossen Erwachsene und Kinder ein. Es wurden

	keine Subgruppenanalysen nach Alter durchgeführt.
--	---

Systematische Reviews

<p>Roekevisch E et al., 2014 [9]. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To systematically evaluate the efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis (AD).</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: Patients with moderate-to-severe AD, first and second line</p> <p>Hinweis: Because of the absence of an established definition of moderate-to-severe AD, RCTs were eligible when including subjects defined as “patients with moderate-to-severe AD,” “patients with non-adequately controlled AD despite the use of topical anti-inflammatory therapy,” or patients with moderate-to-severe AD according to severity criteria (Rajka and Langeland score >4.52, SCORAD score >20%, or BSA >10%).</p> <p>Intervention / Komparator: Systemic immuno-modulating treatments</p> <p>Endpunkte</p> <p>Primäre Endpunkte: Outcomes concerning clinical signs, symptoms, health-related quality of life, and course of AD</p> <p>Sekundäre Endpunkte: The primary outcome measures of included RCTs and changes in IgE levels and eosinophil counts</p> <p>Sicherheitsendpunkte: Adverse events (AEs), serious adverse events (SAEs), and withdrawals because of AEs or SAEs</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Systematische Literaturrecherche bis Juni 2012</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 34 studies (1653 patients)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: mittels Cochrane risk of bias tool, GRADE</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Qualität der Studien:</p>

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias	Conflict of interest author	Conflict of interest sponsor
Bermanian 2005	?	?	?	?	?	?	?	?
Berth Jones 2002	+	+	+	?	?	?	+	+
Berth Jones 2006	+	+	?	+	+	+	+	?
Capella 2001	?	?	?	?	?	?	+	+
Cheng 2010	+	+	+	+	+	+	+	?
Czech 2002	+	+	+	+	+	+	+	+
Granlund 2001	?	?	?	?	+	+	+	+
Haeck 2011	+	?	?	+	+	+	+	+
Hanifin 1993	?	?	?	?	+	+	+	+
Harper 2000	?	?	?	?	+	+	+	+
Heddle 1984	+	?	+	?	+	+	+	+
Hon 2007	+	+	+	+	+	+	+	?
Jang 2000	?	?	?	?	?	?	+	+
Jee 2011	?	?	?	?	+	+	+	+
Meggitt 2006	+	+	+	+	?	+	+	+
Munro 1994	?	?	+	+	+	+	+	+
Pacor 2004	?	?	+	+	+	+	+	?
Paul 2002	+	?	?	+	+	+	+	+
Pei 2001	+	+	+	?	+	+	+	?
Rahman 2006	?	?	?	+	+	+	+	+
Rosa, Ia 1995	?	?	?	?	+	+	+	+
Salek 1993	?	?	?	?	+	+	+	+
Schmitt 2010	+	+	?	+	+	?	+	+
Schram 2011	+	?	?	+	+	+	+	+
Sheehan 1992	?	?	+	+	?	?	+	?
Sheehan 1992b	?	?	?	+	?	?	+	?
Sowden 1991	?	?	+	?	+	+	+	+
Stiller 1994	?	?	+	?	+	+	+	+
Van Joost 1994	?	?	?	+	+	+	+	?
Veien 2005	?	?	?	?	+	+	+	+
Wahlgren 1990	?	?	?	?	+	+	+	+
Wolff 2005	?	+	?	+	+	+	+	+
Zonneveld	?	?	?	?	+	+	+	+
Zurbriggen 1999	+	?	?	?	+	+	+	+

GRADE

No. of RCTs (total participants)	Comparison	GRADE
5 (146) ^{27,32,37,39,41}	CsA vs placebo	Moderate quality
2 (182) ^{16,43}	CsA, higher dose vs lower dose	High quality
1 (14) ⁴⁴	CsA, older vs newer formulation	Very low quality
1 (38) ³⁵	CsA vs prednisolone	Low quality
1 (30) ²⁸	CsA vs topical tacrolimus	Low quality
1 (72) ¹⁷	CsA vs UVAB	Very low quality

1 (103) ⁴²	Pimecrolimus vs placebo	Moderate quality
2 (67) ^{21,25}	Systemic glucocorticosteroids vs placebo	Very low quality

EC-MPS: Enteric-coated mycophenolate sodium

Systemic cyclosporine A (CsA)

Benefit: CsA, was superior to placebo in 5 RCTs, with a mean clinical improvement in severity between 53% and 95% in different clinical severity scores after short-term treatment (10 days to 8 weeks). One RCT used quality of life as the primary outcome and found CsA to be superior to placebo. In head-to-head trials CsA was superior to prednisolone, superior to intravenous immunoglobulin (IVIG), superior to UVAB, and similarly efficacious as enteric-coated mycophenolate sodium (EC-MPS). Higher CsA dosages (5 mg/kg per day) lead to a more rapid response and are more efficacious than lower dosages (2.5-3 mg/kg per day) in the short-term treatment of AD. Longterm use of CsA up to 1 year can be recommended based on 4 trials, but evidence is limited because of the open-label design and high dropout rates.

Harm: The weekly rate of any AEs ranged between 1.0% and 28.2%. The weekly rate of withdrawals because of AEs ranged between 0% and 2%. The weekly rate of any SAE ranged from 0% to 2.2%. In 9 RCTs no severe SAEs were reported. Unclear information on the occurrence of SAEs per group was provided in 2 RCTs.

Recommendation: CsA is currently recommended as the first-line short-term treatment option for moderate-to-severe AD because of moderate- and high-quality studies based on the GRADE approach and the efficacy and safety shown for short-term use, including large patient numbers.

Systemic glucocorticosteroids

Benefit: Two small trials investigated the short-term efficacy of the systemic glucocorticosteroids beclomethasone dipropionate and flunisolide in **children** with severe AD based on unvalidated outcome measures. Systemic prednisolone was less efficacious than CsA in adults with severe AD and induced stable remission in only 1 of 21 patients.

Harm: The weekly rate of any AE ranged between 0% and 20.4%. The study that compared prednisolone versus CsA was stopped prematurely because of high rates of exacerbations and adverse effects after discontinuation of prednisolone treatment.

Recommendation: Systemic steroids are currently not recommended for moderate-to-severe AD.

AZA

Benefit. AZA, a purine analog, was superior to placebo, with a mean improvement in Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis scores of 26%¹² and 37%²⁶ at week 12. AZA and MTX were found to be equally efficacious, with a mean SCORAD score improvement of approximately 39%³⁴ for AZA and a mean improvement of 20% in quality of life (SKINDEX) after 12 weeks. Sixteen (84%) patients in the AZA group continued. At week 24, the relative reduction in the mean SCORAD score was 43%.

Harm. The weekly rate of any AE ranged between 5.6%²⁶ and 22.9%.³⁴ Abnormalities in blood counts, such as lymphocytopenia, were most frequently seen. The weekly rate of withdrawals because of AEs ranged between 0.2%⁸ and 0.4%.²⁶ SAEs were not observed^{12,34} or not reported.²⁶ After 24 weeks, no SAEs were seen, in 9% AEs led to withdrawal, and in 9%

dose adjustments were related to AEs. On the basis of the RCT by Meggitt²⁶ the AZA dosage should be determined on the basis of thiopurine S-methyltransferase activity to limit myelosuppression.

12. Berth-Jones J, Takwale A, Tan E, Barclay G, Agarwal S, Ahmed I, et al. Azathioprine in severe adult atopic dermatitis: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Br J Dermatol* 2002;147:324-30.

34. Schram ME, Roekevisch E, Leeflang MM, Bos JD, Schmitt J, Spuls PI. A randomized trial of methotrexate versus azathioprine for severe atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:353-9.

26. Meggitt SJ, Gray JC, Reynolds NJ. Azathioprine dosed by thiopurine methyltransferase activity for moderate-to-severe atopic eczema: a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet* 2006;367:839-46.

Recommendation. AZA is currently recommended as a second-line treatment option for moderate-to-severe AD because of a moderate-quality study based on the GRADE approach and the efficacy and safety shown for short- and long-term use (24 weeks), including large patient numbers.

MTX

Benefit. MTX, a folic acid antagonist, was equally efficacious as AZA, with a mean improvement in SCORAD score of 42% and a mean improvement of 26% in quality of life (SKINDEX) after 12 weeks of treatment in a head-to-head trial.³⁴ Eighteen (95%) patients in the MTX group continued. At week²⁴, the relative reduction in the mean SCORAD score was 48%.

Harm. The weekly rate of any AE was 23.5%. The weekly rate of withdrawals because of AEs was 0.4%. SAEs were not observed. After 24 weeks, no SAEs were seen, in 5% AEs led to withdrawal, and in 10% dose adjustments were related to AEs.

34 Schram ME, Roekevisch E, Leeflang MM, Bos JD, Schmitt J, Spuls PI. A randomized trial of methotrexate versus azathioprine for severe atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:353-9.

24 Jee SJ, Kim JH, Baek HS, Lee HB, Oh JW. Long-term efficacy of intravenous immunoglobulin therapy for moderate to severe childhood atopic dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2011;3:89-95.

Recommendation. MTX is recommended as a third-line treatment for adults with severe AD because of a moderate quality study based on the GRADE approach and the efficacy and safety shown for short- and long-term use (24 weeks), including large patient numbers.

4. Fazit der Autoren

Overall, CsA is recommended as first-line treatment for short-term use. Long-term use of CsA up to 1 year can be recommended based on the results of 4 trials. However, the long-term safety of CsA cannot be concluded from the trial evidence. Although 12 different interventions for moderate-to-severe AD have been studied in 34 RCTs, strong recommendations are only possible for the short-term use of cyclosporin A. Methodological limitations in the majority of trials prevent evidence-based conclusions.

Fourteen trials consistently indicate that cyclosporin A efficaciously improves clinical signs of AD. Cyclosporin A is recommended as first-line treatment for short-term use. A second-line treatment option is azathioprine, but efficacy is lower, and evidence is weaker. Methotrexate can be considered a third-line treatment option. Recommendations are impossible for mycophenolate, montelukast, intravenous immunoglobulins, and systemic glucocorticosteroids because of limited evidence. A metaanalysis was not performed because of a lack of standardization in outcome measures.

Clinical implications: CsA is recommended as first-line treatment for short-

	<p>term use in patients with moderate-to-severe AD. AZA is the second-line and MTX the third-line recommendation.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinweise <p>Alter der Studienpopulationen: Most RCTs (44%) included both children and adults, 5 (15%) included exclusively children, and 14 (41%) RCTs included only adults (age > 18 years).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Angabe zur Vorbehandlung der Patienten. • Es fehlen Angaben zur statistischen Signifikanz der Ergebnisse.
<p>Garritsen FM et al., 2014 [4]. Photo(chemo)therapy in the management of atopic dermatitis: an updated systematic review with implication for practice and research</p> <p>Vergleichbare Ergebnisse in:</p> <p>Pérez-Ferriols A et al., 2015 [8]. Phototherapy in Atopic Dermatitis: A Systematic Review of the Literature</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To evaluate the effect of treatment with photo(chemo)therapy in patients with AD and to make treatment recommendations on basis of the evidence.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Participants were diagnosed with AD according to predefined criteria or by a dermatologist. <i>Hinweis:</i> Studies limited to palmoplantar or dyshidrotic eczema were excluded.</p> <p>Intervention / Komparator: Photo(chemo)therapy; kein Komparator spezifiziert</p> <p>Endpunkte</p> <p>Primäre Endpunkte: Clinical signs and symptoms according to predefined criteria [such as the Leicester Sign Score or Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD)]; the scores for itch and improvement of sleep were extracted</p> <p>Sekundäre Endpunkte: Participant-assessed quality of life (such as the Dermatology Life Quality Index or the Skindex-29), reported mild or serious (leading to permanent harm or death) side-effects and long-term control of flares</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Systematische Literaturrecherche bis Oktober 2012</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 19 RCTs (905 patients)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: mittels Cochrane risk of bias tool, GRADE</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Qualität der Studien:</p>

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Byun 2011	?	?	+	+	+	+	?
Der-Petrossian 2000	?	?	+	+	+	+	+
Dittmar 2001	?	?	+	+	+	+	+
Gambichler 2009	+	+	+	+	+	+	+
Graniund 2001	?	?	+	+	+	+	+
Heinlin 2010	+	?	+	+	+	+	+
Jekler 1988	?	?	?	?	?	+	+
Jekler 1990	?	?	?	?	?	+	+
Jekler 1991	?	?	?	?	?	+	+
Jekler 1991A	?	?	+	+	+	+	+
Krutmann 1992	?	?	?	?	+	+	+
Krutmann 1998	+	?	?	?	+	+	+
Legat 2003	?	?	?	?	?	+	+
Majoie 2009	?	?	?	+	+	+	+
Reynolds 2001	+	+	?	+	+	+	+
Tzaneva 2001	?	?	?	+	?	+	+
Tzaneva 2010	+	?	?	?	?	+	+
Valkova 2004	?	?	?	?	?	+	+
Von Kobyletzki 1999	?	?	?	+	?	+	?

Ultraviolet (UV) B and UVAB vs. active therapies

Study (first author, date)	Outcome	Improvement	GRADE assessment
Jekler 1990 ⁵	Total score according to 8 variables	UVB: reduction from 10.8 to 6.1 Difference in favour of UVAB (P = 0.002)	UVAB: reduction from 10.8 to 5.2 ⊕⊕⊕⊕: Low due to risk of bias and imprecision
	Pruritus	UVB: reduction from 2.4 to 1.2 Difference in favour of UVAB (P = 0.04)	UVAB: reduction from 2.4 to 1.0 ⊕⊕⊕⊕: Low due to risk of bias and imprecision
Jekler 1991 ²⁷	Total score according to 8 variables	UVB: reduction from 10.8 to 8.8 Difference in favour of UVAB (P < 0.001)	UVAB: reduction from 10.8 to 5.3 ⊕⊕⊕⊕: Very low due to risk of bias and imprecision
	Pruritus	UVB: reduction from 2.4 to 1.5 Difference in favour of UVAB (P < 0.001)	UVAB: reduction from 2.4 to 0.8 ⊕⊕⊕⊕: Very low due to risk of bias and imprecision
Jekler 1988 ²¹	Total score according to 8 variables	UVB: reduction from 9.9 to 5.0 (P < 0.001) Difference in favour of UVB (P < 0.001)	Visible light: reduction from 9.9 to 8.0 (P = 0.008) ⊕⊕⊕⊕: Low due to risk of bias and imprecision
	Pruritus	UVB: reduction from 2.2 to 0.8 Difference in favour of UVB (P < 0.001)	Visible light: reduction from 2.2 to 1.8 ⊕⊕⊕⊕: Low due to risk of bias and imprecision
Heinlin 2011 ³⁵	SCORAD	NB-UVB: reduction from 61.5 to 34.6 Difference in favour of balneophototherapy (P < 0.001)	Balneophototherapy: reduction from 61.8 to 25.6 ⊕⊕⊕⊕: Low due to risk of bias
	FLQA-d	Improvement in both groups (NS)	⊕⊕⊕⊕: Low due to risk of bias
Grandlund 2001 ²⁵	SCORAD	UVAB vs. ciclosporin: decreased more rapidly in ciclosporin (P < 0.01 in cycle 1)	⊕⊕⊕⊕: Very low due to risk of bias and imprecision
	Remission	UVAB: 114 days Difference in favour of ciclosporin (P < 0.01)	Ciclosporin: 186 days ⊕⊕⊕⊕: Very low due to risk of bias and imprecision
	Eczema Disability Index	UVAB: -9 Reduced more in ciclosporin group in first 4 weeks (P < 0.01)	Ciclosporin: -17 ⊕⊕⊕⊕: Very low due to risk of bias and imprecision
Valkova 2004 ³³	Costa overall clinical score	UVAB: decrease from 360.4 to 37.9 (P < 0.0001)	UVAB + topical steroids: decrease from 395.4 to 36.9 (P < 0.0001) ⊕⊕⊕⊕: Moderate due to imprecision
	Pruritus	UVAB: increase from 3 to 5 (P < 0.0001) ^a	UVAB + topical steroids: decrease from 235.7 to 78.6 (P < 0.0001) ^a ⊕⊕⊕⊕: Moderate due to imprecision
	Loss of sleep	UVAB: decrease from 76 to 11 (P < 0.004) No significant difference of AD score after therapy (P = 0.904) or remission period (P = 0.39) between the two groups. Significant difference in mean number of procedures (P = 0.02) and mean dose of UVB between the two groups (P = 0.03)	UVAB + topical steroids: decrease from 50 to 21.4 (P < 0.04) ⊕⊕⊕⊕: Moderate due to imprecision

AD, atopic dermatitis; FLQA-d, Freiburger quality of life index; NB, narrowband; SCORAD, Scoring Atopic Dermatitis. ^aValues were probably not correctly reported in the article because results differed from the conclusion in the text; attempts to contact the authors failed.

Psoralen plus ultraviolet A (PUVA) and full-spectrum light vs. active therapies

Study (first author, date)	Outcome	Improvement	GRADE assessment
Der-Petrossian 2000 ²²	SCORAD	Bath PUVA: reduction of 32.9% after 2 weeks, 47.1% after 4 weeks, 65.7% after 6 weeks No significant differences (P = 0.09 in week 2, P = 0.51 in week 4, P = 0.48 in week 6). A faster response to bath PUVA during the first 2 weeks was reported	NB-UVB: reduction of 24.3% after 2 weeks, 44.5% after 4 weeks, 64.1% after 6 weeks ⊕⊕⊕⊕: Very low due to risk of bias, publication bias and imprecision
Tzaneva 2010 ³²	SCORAD	Oral PUVA: reduction from 62.5 at baseline to 36 after 10 exposures and 28.8 after 15 exposures Difference in favour of PUVA (P = 0.041)	MD-UVA1: reduction from 63.7 at baseline to 46.9 after 10 exposures and 40.1 after 15 exposures ⊕⊕⊕⊕: Low due to risk of bias and imprecision
	Length of remission	Oral PUVA: time to relapse 12 weeks Median duration of remission in favour of PUVA (P = 0.012)	MD-UVA1: time to relapse 4 weeks ⊕⊕⊕⊕: Low due to risk of bias and imprecision
Byun 2011 ⁸	SCORAD	Full-spectrum light: reduction from 47.87 at baseline to 36.81 in week 4 (P < 0.01) and to 30.76 in week 8 (P-value not mentioned)	Control with emollients: reduction from 39.79 at baseline to 35.39 in week 4 and to 33.85 in week 8 (P = 0.236) ⊕⊕⊕⊕: Very low due to risk of bias and imprecision

MD, medium-dose; NB, narrowband; SCORAD, Scoring Atopic Dermatitis.

4. Fazit der Autoren

Phototherapy can be a valid therapeutic option for patients with AD. Based on the results of this review, preference is given to UVA1 and NB-UVB. The RCTs in this systematic review were generally small and of heterogeneous quality.

	<p>5. Hinweise</p> <ul style="list-style-type: none"> Keine Angabe zur Vorbehandlung der Patienten; Studien teils mit Populationen mit „concomitant TCS allowed“. Due to the lack of baseline characteristics on the duration and the severity of AD, a conclusion on preference of phototherapy in the acute or chronic phases of AD could not be drawn from the included RCTs. Keine Studien mit Kindern. 																																																																																																																
<p>Broeders JA et al., 2016 [1]. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials (RCTs) comparing topical calcineurin inhibitors with topical corticosteroids for atopic dermatitis: A 15-year experience</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To bring the evidence base up to date and determine the therapy of choice for atopic dermatitis by comparing clinical outcome and costs of topical calcineurin inhibitors with corticosteroids.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Patients with atopic dermatitis</p> <p>Intervention / Komparator: Clearly documented topical treatment with calcineurin inhibitors or corticosteroids</p> <p>Endpunkte</p> <p>Wirksamkeit: improvement of dermatitis and treatment success Sicherheit: adverse events, skin burning, pruritus, adverse events related to treatment, adverse events requiring treatment discontinuation, severe adverse events, atrophy, and skin infection.</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Systematische Recherche bis 5. April 5 2015</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 13 RCTs (including 6954 adults and children)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: mittels Cochrane risk of bias tool, Jadad scoring system</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Qualität der Studien:</p> <p>Table III. Risk of bias summary</p> <table border="1" data-bbox="384 1532 1410 1899"> <thead> <tr> <th></th> <th>Sequence generation</th> <th>Allocation concealment</th> <th>Blinding observer</th> <th>Blinding patient</th> <th>Report loss follow-up</th> <th>No other bias</th> <th>Jadad score</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Bieber et al¹⁹</td> <td>No</td> <td>No</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Doss et al²⁰</td> <td>Yes</td> <td>No</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Doss et al²¹</td> <td>Yes</td> <td>No</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Hofman et al²²</td> <td>No</td> <td>No</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Luger et al²³</td> <td>No</td> <td>No</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Luger et al²⁴</td> <td>No</td> <td>No</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Mandelin et al²⁵</td> <td>No</td> <td>No</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Reitamo et al²⁶</td> <td>Yes</td> <td>No</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Reitamo et al²⁷</td> <td>Yes</td> <td>No</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Reitamo et al²⁸</td> <td>No</td> <td>No</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Reitamo et al²⁹</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Sigurgeirsson et al³¹</td> <td>Yes</td> <td>No</td> <td>No</td> <td>No</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Sikder et al³²</td> <td>No</td> <td>No</td> <td>No</td> <td>No</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>2</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Vergleich der Calcineurin-Inhibitoren vs. Kortikosteroide hinsichtlich:</i> Improvement of dermatitis (basierend auf 11 Studien, 2070 vs. 1964 Patienten): Es zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil für Calcineurin-Inhibitoren vs. Kortikosteroide: RR=1,18 (95%CI 1,04; 1,34)</p>		Sequence generation	Allocation concealment	Blinding observer	Blinding patient	Report loss follow-up	No other bias	Jadad score	Bieber et al ¹⁹	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	4	Doss et al ²⁰	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	5	Doss et al ²¹	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	5	Hofman et al ²²	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	4	Luger et al ²³	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	3	Luger et al ²⁴	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	3	Mandelin et al ²⁵	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	3	Reitamo et al ²⁶	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	4	Reitamo et al ²⁷	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	5	Reitamo et al ²⁸	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	3	Reitamo et al ²⁹	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	5	Sigurgeirsson et al ³¹	Yes	No	No	No	Yes	Yes	3	Sikder et al ³²	No	No	No	No	Yes	Yes	2
	Sequence generation	Allocation concealment	Blinding observer	Blinding patient	Report loss follow-up	No other bias	Jadad score																																																																																																										
Bieber et al ¹⁹	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	4																																																																																																										
Doss et al ²⁰	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	5																																																																																																										
Doss et al ²¹	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	5																																																																																																										
Hofman et al ²²	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	4																																																																																																										
Luger et al ²³	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	3																																																																																																										
Luger et al ²⁴	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	3																																																																																																										
Mandelin et al ²⁵	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	3																																																																																																										
Reitamo et al ²⁶	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	4																																																																																																										
Reitamo et al ²⁷	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	5																																																																																																										
Reitamo et al ²⁸	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	3																																																																																																										
Reitamo et al ²⁹	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	5																																																																																																										
Sigurgeirsson et al ³¹	Yes	No	No	No	Yes	Yes	3																																																																																																										
Sikder et al ³²	No	No	No	No	Yes	Yes	2																																																																																																										

Treatment success (basierend auf 11 Studien, 2502 vs. 2439 Patienten):
Es zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil für Calcineurin-Inhibitoren
vs. Kortikosteroide: RR=1,15 (95%CI 1,00; 1,31)

Adverse events (basierend auf 12 Studien, 3487 vs. 3459 Patienten):
Es zeigte sich ein stat. signifikanter Nachteil für Calcineurin-Inhibitoren
vs. Kortikosteroide: RR=1,28 (95%CI 1,05; 1,58)

4. Fazit der Autoren

[...] Calcineurin inhibitors and corticosteroids have similar efficacy. Calcineurin inhibitors are associated with higher costs and have more adverse events, such as skin burning and pruritus. These results provide level-1a support for the use of corticosteroids as the therapy of choice for atopic dermatitis.

[..] there was a statistical difference in treatment success and improvement of dermatitis in favor of calcineurin inhibitors, but this was not clinically significant compared with corticosteroids. It should however be noted that 8 of the available 12 RCTs compared calcineurin inhibitors with low-potency topical corticosteroids, which introduced a bias toward higher efficacy in the calcineurin inhibitor group.

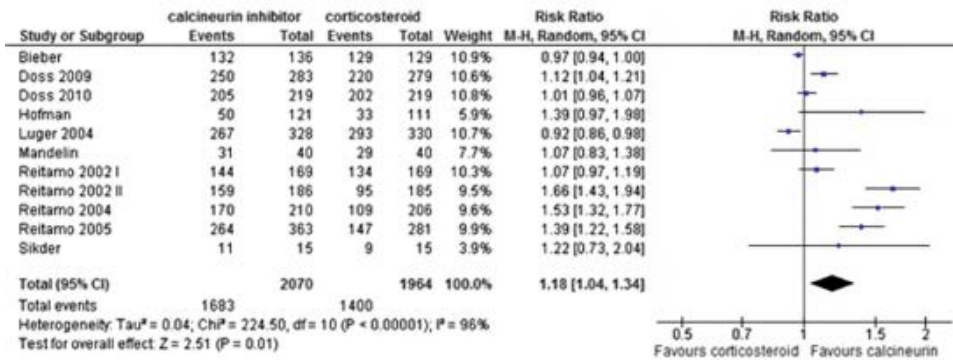


Fig 2. Improvement of dermatitis. Please see Table I for reference citations. CI, Confidence interval; M-H, Mantel-Haenszel.

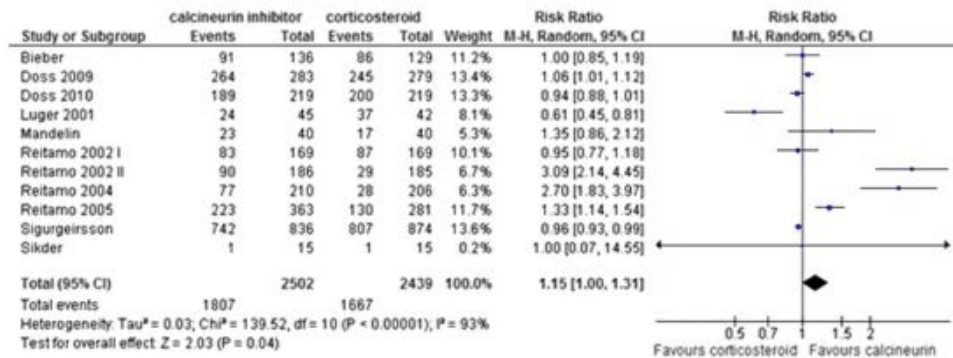


Fig 3. Treatment success. Please see Table I for reference citations. CI, Confidence interval; M-H, Mantel-Haenszel.

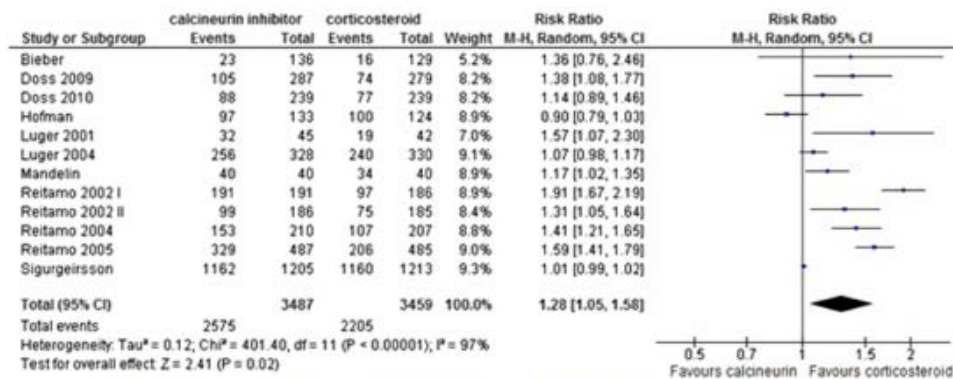


Fig 4. Adverse events. Please see Table I for reference citations. CI, Confidence interval; M-H, Mantel-Haenszel.

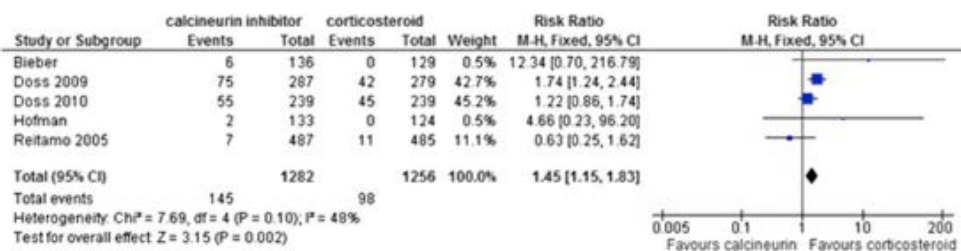


Fig 5. Adverse events related to treatment. Please see Table I for reference citations. *CI*, Confidence interval; *M-H*, Mantel-Haenszel.

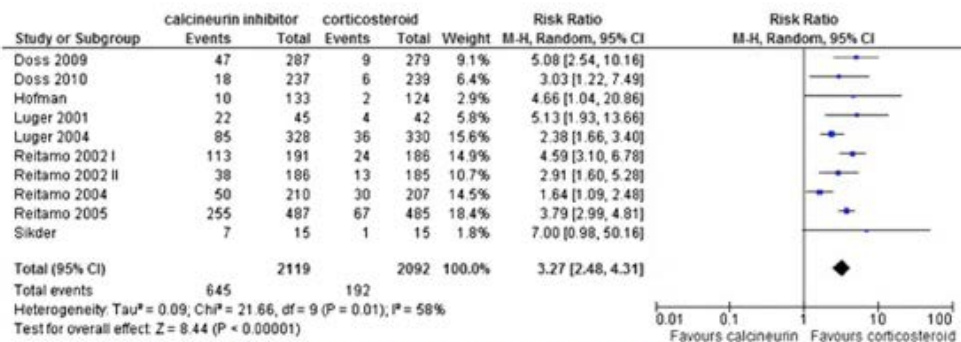


Fig 6. Skin burning. Please see Table I for reference citations. *CI*, Confidence interval; *M-H*, Mantel-Haenszel.

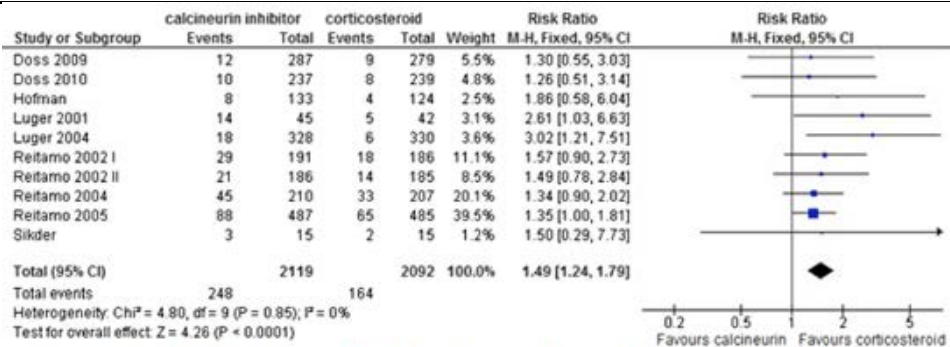


Fig 7. Pruritus. Please see Table I for reference citations. CI, Confidence interval; M-H, Mantel-Haenszel.

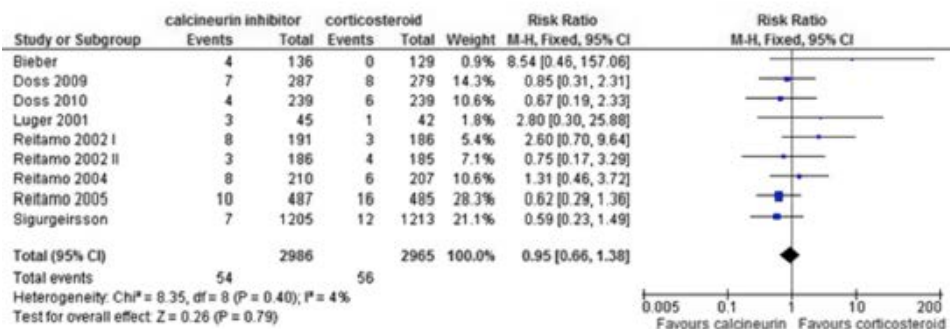


Fig 8. Adverse events requiring treatment discontinuation. Please see Table I for reference citations. CI, Confidence interval; M-H, Mantel-Haenszel.

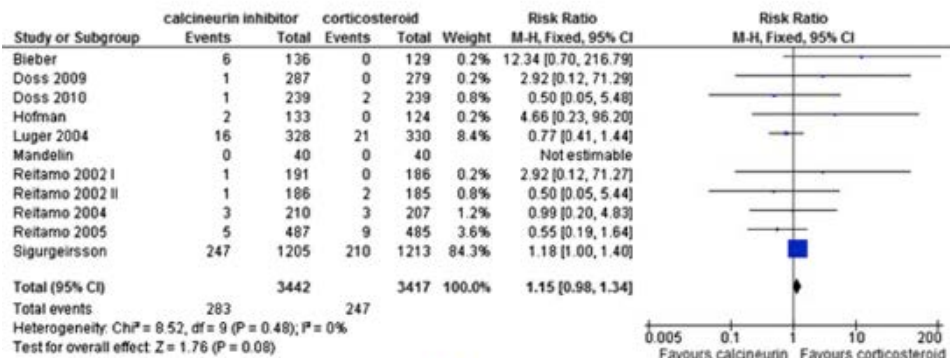


Fig 9. Severe adverse events. Please see Table I for reference citations. CI, Confidence interval; M-H, Mantel-Haenszel.

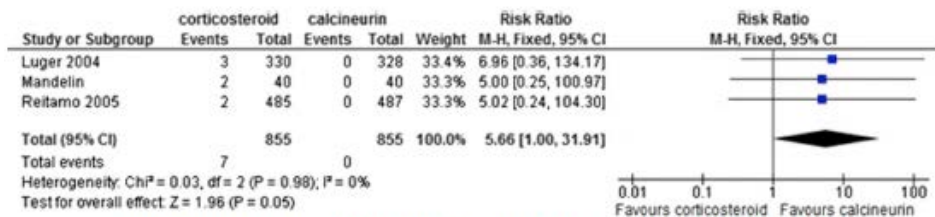


Fig 10. Atrophy. Please see Table I for reference citations. CI, Confidence interval; M-H, Mantel-Haenszel.

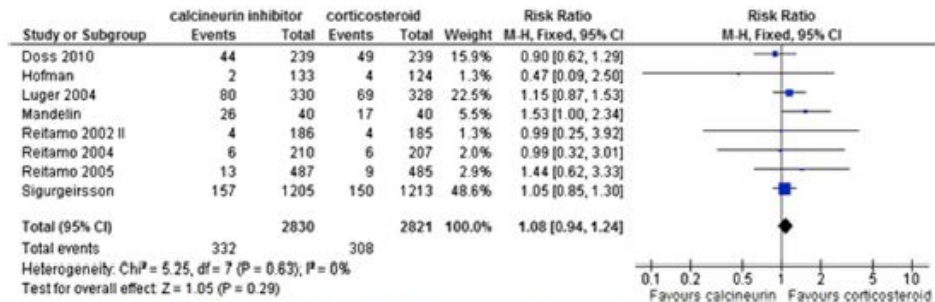


Fig 11. Skin infection. Please see Table I for reference citations. CI, Confidence interval; M-H, Mantel-Haenszel.

5. Hinweise

- An 7 der 13 Studien nahmen Kinder teil (Alter: meist ab 2 Jahren, eine Studie mit Kindern ab 3 Monaten)
- Mit einer Ausnahme wurden alle Studien von pharmazeutischen Unternehmen gefördert.
- Art, Dauer und Dosierungen der Vorbehandlungen in den Studien mit 2. Linie unklar

Leitlinien

<p>Eichenfield LF et al., 2014 [3]. Leitlinie der American Academy of Dermatology</p> <p>Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies</p>	<p>Zielsetzung This guideline addresses the management of pediatric and adult atopic dermatitis (AD; atopic eczema) of all severities. This document is the second part of the series and covers the use of non-pharmacologic approaches (e.g, moisturizers, bathing practices, and wet wraps), along with pharmacologic topical modalities, including corticosteroids, calcineurin inhibitors, antimicrobials, and antihistamines.</p> <p>Fragestellungen</p> <ul style="list-style-type: none">• What is the effectiveness of non-pharmacologic interventions such as moisturizers, prescription emollient devices, bathing practices and oils, and wet wraps for the treatment of atopic dermatitis?• What are the efficacy, optimal dose, frequency of application, and adverse effects of the following agents used as monotherapy or in combination with other topical agents for the treatment of atopic dermatitis?<ul style="list-style-type: none">– Topical corticosteroids– Topical calcineurin inhibitors– Topical antimicrobials/antiseptics– Topical antihistamines
	<p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie</p> <ul style="list-style-type: none">– Systematische Evidenzsuche und -synthese, systematischer Begutachtungsprozess– Suchzeitraum: from November 2003 through November 2012 for clinical questions addressed in the previous version of this guideline published in 2004, and 1964 through 2012 for all newly identified clinical questions– Update: Update und Erweiterung der vorherigen Version aus Mai 2004– Weitere Kriterien für die Qualität einer LL:<ul style="list-style-type: none">• Empfehlungen sind mit Literaturstellen verknüpft.• Gültigkeit der Leitlinie: 5 Jahre• Col: completed, updated and reviewed for potential relevant conflicts of interest throughout guideline development. If a potential conflict was noted, the work group member recused him or herself from discussion and drafting of recommendations pertinent to the topic area of the disclosed interest.• Durchsuchte Datenbanken (für das Update): PubMed, the Cochrane Library, and the Global Resources for Eczema Trials databases <p>Level of Evidence (LoE) Evidence was graded using a 3-point scale based on the quality of study methodology (e.g. randomized control trial, case-control, prospective / retrospective cohort, case series, etc.), and the overall focus of the study (i.e.</p>

diagnosis, treatment/prevention/screening, or prognosis) as follows:

- I. Good-quality patient-oriented evidence (i.e. evidence measuring outcomes that matter to patients: morbidity, mortality, symptom improvement, cost reduction, and quality of life).
- II. Limited-quality patient-oriented evidence.
- III. Other evidence including consensus guidelines, opinion, case studies, or disease-oriented evidence (i.e. evidence measuring intermediate, physiologic, or surrogate end points that may or may not reflect improvements in patient outcomes).

Strength of Recommendation (SoR)

Clinical recommendations were developed based on the best available evidence tabled in the guideline. These are ranked as follows:

- A. Recommendation based on consistent and good-quality patient-oriented evidence.
- B. Recommendation based on inconsistent or limited-quality patient-oriented evidence.
- C. Recommendation based on consensus, opinion, case studies, or disease-oriented evidence.

In those situations where documented evidence-based data is not available, we have utilized expert opinion to generate our clinical recommendations.

Hinweis: keine getrennte Darstellung der Ergebnisse nach Therapielinien

Empfehlungen

Übersicht der Empfehlungen zu topischen Kortikosteroiden und Calcineurin-Inhibitoren

Recommendation	Strength of recommendation	Level of evidence
Use of TCS	A	I
Consideration of a variety of factors in TCS selection	C	III
Frequency of application	B	II
Proactive use of TCS for maintenance	B	II
Need for consideration of side effects with use	A	I
Need for monitoring for cutaneous side effects with potent TCS	B	III
Specific routine monitoring for systemic side effects with TCS not needed	C	III
Addressing fears with use	B	III
Use of TCI	A	I
Use as steroid-sparing agents	A	I
Off-label use of TCI in those age <2 y	A	I
Counseling on local reactions with TCI and the preceding use of TCS	B	II
Proactive use of TCI for maintenance	A	I
Concomitant TCS and TCI use	B	II
Informing patients regarding theoretical risk of cutaneous viral infections with use	C	III
Awareness of black-box warning of TCI	C	III
Routine monitoring of TCI blood levels not needed	A	I

AD, Atopic dermatitis; TCI, topical calcineurin inhibitors; TCS, topical corticosteroids.

Topical corticosteroids

Topical corticosteroids are recommended for AD-affected individuals who have failed to respond to good skin care and regular use of emollients alone. **(SoR A, LoE I)**

A variety of factors should be considered when choosing a particular topical corticosteroid for the treatment of AD, including patient age, areas of the body to which the medication will be applied, and other patient factors such as degree of xerosis, patient preference, and cost of medication. **(SoR C, LoE III)**

Twice-daily application of corticosteroids is generally recommended for the treatment of AD; however, evidence suggests that once-daily application of some corticosteroids may be sufficient. **(SoR B, LoE II)**

Proactive, intermittent use of topical corticosteroids as maintenance therapy (1-2 times/wk) on areas that commonly flare is recommended to help prevent relapses and is more effective than use of emollients alone. **(SoR B, LoE II)**

The potential for both topical and systemic side effects, including possible hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression, should be considered, particularly in children with AD in whom corticosteroids are used. **(SoR A, LoE I)**

Monitoring by physical examination for cutaneous side effects during long-term, potent steroid use is recommended. **(SoR B, LoE III)**

No specific monitoring for systemic side effects is routinely recommended for patients with AD. **(SoR C, LoE III)**

Patient fears of side effects associated with the use of topical corticosteroids for AD should be recognized and addressed to improve adherence and avoid undertreatment. **(SoR B, LoE III)**

Topical calcineurin inhibitors (TCI)

TCI are recommended and effective for acute and chronic treatment, along with maintenance, in **both adults and children** with AD, and are particularly useful in selected clinical situations (siehe Box 1). **(SoR A, LoE I)**

Box 1. Clinical situations in which topical calcineurin inhibitors may be preferable to topical steroids

Recalcitrance to steroids Sensitive areas (eg, face, anogenital, skin folds) Steroid-induced atrophy Long-term uninterrupted topical steroid use

TCI are recommended for use on actively affected areas as a steroid-sparing agent for the treatment of AD. **(SoR A, LoE I)**

For patients with AD < 2 years of age with mild to severe disease, off-label use of 0.03% tacrolimus or 1% pimecrolimus ointment can be recommended. **(SoR A, LoE I)**

Pimecrolimus cream and tacrolimus ointment may cause skin burning and pruritus, especially when applied to acutely inflamed skin. Initial treatment of patients with AD using topical corticosteroids should be considered to minimize TCI application site reactions. Patients with AD should be counseled about the possibility of these reactions. **(SoR B, LoE II)**

Proactive, intermittent use of TCI as maintenance therapy (2-3 times per week) on areas that commonly flare is recommended to help prevent relapses while reducing the need for topical corticosteroids, and is more effective than the use of emollients alone. **(SoR A, LoE I)**

The concomitant use of a topical corticosteroid with a TCI may be recommended for the treatment of AD. **(SoR B, LoE II)**

No consistent increases in the prevalence of cutaneous viral infections have been seen with continuous or intermittent use of TCI for up to 5 years; however, physicians should inform their patients of these theoretical cutaneous risks, given the lack of safety data for longer periods of time. **(SoR C, LoE III)**

Clinicians should be aware of the black-box warning on the use of TCI for patients with AD and discuss as warranted. **(SoR C, LoE III)**

	<p>Routine blood monitoring of tacrolimus and pimecrolimus levels in patients with AD who are applying these agents is not recommended at this time. (SoR A, LoE I)</p>
<p>Sidbury R et al., 2014 [12]. Leitlinie der American Academy of Dermatology</p> <p>Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents</p>	<p>Zielsetzung This guideline addresses the management of pediatric and adult atopic dermatitis (AD; atopic eczema) of all severities. This document is the third of four publications in the series and discusses the management of atopic dermatitis via phototherapy and systemic agents, including immunomodulators, antimicrobials, and antihistamines.</p> <p>Fragestellungen</p> <ul style="list-style-type: none"> – Which immunomodulatory agents are efficacious and safe for the treatment of atopic dermatitis? <ul style="list-style-type: none"> • Cyclosporine A • Systemic steroids • Oral calcineurin inhibitors – What is the efficacy of systemic antimicrobials and systemic antihistamines for the treatment of atopic dermatitis? – What is the optimal dose, frequency of use, adverse effects, and efficacy of phototherapy and photochemotherapy for the treatment of atopic dermatitis? <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie</p> <ul style="list-style-type: none"> – Systematische Evidenzsuche und -synthese, systematischer Begutachtungsprozess – Suchzeitraum: from November 2003 through November 2012 for clinical questions addressed in the previous version of this guideline published in 2004, and 1960-2012 for all newly identified clinical questions – Update: Update und Erweiterung der vorherigen Version aus Mai 2004 – Weitere Kriterien für die Qualität einer LL: <ul style="list-style-type: none"> • Empfehlungen sind mit Literaturstellen verknüpft. • Gültigkeit der Leitlinie: 5 Jahre • Col: completed, updated and reviewed for potential relevant conflicts of interest throughout guideline development. If a potential conflict was noted, the work group member recused him or herself from discussion and drafting of recommendations pertinent to the topic area of the disclosed interest. • Durchsuchte Datenbanken (für das Update): PubMed and the Global Resources for Eczema Trials (GREAT)¹ databases <p>Level of Evidence (LoE) Evidence was graded using a 3-point scale based on the quality of study methodology (e.g. randomized control trial, case-control, prospective / retrospective cohort, case series, etc.), and the overall focus of the study (i.e. diagnosis, treatment/prevention/screening, or prognosis) as follows:</p>

- IV. Good-quality patient-oriented evidence (i.e. evidence measuring outcomes that matter to patients: morbidity, mortality, symptom improvement, cost reduction, and quality of life).
- V. Limited-quality patient-oriented evidence.
- VI. Other evidence including consensus guidelines, opinion, case studies, or disease-oriented evidence (i.e. evidence measuring intermediate, physiologic, or surrogate end points that may or may not reflect improvements in patient outcomes).

Strength of Recommendation (SoR)

Clinical recommendations were developed based on the best available evidence tabled in the guideline. These are ranked as follows:

- A. Recommendation based on consistent and good-quality patient-oriented evidence.
- B. Recommendation based on inconsistent or limited-quality patient-oriented evidence.
- C. Recommendation based on consensus, opinion, case studies, or disease-oriented evidence.

In those situations where documented evidence-based data is not available, we have utilized expert opinion to generate our clinical recommendations.

Empfehlungen

Übersicht der Empfehlungen zu den ausgewählten Therapien

Recommendation	Strength of Recommendation	Level of Evidence
Phototherapy (all forms)	B	II
• Home phototherapy	C	III
Cyclosporine	B	I-II
Systemic steroids	B	II
Against use of systemic antihistamines	C	III
• Sedating	A	II
• Non-sedating		

Phototherapy

Phototherapy is a second line treatment, after failure of first-line treatment (emollients, topical steroids, and topical calcineurin inhibitors). Phototherapy can be used as maintenance therapy in patients with chronic disease. Phototherapy treatment of all forms should be under the guidance and ongoing supervision of a physician knowledgeable in phototherapy techniques. The light modality chosen should be guided by factors such as availability, cost, patient skin type, skin cancer history, patient use of photosensitizing medications, etc.

The dosing and scheduling of light should be based upon minimal erythema dose (MED) and/or Fitzpatrick skin type.

Home phototherapy under the direction of a physician may be considered for patients who are unable to receive phototherapy in an office setting.

Hinweis: While it would be helpful to denote one or more forms of phototherapy as superior to all others, this is not possible given limited head-to-head trials and a lack of comprehensive comparative studies.

Systemic immunomodulatory agents

Systemic immunomodulatory agents are indicated for the subset of adult and pediatric patients in whom optimized topical regimens and/or phototherapy do not adequately control the signs and symptoms of disease.

Systemic immunomodulatory agents are indicated when the patient's skin disease has significant negative physical, emotional, or social impact.

All immunomodulatory agents should be adjusted to the minimal effective dose once response is attained and sustained. Adjunctive therapies should be continued in order to use the lowest dose and duration of systemic agent possible.

Insufficient data exists to firmly recommend optimal dosing, duration of therapy, and precise monitoring protocols for any systemic immunemodulating medication.

Treatment decisions should be based on each individual patient's AD status (current and historical), comorbidities, and preferences.

Cyclosporine

Cyclosporine is effective and recommended as a treatment option for patients with AD refractory to conventional topical treatment.

(SoR B, LoE I-II)

Systemic steroids

Systemic steroids should be avoided if possible for the treatment of AD. Their use should be exclusively reserved for acute, severe exacerbations and as a short-term bridge therapy to other systemic, steroid-sparing therapy.

(SoR B, LoE II)

Systemic antihistamines

There is insufficient evidence to recommend the general use of antihistamines as part of the treatment of atopic dermatitis.

Short-term, intermittent use of sedating antihistamines may be beneficial in the setting of sleep loss secondary to itch, but should not be substituted for management of atopic dermatitis with topical therapies.

Non-sedating antihistamines are not recommended as a routine treatment for atopic dermatitis in the absence of urticaria or other atopic conditions such as rhinoconjunctivitis.

Recommendation	Strength of Recommendation	Level of Evidence
Against use of systemic antihistamines	C	III
• Sedating	A	II
• Non-sedating		

Subcommittee "Atopic Eczema" of the European Dermatology Forum,

Zielsetzung

This guideline has been prepared for physicians, especially dermatologists, paediatricians, general practitioners and all specialists taking care of patients suffering from atopic eczema (AE) (= atopic dermatitis, eczema, "Neurodermitis"). Also patients and relatives should be able to get reliable information and evaluation with regard to evidence-based therapeutic modalities.

2014 [13].	The guideline committee decided that these guidelines should strictly concentrate on therapeutic regimens.										
Leitlinie des European Dermatology Forum	<p>Methodik</p>										
Guideline on the Treatment of Atopic Eczema (Atopic Dermatitis)	<p>Grundlage der Leitlinie</p> <ul style="list-style-type: none"> – LL basiert auf einer LL, einem HTA und einem Positionspapier: The existing evidence-based National guideline from Germany (Werfel et al. 2009), the HTA report (Hoare 2000) as well as the position statement of the ETFAD (= European Task Force on Atopic Dermatitis) (Darsow et al. 2010) were compared and evaluated using the national standard Appraisal of Guidelines Research and Evaluation (AGREE). The committee decided that all the documents fulfilled enough criteria to be used as the base of the new evidence-based European Guidelines on Treatment of Atopic Eczema. – Konsensusprozess: The committee designated especially important areas as those requiring consensus. The consensus process consisted of a nominal group process and a DELPHI procedure. – Suchzeitraum: <ul style="list-style-type: none"> Newer literature published after the German Guidelines and the ETFAD Position Statement was searched using medline, EMBASE and the Cochrane Library. – Weitere Kriterien für die Qualität einer LL: <ul style="list-style-type: none"> • Empfehlungen sind mit Literaturstellen verknüpft. • Col sind veröffentlicht. • Zeitraum der systematischen Update-Recherche wurde nicht angegeben. • Durchsuchte Datenbanken: medline, EMBASE and the Cochrane Library • Gültigkeit: These guidelines will require updating approximately every five years. Based on new HTA reports the development of a S3 guideline might be advisable. <p>Level of Evidence (LoE)</p> <p>Table 1 Grades of evidence</p> <ul style="list-style-type: none"> 1a) Metaanalysis of randomized clinical trials (RCT) 1b) Single RCTs 2a) Systematic review of cohort studies 2b) Single cohort studies and RCTs of limited quality 3a) Systematic review of case control studies 3b) Single case control study 4) Case series, case cohort studies or cohort studies of limited quality <p>Strength of Recommendation (SoR)</p> <table border="1" data-bbox="491 1711 1225 1872"> <thead> <tr> <th>Recommendation strength</th> <th>Evidence grade</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>1a, 1b</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>2a, 2b, 3a, 3b</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>Expert opinion</td> </tr> </tbody> </table> <p>Hinweis: Zumindest eine der Grundlagen dieser adaptierten Leitlinie, die Leitlinie von Werfel et al., sind derzeit bereits veraltet, d.h. durch eine neue Version (Stand 2016; siehe unten ergänzende Dokumente) ersetzt.</p> <p>Empfehlungen</p>	Recommendation strength	Evidence grade	A	1a, 1b	B	2a, 2b, 3a, 3b	C	4	D	Expert opinion
Recommendation strength	Evidence grade										
A	1a, 1b										
B	2a, 2b, 3a, 3b										
C	4										
D	Expert opinion										

Hinweis: In dieser Leitlinie ist AE definiert als „Atopic Eczema“ und nicht als adverse event wie im Rest des Dokuments.

Topical anti-inflammatory therapy

Glucocorticosteroids

Topical corticosteroids are important anti-inflammatory drugs to be used in AE, especially in the acute phase (**LoE: –, SoR: D**).

Topical corticosteroids have a significant effect improving skin lesions compared to placebo (**LoE: 1b, SoR: A**).

Topical corticosteroids with an improved risk-benefit ratio are recommended in AE (**LoE: –, SoR: D**).

The efficacy of topical glucocorticosteroids (**LoE: 1b, SoR: A**) can be increased by using wet wraps (**LoE: 1b, SoR: A**).

Proactive ‘therapy’, e.g. twice weekly application in the long-term follow-up may help to reduce relapses (**LoE: 1b, SoR: A**).

Topical calcineurin inhibitors (TCI)

TCI are important anti-inflammatory drugs to be used in AE (**LoE: –, SoR: D**).

TCI have a significant effect compared to placebo in short-term and long-term treatment of AE (**LoE: 1b, SoR: A**).

TCIs are especially indicated in problem areas (face, intertriginous sites, anogenital area; **LoE: 1b, SoR: A**).

Proactive therapy with twice weekly application of tacrolimus ointment may reduce relapses (**LoE: 1b, SoR: A**).

Effective sun protection should be recommended in patients treated with TCI (**LoE: –, SoR: D**).

Antipruritic therapy

There is evidence that topical corticosteroids can be used in the initial phase of AE exacerbation to control pruritus (**LoE: 1b, SoR: A**).

There is evidence that TCI can be used in AE until clearance of eczema to control pruritus (**LoE: 1b, SoR: A**).

There is evidence that UV-therapy can be used in AE to relieve pruritus. Narrow band UVB seems to be most preferable (**LoE: 2b, SoR: B**).

Antihistamines

There is not enough evidence to support the general use of both first and second generation antihistamines (H1-antagonists) for treatment of pruritus in AE (**LoE: 1b, SoR: A**).

Phototherapy

Narrow-band UVB is to be preferred to broad-band UVB (**LoE: 1a, SoR: A**).

Medium-dose UVA1 is similar in efficacy as narrow-band UVB (**LoE: 1b, SoR: A**).

Topical steroids and emollients should be considered at the beginning of phototherapy to reduce flare-up (**LoE: –; SoR: C**).

All UV treatments pose a long-term risk for development of skin cancer (**LoE: 2a, SoR: B**).

PUVA therapy is not a first choice therapy. It provides a better short- and long-term response than medium-dose UVA1 (**LoE: 1b, SoR: A**).

	<p><u>Systemic immunosuppressive treatment</u></p> <p>Oral glucocorticosteroids</p> <p>Systemic steroids have a largely unfavourable risk/benefit ratio for treatment of AE. (LoE: -, SoR: D).</p> <p>Short-term (up to 1 week) treatment may be an option to treat an acute flare in exceptional cases of atopic eczema. Restrictive use, largely limited to adult patients with severe atopic eczema, is recommended (LoE: -, SoR: D).</p> <p>The recommended daily dose should be adjusted to body weight. Long term use in AE patients is not recommended. The indication for oral steroids in children should be handled even more cautiously than in adults (LoE: -, SoR: D).</p> <p>Ciclosporin A</p> <p>Ciclosporin may be used in chronic, severe cases of AE in adults (LoE: 1a, SoR: A).</p> <p>Well known side effects of ciclosporin limit its use in AE (LoE: -, SoR: D).</p> <p>An initial daily dose of 2.5–3.5 mg/kg/day and a maximal daily dose of 5 mg/kg/day, divided upon two single doses, are recommended. A dose reduction of 0.5–1.0 mg/kg/day every 2 weeks is recommended, as indicated by clinical efficacy (LoE: -, SoR: D).</p> <p>Ciclosporin trough levels do not need to be assessed during therapy (LoE: -, SoR: D).</p> <p>Ciclosporin may be used ‘off label’ in children and adolescent patients showing a refractory or severe course of disease (LoE: 2b, SoR: B).</p> <p>A detailed patient monitoring, especially of the renal status, is advisable. Although there are no controlled studies available regarding the efficacy of vaccination during ciclosporin therapy, there is no evidence for a failure during ciclosporin either. Hence, a traditional cessation of therapy of 2 weeks before and 4–6 weeks after vaccination seems possible. Clinically, there is no evidence for this recommendation (LoE: -, SoR: D).</p> <p>A combination therapy of ciclosporin with UV therapy is not indicated because the incidence of cutaneous malignancies may be increased (LoE: -, SoR: D).</p>
<p>Schneider L et al., 2013 [11].</p> <p>Atopic dermatitis: A practice parameter update 2012</p>	<p>Zielsetzung</p> <p>This parameter was developed by the Joint Task Force on Practice Parameters, representing the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI); the American College of Allergy, Asthma & Immunology (ACAAI); and the Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie</p> <ul style="list-style-type: none"> – Systematische Literaturrecherche ohne formalisierte Konsensusprozesse – Suchzeitraum (des Updates): von Januar 2003 bis Juni 2012 – Update: The current document builds on the 2004 parameter on AD. – Weitere Kriterien für die Qualität einer LL: <ul style="list-style-type: none"> • Col online einsehbar; Members who have a potential conflict of interest either do not participate in discussions concerning topics related to the potential conflict, or if they do write a section on that topic, the workgroup completely rewrites it without their involvement. • Empfehlungen sind <u>nicht</u> direkt mit Literaturstellen verknüpft.

- Durchsuchte Datenbanken: PubMed and the Cochrane Database of Systematic Reviews

Level of Evidence (LoE)

- Ia Evidence from meta-analysis of randomized controlled trials
- Ib Evidence from at least 1 randomized controlled trial
- IIa Evidence from at least 1 controlled study without randomization
- IIb Evidence from at least 1 other type of quasiexperimental study
- III Evidence from nonexperimental descriptive studies, such as comparative studies
- IV Evidence from expert committee reports, opinions or clinical experience of respected authorities or both

Strength of Recommendation (SoR)

- A Directly based on category I evidence
- B Directly based on category II evidence or extrapolated recommendation from category I evidence
- C Directly based on category III evidence or extrapolated recommendation from category I or II evidence
- D Directly based on category IV evidence or extrapolated recommendation from category I, II, or III evidence
- LB Laboratory based
- NR Not rated

Empfehlungen

Flow Chart

Das Flow Chart zur Behandlung von AD ist im Anhang in **Fehler!**
Verweisquelle konnte nicht gefunden werden. abgebildet.

Summary Statements

First-line management and treatment

The intensity of management and treatment of AD is dictated by the severity of illness, which relates to the effect of AD on the quality of life of the patient and his or her family. **(SoR: A)**

Clinicians should use a systematic, multipronged approach that includes skin hydration, topical anti-inflammatory medications, antipruritic therapy, antibacterial measures, and elimination of exacerbating factors. Clinicians should evaluate the success of the approach and modify the treatment plan, if needed. **(SoR: A)**

Topical corticosteroids

If AD is not controlled by moisturizers alone, then the clinician should recommend a topical corticosteroid. **(SoR: A)**

Low-potency corticosteroids are recommended for maintenance therapy, whereas intermediate and high-potency corticosteroids should be used for the treatment of clinical exacerbation over short periods of time. **(SoR: A)**

Clinicians should not prescribe potent fluorinated corticosteroids for use on the face, eyelids, genitalia, and intertriginous areas or in **young infants**. **(SoR: D)**

Clinicians should recommend ultrahigh-potency corticosteroids only for very short periods (1-2 weeks) and in non-facial non-skinfold areas. **(SoR: D)**

When prescribing topical steroids, clinicians should remember that the degree of corticosteroid absorption through the skin and hence the potential for systemic adverse effects are directly dependent on the surface area of the skin involved, thickness of the skin, the use of occlusive dressing, and the potency

	<p>of the corticosteroid preparation. (SoR: D)</p> <p><u>Topical calcineurin inhibitors</u></p> <p>Topical tacrolimus Clinicians can consider the use of tacrolimus ointment, which has been shown to be effective and safe in both adults and children older than 2 years for the treatment of AD, with most patients experiencing a reduction of pruritus within 3 days of initiating therapy. (SoR: A) Clinicians should consider the use of tacrolimus ointment, which, unlike topical steroids, does not cause atrophy for eczema on the face, eyelid, and skin folds that is unresponsive to low-potency topical steroids. (SoR: A) Clinicians must counsel patients that transient localized burning and itching can occur during the first week of topical tacrolimus. This might limit its usefulness in certain patients. (SoR: A) Once a flare is controlled, the clinician might consider prescribing tacrolimus ointment twice daily, twice weekly to eczema-prone areas to prevent future flares. (SoR: A)</p> <p>Topical pimecrolimus Clinicians should consider the use of topical pimecrolimus cream, which is a calcineurin inhibitor that safely decreases the number of flares, reduces the need for corticosteroids, does not cause skin atrophy, and controls pruritus. (SoR: A)</p> <p><u>Antihistamines</u> Some patients might benefit from the use of antihistamines for the relief of pruritus associated with AD. (SoR: C) Treatment of AD with topical antihistamines is generally not recommended because of potential cutaneous sensitization. (SoR: C)</p> <p><u>Treatment of the difficult-to-manage patient</u></p> <p>Systemic immunomodulating agents Immunomodulating agents, such as cyclosporine, mycophenolate mofetil, azathioprine, IFN-g, and corticosteroids, have been shown to provide benefit for patients with severe refractory AD, although the clinician should consider their potential serious adverse effects. (SoR: A)</p> <p><u>Phototherapy</u> UV therapy can be a useful treatment for recalcitrant AD. The most effective phototherapy option that is available in the United States is narrowband UVB. (SoR: A) The clinician should consider referral to a center with phototherapy availability.</p>
<p>Saeki H et al., 2016 [10]. Clinical Practice Guidelines for the Management of Atopic Dermatitis 2016</p>	<p>The Guidelines for the Management of Atopic Dermatitis of the Japanese Dermatological Association (JDA) were first prepared in 2000 and basically designed for dermatologists who treat patients in primary care to advanced specialty-required phases in the treatment of AD</p> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Literatursuche: by the end of December 2013, in principle. • CQs were established by selecting 22 topics in February 2014 after discussion at the committee in consideration also of the opinions obtained in January 2014 from the Japan Allergy Tomono Kai as representatives of

patients

- The evidence levels and recommendation grades in the present Guidelines were determined by referring to the evidence levels and strength of recommendations used in the GRADE system, 115 Minds handbook for clinical practice guideline development 2014, and clinical guidelines for infusion therapy in advanced cancer patients 2013.
- The evidence level was an eventual judgment concerning the “quality of evidence” based on evidence concerning important outcomes reached as a consensus of the committee by comprehensive evaluation of the design and quality of research, whether or not the results were coherent/consistent, and whether or not the subjects, intervention, and outcome of the study were consistent with the assumed situations.

Level of Evidence (LoE)

Table 6. Evidence level

A: High	The results are nearly established and unlikely to be changed markedly by future studies.
B: Low	There are studies that support the results, but the results are insufficient and may be changed markedly by future studies.
C: Very low	There are no high-quality studies that support the results.

Table 7. Designs of studies used as references for the determination of the evidence level

A	A large number of randomized controlled trials with high quality and consistent results Meta-analyses of randomized controlled trials
B	Randomized controlled trials with inconsistent results Randomized controlled trials of questionable quality or the presence of a few randomized controlled trials Non-randomized controlled trials [†] Many controlled before-and-after trials or observational studies [‡] with consistent results
C	A few controlled before-and-after trials or observational studies, case reports and expert opinions

[†]Including controlled cross-over study. [‡]Including estimation of results of active treatment group, or placebo-controlled group, in randomized controlled trials as before-and-after trials or observational studies.

Grade of Recommendation (GoR)

Table 8. Recommendation grade

1: Strong recommendation	The advantage of the recommended treatment is significant, and may exceed treatment-related burdens.
2: Weak recommendation (suggestion)	The advantage of the recommended treatment is inaccurate, or may antagonize treatment-related harms and burdens.

Table 9. Clinical significance of the recommendation grade and evidence level

1A	The evidence level is high, and the benefits obtained by the treatment are large and considered to surpass the harm or burdens that may be caused by the treatment. Therefore, the physician is advised to perform the recommended treatment.
1B/1C	Although the evidence level is low (B) or very low (C), the benefits obtained by the treatment are large and considered to surpass the harm and burdens that may be caused by the treatment. Therefore, the physician is advised to perform the recommended treatment with the understanding that the evidence is insufficient.
2A/ 2B/ 2C	The magnitude of the benefits obtained by the recommended treatment is uncertain, or the benefits are considered to be nearly equal to the harm or burdens caused by the treatment. The evidence level is high (A), low (B), or very low (C). Therefore, the physician is advised to select and propose the treatment and to confer with the patient about whether the treatment should be performed.

Empfehlungen

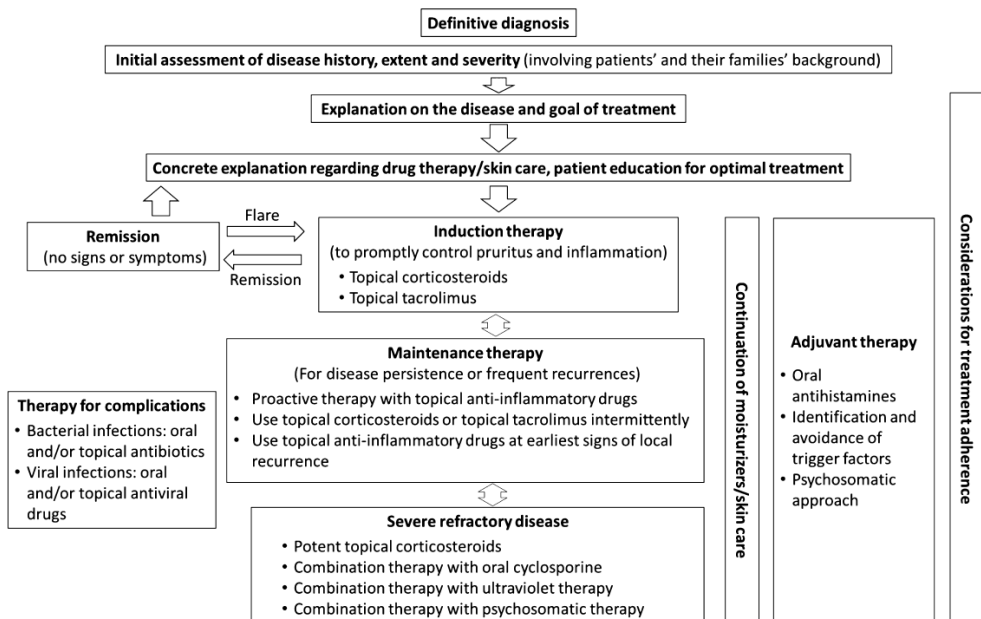


Figure 3. Algorithm for treatment of atopic dermatitis.

CQ8. IS PROACTIVE THERAPY USEFUL FOR MAINTAINING THE REMISSION OF ADRELATED ECZEMA LESIONS CHARACTERIZED BY REPEATED RECURRENCE?

Recommendation comments: Proactive therapy is useful for maintaining the remission of eczema lesions characterized by repeated recurrence, and is relatively safe.

Recommendation grade: 1, Evidence level: A

Explanation: Proactive therapy is a treatment in which a topical corticosteroid or tacrolimus ointment is applied to the skin, where there is no inflammation after acute-phase treatment, twice a week, to prevent the recurrence of dermatitis.

Recently, it has commonly been selected as a strategy for maintaining the remission of AD. Ten RCTs and 1 systematic review indicated that proactive therapy was useful for maintaining remission.^{161–171} Proactive therapy with topical corticosteroids or tacrolimus ointment is useful for preventing the recurrence of eczema. Concerning its safety, many studies reported that there was no difference in the incidence of adverse events between a vehicle and topical corticosteroids/ tacrolimus during a 16-week/1-year follow-up^{161–170}; proactive therapy may be relatively safe. However, no study has examined the safety of proactive therapy, with a longer period of follow-up. With respect to the appearance of adverse reactions, careful observation is necessary. Furthermore, it must be considered that proactive therapy is not a treatment method for

patients without a marked improvement in dermatitis. In addition, the extent of application required, timing of switching daily administration to intermittent application, and timing of completion should be determined in accordance with individual patients. Therefore, proactive therapy should be performed by physicians specializing in the assessment of AD-related skin symptoms or in cooperation with physicians specializing in the assessment of skin symptoms.

REFERENCES

- 161 Peserico A, St€adtler G, Sebastian M, Fernandez RS, Vick K, Bieber T. Reduction of relapses of atopic dermatitis with methylprednisolone aceponate cream twice weekly in addition to maintenance treatment with emollient: a multicentre, randomized, double-blind, controlled study. *Br J Dermatol* 2008; 158: 801–807.
- 162 Hanifin J, Gupta AK, Rajagopalan R. Intermittent dosing of fluticasone propionate cream for reducing the risk of relapse in atopic dermatitis patients. *Br J Dermatol* 2002; 147: 528–537.
- 163 Berth-Jones J, Damstra RJ, Golsch S et al. Twice weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis: randomised, double blind, parallel group study. *BMJ* 2003; 326: 1367.
- 164 Glazenburg EJ, Wolkerstorfer A, Gerretsen AL, Mulder PG, Oranje AP. Efficacy and safety of fluticasone propionate 0.005% ointment in the long-term maintenance treatment of children with atopic dermatitis: differences between boys and girls? *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20: 59–66.
- 165 Van Der Meer JB, Glazenburg EJ, Mulder PG, Eggink HF, Coenraads PJ. The management of moderate to severe atopic dermatitis in adults with topical fluticasone propionate. The Netherlands Adult Atopic Dermatitis Study Group. *Br J Dermatol* 1999; 140: 1114–1121.
- 166 Chung BY, Kim HO, Kim JH, Cho SI, Lee CH, Park CW. The proactive treatment of atopic dermatitis with tacrolimus ointment in Korean patients: a comparative study between once-weekly and thrice-weekly applications. *Br J Dermatol* 2013; 168: 908–910.
- 167 Poole CD, Chambers C, Sidhu MK, Currie CJ. Health-related utility among adults with atopic dermatitis treated with 0.1% tacrolimus ointment as maintenance therapy over the long term: findings from the Protopic CONTROL study. *Br J Dermatol* 2009; 161: 1335–1440.
- 168 Breneman D, Fleischer AB Jr, Abramovits W et al. Intermittent therapy for flare prevention and long-term disease control in stabilized atopic dermatitis: a randomized comparison of 3-times weekly applications of tacrolimus ointment versus vehicle. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 990–999.
- 169 Wollenberg A, Reitamo S, Atzori F et al. Proactive treatment of atopic dermatitis in adults with 0.1% tacrolimus ointment. *Allergy* 2008; 63: 742–750.
- 170 Thacoi D, Reitamo S, Gonzalez Ensenat MA et al. Proactive disease management with 0.03% tacrolimus ointment for children with atopic dermatitis: results of a randomized, multicentre, comparative study. *Br J Dermatol* 2008; 159: 1348–1356.
- 171 Schmitt J, von Kobyletzki L, Svensson A, Apfelbacher C. Efficacy and tolerability of proactive treatment with topical corticosteroids and calcineurin inhibitors for atopic eczema: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2011; 164: 415–428.

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

<p>Werfel T et al., 2016 [14].</p> <p>Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis]</p>	<p><u>Hinweis:</u> <i>Diese deutsche Leitlinie ist der Entwicklungsstufe S2k zugeordnet und entspricht damit nicht den höchsten methodischen Anforderungen für Leitlinien. Sie wurde hier dennoch aufgrund ihrer Aktualität und des geeigneten Versorgungskontextes dargestellt. Zudem ist darauf hinzuweisen, dass die Vorgängerversion der Leitlinie aus 2008 eine höhere Entwicklungsstufe S2e hatte und als Basis für die dargestellte europäische Leitlinie des Subcommittee "Atopic Eczema" of the European Dermatology Forum, 2014 [13] diente.</i></p> <p>Zielsetzung Allgemeines Ziel der Leitlinie ist es, Dermatologen, Pädiatern, Allgemeinmedizinern 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 deutsche AWMF-Leitlinie „Neurodermitis“ wurde inhaltlich mit der entsprechenden Europäischen Leitlinie [13] abgestimmt.</p>
	<p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie</p> <ul style="list-style-type: none"> – Entwicklungsstufe: S2k → konsensbasiert AWMF-Registernummer: 013–027 Erstellungsdatum: 04/2008 Letzte Überarbeitung: 03/2015 Gültigkeitsdauer: bis 05/2018 Nächste Überarbeitung geplant für: 05/2018 – Systematische Literatursuche und strukturierter Konsensprozess (Konsensuskonferenz unter Verwendung eines nominalen Gruppenprozesses oder Delphi-Verfahren) – Update: Leitlinie ist eine Aktualisierung der 2008 publizierten AWMF-S2-Leitlinie Neurodermitis. – Suchzeitraum (Update): bis Januar 2014 – Weitere Kriterien für die Qualität einer LL: <ul style="list-style-type: none"> • Empfehlungen sind mit Literaturstellen verknüpft. • CoI-Erklärungen einsehbar <p>Level of Evidence (LoE): keine Angaben</p> <p>Grade of Recommendation (GoR)</p>

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

Empfehlungen

Stufentherapie bei Neurodermitis

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

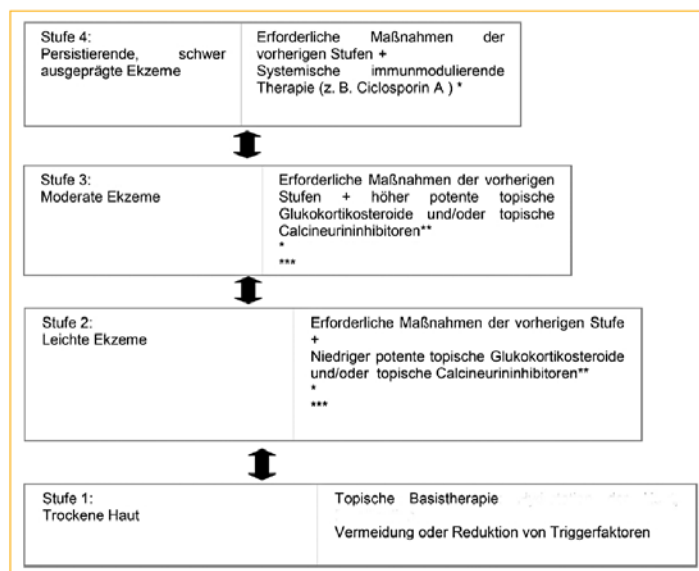


Abbildung 1 Stufentherapie der Neurodermitis. Die Abbildung enthält aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht alle Verfahren, die in dieser Leitlinie diskutiert werden *Eine UV-Therapie ist häufig ab Stufe 2 unter Berücksichtigung der Altersbeschränkung (nicht im Kindesalter) indiziert. Cave: keine Kombination 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, Kapillitium bei Säuglingen) topische Calcineurininhibitoren. ***Die zusätzliche Anwendung von antipruriginösen und antiseptischen Wirkstoffen kann erwogen werden.

Topische Therapie mit Glukokortikosteroiden

- ☐ Der Einsatz von topischen Glukokortikosteroiden unter Berücksichtigung des Nutzen-Nebenwirkungs-Profiles 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 Kapillitium. 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 „Cortisonangst“, 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.

Topische Calcineurinantagonisten

☐ 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, Kapillitium bei Säuglingen) als First-Line-Therapie empfohlen werden.

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

Antihistaminika

☐ 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.

Orale Glukokortikosteroide

- ☐ Die Kurzzeittherapie mit oralen Glukokortikosteroiden kann zur Unterbrechung des akuten Schubes vor allem bei der Therapie von erwachsenen Patienten mit schweren Formen einer Neurodermitis erwogen werden.
- ☐ Wegen der unerwünschten Arzneimittelwirkungen wird eine längerfristige Therapie der Neurodermitis mit systemischen Glukokortikosteroiden nicht empfohlen.

Ciclosporin

- ☐ Der Einsatz von Ciclosporin A kann zur Therapie der chronischen, schweren Neurodermitis im Erwachsenenalter empfohlen werden.
- ☐ Es wird eine Anfangsdosis von 2,5–3,5, max. 5 mg/kg KG/ Tag in zwei Einzeldosen empfohlen.
- ☐ Es wird eine Induktionstherapie bei Neurodermitis empfohlen, wonach so lange mit einer wirksamen Dosis zwischen 2,5–5 mg/kg KG/Tag behandelt wird, bis eine weitgehende Besserung der Dermatose erreicht worden ist. Anschließend wird empfohlen, die Dosis schrittweise zu reduzieren. Nach Ansprechen kann eine Dosisreduktion um 0,5–1,0 mg/kg KG/Tag auf die individuelle Erhaltungsdosis in zweiwöchigen Abständen empfohlen werden. Vor Behandlungsbeginn müssen eingehende Untersuchungen hinsichtlich des allgemeinen körperlichen und insbesondere des nephrologischen Status durchgeführt werden.
- ☐ Bei gutem Ansprechen wird eine Therapieunterbrechung nach 4–6 Monaten empfohlen.
- ☐ Eine Therapie bei schwer verlaufender Neurodermitis kann (bei guter Verträglichkeit) über einen längeren Zeitraum erwogen werden.
- ☐ Bei der Behandlung einer Neurodermitis mit Ciclosporin wird die Bestimmung der Ciclosporin-Tal-Blutspiegel nicht empfohlen.
- ☐ Ciclosporin kann auch zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen, die einen therapieresistenten, sehr schweren Verlauf der Neurodermitis zeigen, als mögliche Off-Label-Therapieoption erwogen werden.
- ☐ Während der Behandlung mit Ciclosporin werden aufgrund des möglichen Ausbleibens eines Impferfolges, bzw. aufgrund möglicher Komplikationen, Schutzimpfungen mit Lebendimpfstoffen, nicht empfohlen. Für die Durchführung von Impfungen muss daher eine Therapiepause von zwei Wochen vor und vier bis sechs Wochen nach der Impfung eingehalten werden.
- ☐ Aufgrund des erhöhten Karzinogeneserisikos darf eine Kombination einer Therapie mit Ciclosporin A mit einer Phototherapie nicht durchgeführt werden.
- ☐ Während der Einnahme von Ciclosporin wird ein optimaler UV-Lichtschutz empfohlen.

Phototherapie

	<p>☐ Die Phototherapie (UVA-1, UVB-Schmalband, 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.</p>
--	--

**Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:
Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology
Assessment Database) am 01.06.2017**

#	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Dermatitis, Atopic] explode all trees
#2	atopic:ti,ab,kw and dermati*:ti,ab,kw
#3	(atopic or infant*):ti,ab,kw and (eczema*):ti,ab,kw
#4	(neurodermati* or neurodermiti*):ti,ab,kw
#5	#1 or #2 or #3 or #4
#6	#5 Publication Year from 2012 to 2017

LL, SR, HTAs in Medline (PubMed) am 01.06.2017

#	Suchfrage
#1	dermatitis, atopic[MeSH Terms]
#2	(atopic[Title/Abstract]) AND (dermati*[Title/Abstract])
#3	(atopic[Title/Abstract] OR infant*[Title/Abstract]) AND (eczema*[Title/Abstract])
#4	neurodermati*[Title/Abstract]
#5	neurodermiti*[Title/Abstract]
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
#7	(#6) AND ((((((Guideline[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR Consensus Development Conference[Publication Type]) OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR guideline*[Title]) OR recommendation*[Title])
#8	(#7) AND ("2012/06/01"[PDAT] : "2017/06/01"[PDAT])
#9	(#6) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract]))) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR ((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract])))
#10	(#9) AND ("2012/06/01"[PDAT] : "2017/06/01"[PDAT])
#11	(#10) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
#12	#11 NOT #8

Literatur:

1. **Broeders JA, Ahmed Ali U, Fischer G.** Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials (RCTs) comparing topical calcineurin inhibitors with topical corticosteroids for atopic dermatitis: A 15-year experience. *J Am Acad Dermatol* 2016;75(2):410-419 e413.
2. **Cury MJ, Martins C, Aoki V, Gois AF, Ishii HA, da Silva EM.** Topical tacrolimus for atopic dermatitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2015(7):Cd009864. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009864.pub2/abstract>.
3. **Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, Krol A, Paller AS, Schwarzenberger K, et al.** Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol* 2014;71(1):116-132.
4. **Garritsen FM, Brouwer MW, Limpens J, Spuls PI.** Photo(chemo)therapy in the management of atopic dermatitis: an updated systematic review with implications for practice and research. *Br J Dermatol* 2014;170(3):501-513.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Anlage IV zum Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung; Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln; letzte Änderung in Kraft getreten am 21.12.2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 06.06.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-436/AM-RL-IV-Therapiehinweise_2016-12-21.pdf.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) in der Fassung vom 17. Januar 2006; veröffentlicht im Bundesanzeiger 2006 Nr. 48 (S. 1 523); in Kraft getreten am 1. April 2006; zuletzt geändert am 15. September 2016; veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 10.03.2017 B4); in Kraft getreten am 11. März 2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 06.06.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1387/MVV-RL_2016-09-15_iK-2017-03-11.pdf.
7. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Balneophototherapie; Abschlussbericht; Auftrag N04-04 [online]. 21.12.2006. Köln (GER): IQWiG; 2006. [Zugriff: 06.06.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 14). URL: https://www.iqwig.de/download/N04-04_Abschlussbericht_Balneophototherapie..pdf.
8. **Perez-Ferriols A, Aranegui B, Pujol-Montcusi JA, Martin-Gorgojo A, Campos-Dominguez M, Feltes RA, et al.** Phototherapy in atopic dermatitis: a systematic review of the literature. *Actas Dermosifiliogr* 2015;106(5):387-401.
9. **Roekevisch E, Spuls PI, Kuester D, Limpens J, Schmitt J.** Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(2):429-438.
10. **Saeki H, Nakahara T, Tanaka A, Kabashima K, Sugaya M, Murota H, et al.** Clinical Practice Guidelines for the Management of Atopic Dermatitis 2016. *J Dermatol* 2016;43(10):1117-1145.

11. **Schneider L, Tilles S, Lio P, Boguniewicz M, Beck L, LeBovidge J, et al.** Atopic dermatitis: a practice parameter update 2012. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131(2):295-299 e291-227.
12. **Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, Cordoro KM, Berger TG, Bergman JN, et al.** Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2014;71(2):327-349.
13. **Subcommittee “Atopic Eczema” of the European Dermatology Forum.** Guideline on the Treatment of Atopic Eczema (Atopic Dermatitis) [online]. Zürich (SUI): European Dermatology Forum; 2014. [Zugriff: 06.06.2017]. URL: <http://www.euroderm.org/edf/index.php/edf-guidelines/category/5-guidelines-miscellaneous?download=36:guideline-treatment-of-atopic-eczema-atopic-dermatitis>.
14. **Werfel T, Aberer W, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T, Diepgen T, et al.** Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2016;14(1):e1-75.