

# **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

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

**Vorgang: 2019-B-310 Dupilumab**

Stand: Januar 2020

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien der VerfO

### Dupilumab (2019-B-310)

#### Zur Behandlung der schweren atopischen Dermatitis bei Kindern von 6 bis 11 Jahren

#### 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.	<u>Topisch:</u> Glukokortikosteroide der Klassen 1 bis 4  Pimecrolimus (moderates atopisches Ekzem) Tacrolimus (moderate und schwere atopische Ekzeme)  <u>Systemisch:</u> 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.	– <i>Therapiehinweise zu Tacrolimus (Beschluss vom 04.09.2003) und Pimecrolimus (Beschluss vom 04.09.2003)</i>
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	⇒ <i>siehe systematische Literaturrecherche</i>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet
Zu prüfendes Arzneimittel:	
Dupilumab Dupixent®	Dupixent® wird angewendet zur Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 bis 11 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.
<b>Hinweis</b>	<b><i>Aufgrund der großen Menge an Wirkstoffen im Anwendungsgebiet werden hier einzelne Arzneimittel exemplarisch aufgeführt</i></b>
<b>TOPISCHE THERAPIEN</b>	
<b>Glukokortikoide Klasse 1:</b>	
Prednisolon D07AA03 Prednisolon Creme LAW	Zur Behandlung subakuter und akuter gering ausgeprägter entzündlicher Hauterkrankungen, die auf eine äußerliche Behandlung mit schwach wirksamen Corticosteroiden ansprechen.
Hydrocortison D07AA02 Hydrocortison Heumann 1 % Creme	Zur Behandlung von entzündlichen Hauterkrankungen, bei denen schwach wirksame, topisch anzuwendende Glucocorticosteroide angezeigt sind.
<b>Glukokortikoide Klasse 2:</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.
Clobetasonbutyrat	-Leichte Formen von Ekzemen, seborrhoischer Dermatitis und andere leichte Hauterkrankungen, die auf eine lokale Corticoidbehandlung

0,5 mg D07AB01 Emovate® Crème	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
Triamcinolon D07AB09 AbZ Salbe 0,1 %	Zur Behandlung entzündlicher Hautkrankheiten, bei denen mittelstark wirksame topisch anzuwendende Glukokortikoide angezeigt sind. Triamcinolon AbZ 0,1 % Creme eignet sich insbesondere für akute bis subchronische sowie nassende Dermatosen ohne keratotische Veränderungen.
<b>Glukokortikoide Klasse 3:</b>	
Prednicarbat D07AC18 Prednicarbat acis® Creme, 2,5mg/g Prednicarbat acis® Fettsalbe, 2,5mg/g Salbe Prednicarbat acis® Salbe, 2,5mg/g Creme	Entzündliche Hauterkrankungen, bei denen eine äußerliche Behandlung mit mittelstark wirksamen Glucocorticoiden angezeigt ist, wie z. B. mäßig stark ausgeprägtes Ekzem.
Methylprednisolon aceponat D07AC 14 Advantan® 0,1 % Creme	Zur Behandlung des endogenen Ekzems (atopische Dermatitis, Neurodermitis), Kontaktekzems, degenerativen Ekzems und des nummulären Ekzems.
Amcinonid D07AC11 Amciderm® Fettsalbe, Salbe, Creme, Lotio und Emulsion zur Anwendung auf der Haut	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 Lotio: Hauterkrankungen, die auf stark wirksame Kortikoide ansprechen wie z.B. toxische Ekzeme, allergische Kontaktekzeme, seborrhoische Ekzeme, atopisches Ekzem (Neurodermitis), Lichen ruber.
Mometasonfuroat D07AC ECURAL® Fettcreme, 1 mg/g	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>Creme ECURAL® Salbe, 1 mg/g Salbe</p>	
<p><b>Glukokortikoide Klasse 4:</b></p>	
<p>Clobetasol- propionat 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 zur Anwendung auf der Haut</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. 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. Aus 4.2 der Fachinformation: Bei Kindern von 3 bis 12 Jahren sollte Clobetasol acis nicht angewendet werden. Eine Behandlung von Kindern in dieser Altersgruppe soll nur im Ausnahmefall und für wenige Tage erfolgen.</p>
<p><b>Calcineurinhemmer</b></p>	
<p>Tacrolimus D11AH01 Protopic® 0.03% Salbe</p>	<p>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.</p>
<p>Pimecrolimus D11AH02 Elidel® 10 mg/g Crème</p>	<p>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.</p>

## SYSTEMISCHE THERAPIEN

### Systemische Glukokortikoide

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.
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, Arzneimittelexanthem), atopisches Ekzem (akute Exazerbationen bzw. großflächige nässende Ekzeme), Pemphigus vulgaris.

### Antihistaminika

z.B. Cetirizin- dihydrochlorid R06A E07 Cetirizin beta® Filmtablette	Zur Behandlung von Krankheitssymptomen bei allergischen Erkrankungen wie – Juckreiz bei chronischer Nesselsucht (Urtikaria) und bei atopischer Dermatitis (Neurodermitis) mit Beschwerden wie Rötung der Haut
--	--

Quellen: AMIS Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

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

**Vorgang: 2019-B-310 (Dupilumab)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 28. Januar 2020

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	3
1 Indikation .....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte .....	5
3.2 Cochrane Reviews .....	14
3.3 Systematische Reviews.....	31
3.4 Leitlinien.....	43
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie .....	60
Referenzen .....	62

## Abkürzungsverzeichnis

AD	Atopic Dermatitis
AH	Antihistamines
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BSA	Body Surface Area
EASI	Eczema Area and Severity Index
EL	Evidence Level
ERCI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IGA	Investigator's Global Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
LTRAs	Leukotriene receptor antagonists
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SASSAD	Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis
SCORAD	SCORing of Atopic Dermatitis
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

## 1 Indikation

Schwere atopische Dermatitis bei Kindern von 6 bis 11 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Atopische Dermatitis* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 03.01.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ERCI, G-BA, GIN, 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.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 597 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 13 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

---

#### **G-BA, 2003 [7].**

Bekanntmachung des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über eine Änderung der Richtlinien über die Verordnung von Arzneimitteln der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinien) vom 4. September 2003: Therapiehinweis nach Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinien; Pimecrolimus zur topischen Behandlung

#### **Indikation**

Pimecrolimus ist zugelassen bei Patienten ab 2 Jahren mit leichtem bis mittelschwerem atopischen Ekzems zur

- Kurzzeitbehandlung von Anzeichen und Symptomen,
- intermittierenden Langzeitbehandlung, um das Auftreten von akuten Ekzemschüben zu verhindern.

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.

Neben dem Wirkstoff sind folgende Hilfsstoffe enthalten: mittelkettige Triglyceride, (Z)-Octadec-9-en-1-ol, Propylenglycol, Stearylalkohol, Cetylalkohol, Glycerolmono/dispeisefettsäureester, Natriumcetylstearylsulfat, Benzylalkohol, Citronensäure, Natriumhydroxid und gereinigtes Wasser.

Pimecrolimus sollte nur von Ärzten verschrieben werden, die Erfahrung in der topischen Behandlung des atopischen Ekzems haben.

#### **Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise**

Der Einsatz als First-Line-Therapie ist unwirtschaftlich.

Angesichts des fehlenden Nachweises einer Überlegenheit gegenüber schwach wirksamen topischen Steroiden und fehlender hinreichend aussagekräftiger placebokontrollierter Studien bei Erwachsenen ist die Anwendung nur wirtschaftlich bei leichtem bis mittelschwerem atopischen Ekzem

- 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.

Insgesamt dürfte dies nur auf wenige Patienten zutreffen, dies gilt auch für den Einsatz als Second-Line-Behandlung.

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.

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 direkten Vergleich zum optimierten Einsatz von schwach wirksamen Glukokortikoiden, auch im Wechsel mit wirkstofffreien Mitteln in der erscheinungsarmen Zeit, ist unklar.

Ein kortisonsparender Effekt zu einem solchen Therapieregime ist nicht belegt.

Es fehlen zurzeit direkt vergleichende Studien zu anderen topischen Makrolidimmunsuppressiva. Aufgrund der jetzigen Datenlage wird angenommen, dass Pimecrolimus eher weniger wirksam als Tacrolimus ist.

Pimecrolimus ist nur zugelassen für Kinder ab 2 Jahren, bei jüngeren traten vermehrt Nebenwirkungen auf. Der Einsatz ist daher nicht vertretbar und somit unwirtschaftlich.

Kombinationsbehandlungen von Pimecrolimus

- 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.

### Kosten

Es werden die Preise der Festbeträge von topischen Glukokortikosteroiden angegeben. Innerhalb der einzelnen Festbetragsgruppen variieren die Preise jedoch um bis zu 50%.

Preisvergleich (Preise in €)

Menge in Gramm	Pimecrolimus Creme 1%	topische Glukokortikosteriode schwach	Tacrolimus Creme	
			0,03%	0,1%
15	26,66	4,91		
30	49,32	8,25	49,32	53,93
60		13,89	91,49	102,90
100	155,02	20,39		

### Wirkungen

Pimecrolimus ist ein lipophiles Macrolacatam-Derivat von Ascomycin mit antiinflammatorischen Eigenschaften. Es ist ein zellselektiver Inhibitor der Produktion und Freisetzung von pro-inflammatorischen Zytokinen. Pimecrolimus bindet mit hoher Affinität an Macrophilin-12 und inhibiert die kalziumabhängige Phosphatase Calcineurin. Als Folge wird die Synthese von inflammatorischen Zytokinen in T-Zellen blockiert. Es wurde eine Hemmung der Freisetzung von Entzündungsmediatoren und Zytokinen aus Mastzellen nach Stimulation in vitro beobachtet. Pimecrolimus zeigt im Tiermodell an entzündeter Haut hohe antiinflammatorische Aktivität nach topischer und systemischer Anwendung. Es beeinflusst nicht die Langerhans-Zellen in der Haut von Mäusen.

Der Wirkmechanismus von Pimecrolimus ist nicht vollständig geklärt. Die klinische Bedeutung der beschriebenen Mechanismen für die Behandlung des atopischen Ekzems ist nicht bekannt.

### Wirksamkeit

Es wurden drei placebokontrollierte Hauptstudien zum Beleg der Wirksamkeit durchgeführt, die alle über sechs Wochen eine Doppelblindphase enthielten und eine sich anschließende

20-wöchige Phase, in der offen behandelt wurde. Endpunkt aller drei Studien war die Gesamtbewertung durch den Prüfarzt (IGA = Investigator Global Assessment) nach sechs Wochen. In allen Studien wurde Pimecrolimus 1% zweimal täglich gegen die Cremegrundlage getestet. Es erfolgte jeweils eine 2:1-Randomisierung.

In zwei Studien wurden Patienten in identischen Designs im Alter von 2 bis 17 Jahren behandelt. Der primäre Endpunkt zeigte eine statistisch-signifikante Überlegenheit gegenüber Cremegrundlage an dem prädefinierten Endpunkt in einer Studie, während dies in der anderen Studie nicht erreicht wurde. Die kombinierte Auswertung, die auch publiziert wurde, zeigt eine signifikante Überlegenheit von Pimecrolimus gegenüber Placebo.

Die dritte Studie wurde in fast identischem Design bei Kindern im Alter von 3 bis 21 Monaten durchgeführt. Auch hier zeigte sich eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber der Cremegrundlage. Allerdings näherte sich der Anteil der Kleinkinder, die in der Verumgruppe in der Doppelblindphase unter Nebenwirkungen litten, dem Niveau statistisch signifikant ( $p=0,052$ ). In der sich anschließenden offenen Phase blieb die Rate der Nebenwirkungen unter Pimecrolimus 1% weitgehend konstant (79,5%), während die Kinder, die von Cremegrundlage auf Pimecrolimus umgestellt wurden, eine deutliche Zunahme an Nebenwirkungen erlitten. Signifikant häufiger waren Fieber (31,7% versus 12,7%), Durchfall (8,1% versus 0%) und Otitis media (4,1% versus 0%). Gehäuft traten auch Infektionen des oberen Respirationstraktes auf (Differenz 9,3%), Nasopharynx-Infektionen (6,7%), Gastroenteritis (4,1%) etc. Beispielhaft kann hier die Inzidenz der Otitis media aufgeführt werden. Während der Doppelblindphase lag sie bei 0% in der Gruppe der Kinder, die mit Cremegrundlage behandelt wurden. Nach Umstellung auf Pimecrolimus in der offenen Phase stieg sie auf 7,1% an. In der Behandlungsgruppe, die durchgängig mit Pimecrolimus behandelt wurde, stieg sie von 4,1% auf 9,4%, sodass angenommen werden kann, dass das Risiko mit der Dauer der Behandlung ansteigt.

Die gepoolte Analyse aller drei Studien erreichte statistische Überlegenheit am 43. Tag ( $p<0,001$ ), als 160 Patienten (41%) der mit Pimecrolimus behandelten Patienten erfolgreich behandelt waren im Vergleich zu lediglich 40 (20,1%) der mit Placebo behandelten.

Die drei Hauptstudien wurden einer gemeinsamen Subgruppenanalyse unterzogen. Hierbei zeigte sich eine Überlegenheit von Pimecrolimus 1% in allen Subgruppen bis auf einen TBSA von >60% (total body surface area).

Eine vergleichbare placebokontrollierte Studie wurde bei Erwachsenen nicht durchgeführt.

In einer sechsarmigen Studie an Erwachsenen wurden vier Wirkstärken Pimecrolimus versus Cremegrundlage versus ein stark wirksames Kortikosteroid (0,1% Betamethasonvalerat) an 260 Patienten über drei Wochen geprüft. Betamethason war in dieser Dosisfindungsstudie wirksamer als Pimecrolimus.

In einer doppelblind randomisierten, 12-monatigen Studie an Erwachsenen wurde bei 658 Patienten Pimecrolimus im Vergleich zu einem mittelstark wirksamen Kortikosteroid (Triamcinolonacetonid 0,1%) beziehungsweise für Gesicht, Nacken und intertriginiöse Areale mit einem schwach wirksamen Kortikosteroid (Hydrocortisonacetat 1%) verglichen. In dieser multizentrischen Studie mit 1:1-Randomisierung war zu allen Beobachtungszeitpunkten das Kortikosteroid statistisch signifikant Pimecrolimus überlegen. Entsprechend unterbrachen Patienten unter Kortikosteroiden deutlich seltener die Therapie als unter Pimecrolimus (8,2% versus 36,3%).

Zudem sprachen die Patienten, die mit topischen Kortikosteroiden behandelt wurden, deutlich schneller auf die Therapie an.

In einer randomisierten und multizentrischen, doppelblind placebokontrollierten (Cremegrundlage) Studie mit einer Randomisierung von 2:1 wurde in beiden Therapiearmen beim Schub die Studienmedikation zusammen mit blinden Emollientien verabreicht. Bei einem Schub wurde mit Kortikosteroiden behandelt. Im Anschluss daran wurde wiederum über sieben Tage mit Pimecrolimus beziehungsweise Placebo therapiert. Primärer Endpunkt der Studie war die Schubrate nach sechs Monaten (Schub wurde definiert als IGA von 4 oder 5 sowie einer Second-Line-Kortikoid-Therapie innerhalb von drei Tagen nach klinischer Visite). Die Studie wurde über insgesamt 12 Monate fortgeführt. Eingeschlossen wurden Patienten im Alter von 2 bis 18 Jahren. Die Anzahl der Patienten, die keinerlei Schübe erlitten, war nach sechs Monaten fast doppelt so hoch wie in der placebokontrollierten Gruppe (61% versus 34,2%). Dies veränderte sich nicht wesentlich nach 12 Monaten (50,8% versus 28,3%). Die Anzahl der Patienten, die Schübe erlitten, unterschied sich in den zwei Armen nach sechs Monaten nicht wesentlich, einen Schub erlitten in beiden Armen 10,1% der Patienten, zwei Schübe unter Pimecrolimus 2,5% und unter Placebo 5,1% und mehr als zwei Schübe 1,9% beziehungsweise 2,5%. Die Aussagekraft der Studie wird eingeschränkt dadurch, dass schwach, mittelstark und stark wirksame Glukokortikosteroide eingesetzt wurden und häufig das Protokoll verletzt wurde, insgesamt 53,6% Protokollverletzungen in der Gruppe, die Pimecrolimus erhielten, und 58,6% der Patienten, die Placebo erhielten. Ganz wesentlicher Mangel der Studie ist der verpflichtende Gebrauch von Pimecrolimus oder Placebo über sieben Tage nach der Behandlung des Schubs mit topischen Kortikosteroiden, der dazu führt, dass die mit Pimecrolimus behandelte Gruppe insgesamt sieben Tage länger eine aktive Arzneimitteltherapie im Vergleich zu Placebo erhält. Unter diesen Aspekten ist die Studie nicht in der Lage, für sich in Anspruch zu nehmen, nachweisen zu können, dass Pimecrolimus die Anzahl der Schübe bei atopischer Dermatitis im Vergleich zur „Standardbehandlung“ zu vermindern oder insbesondere auch eine Reduktion des Gebrauchs von topischen Kortikosteroiden zu induzieren vermag. Im Studiendesign vergleichbare Studien wurden bei Kindern im Alter von 3 bis 23 Monaten und Erwachsenen durchgeführt. Auf sie trifft die gleiche Kritik zu.

### **Risiken — ggf. Vorsichtsmaßnahmen**

Die am häufigsten vorkommenden Nebenwirkungen waren Reaktionen am Anwendungsort, die von zirka 19% der mit Elidel® behandelten Patienten und von zirka 16% der Patienten der Kontrollgruppe berichtet wurden. Diese Reaktionen traten vor allem zu Beginn der Behandlung auf, sie waren schwach bis mäßig stark und von kurzer Dauer.

In klinischen Untersuchungen kam es in 0,9% zu Lymphadenopathien. In der Mehrzahl waren sie auf Infektionen zurückzuführen, die unter einer angemessenen Antibiotikabehandlung abklingen. Patienten, die eine Lymphadenopathie entwickeln, sollten überwacht werden, um sicherzustellen, dass die Lymphadenopathie abklingt. Die Ätiologie ist zu klären. Kann die Krankheitsursache nicht eindeutig ermittelt werden oder liegt eine akute infektiöse Mononukleose vor, so ist die Unterbrechung der Behandlung mit Pimecrolimus in Erwägung zu ziehen.

Bei Patienten mit ausgedehnter atopischer Dermatitis wird empfohlen, Impfungen während behandlungsfreier Intervalle durchzuführen. Pimecrolimus sollte nicht gleichzeitig mit topischen Kortikosteroiden oder anderen topischen antiinflammatorischen Produkten appliziert werden. Es gibt keine Erfahrungen zur gleichzeitigen Anwendung von immunsuppressiven Therapien bei atopischem Ekzem, wie Azathioprin oder Ciclosporin.

Gemäß US-amerikanischer Fachinformation zeigte sich in Photokanzerogenitätsstudien beim Tier eine Verkürzung der Zeitspanne bis zum Auftreten von Tumorformationen durch die Cremegrundlage. Da die Relevanz dieser Daten für den Menschen nicht bekannt ist, sollten während der Behandlung mit Pimecrolimus-Creme ausgedehnte Bestrahlungen der Haut mit ultraviolettem Licht, wie beispielsweise in Solarien, oder die Therapie mit PUVA, UVA oder UVB vermieden werden. Der Arzt sollte die Patienten auf angemessene Sonnenschutzmaßnahmen hinweisen, wie eine Minimierung der Aufenthaltszeit in der Sonne, Benutzung von Sonnenschutzprodukten und Bedeckung der Haut mit entsprechender Kleidung.

Bei Kindern unter zwei Jahren traten, wie dargestellt, vermehrt Nebenwirkungen auf. Die Anwendung von Pimecrolimus bei Kindern unter 2 Jahren wird nicht empfohlen.

Eine Behandlung mit Pimecrolimus kann mit einem erhöhten Risiko für eine Herpes-simplex-Infektion oder Eczema herpeticum einhergehen (erkennbar an einer schnellen Ausbreitung von bläschenartigen und erosiven Läsionen). Bei Vorhandensein einer Herpes-simplex-Infektion sollte an der betroffenen Stelle die Behandlung nicht fortgesetzt werden, bis die virale Infektion abgeklungen ist. Obwohl bei Patienten, die mit Pimecrolimus behandelt wurden, bakterielle Autoinfektionen seltener waren als bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, kann bei Patienten mit schwerem atopischen Ekzem das Risiko für bakterielle Hautinfektionen (Impetigo) während der Behandlung mit Elidel® erhöht sein. Pimecrolimus darf nicht auf Bereiche aufgetragen werden, die von akuten viralen Hautinfektionen betroffen sind (Herpes simplex, Windpocken).

Die Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Patienten mit genetisch bedingten Schädigungen der Epidermisschranke (z. B. Netherton-Syndrom) und generalisierter Erythrodermie wird nicht empfohlen. Kontakt mit Augen und Schleimhäuten ist zu vermeiden, das Gleiche gilt für Okklusionsverbände.

---

### **G-BA, 2003 [8].**

Bekanntmachung des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über eine Änderung der Richtlinien über die Verordnung von Arzneimitteln der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinien) vom 4. September 2003: Therapiehinweis nach Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinien; Tacrolimus zur topischen Behandlung

#### **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, so dass eine abschließende Beurteilung, insbesondere zu Langzeitnebenwirkungen der unterschiedlichen Behandlungsoptionen zurzeit nicht möglich ist.

Der Stellenwert der Behandlung mit Tacrolimus, insbesondere im direkten 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.

Es fehlen zurzeit direkt vergleichende Studien zu anderen topischen Makrolidimmunsuppressiva. Aufgrund der jetzigen Datenlage wird angenommen, dass Pimecrolimus eher weniger wirksam als Tacrolimus ist.

Da keine Erfahrungen bei Kindern unter zwei Jahren vorliegen, ist hier eine Behandlung nicht indiziert.

Kombinationsbehandlungen von Tacrolimus

- 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

### **Kosten**

Es werden die Preise der Festbeträge von topischen Glukokortikosteroiden angegeben. Innerhalb der einzelnen Festbetragsgruppen variieren die Preise jedoch um bis zu 50%.

Preisvergleich (Preise in €)

Menge in Gramm	Tacrolimus Salbe		topische Glukokortikosteroide		Pimecrolimus Creme 1%
	0,03%	0,1%	mittel	stark	
15			6,94	7,69	26,66
30	49,32	53,93	11,72	13,44	49,32
60	91,49	102,90	19,88	23,52	
100			29,32	35,48	155,02

## Wirkungen

Tacrolimus wird aus *Streptomyces tsukubaensis* gewonnen. Es bindet an ein spezifisches Zellplasma-Immophilin (FKBP12) und hemmt dadurch in den T-Zellen calciumabhängige Wege der Signaltransduktion, wodurch die Synthese von IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 und anderen Zytokinen wie GM-CSF, TNF- $\alpha$  und IFN- $\gamma$  verhindert wird. Es wurde eine Hemmung der Freisetzung von Entzündungsmediatoren aus Mastzellen der Haut sowie aus basophilen und eosinophilen Granulozyten nachgewiesen. Bei Patienten mit atopischem Ekzem ging die Besserung der Hautschäden während der Behandlung mit einer Beeinträchtigung der Fc-Rezeptor-Expression auf den Langerhans-Zellen und einer Reduzierung ihrer übermäßig stimulierenden Wirkung auf T-Zellen einher.

Der Wirkmechanismus von Tacrolimus ist nicht vollständig geklärt. Die klinische Bedeutung der beschriebenen Mechanismen für die Behandlung des atopischen Ekzems ist nicht bekannt.

## Wirksamkeit

Die Wirksamkeit wurde in fünf maßgeblichen Phase-III-Studien geprüft, die in Europa und Amerika durchgeführt wurden. Bei den eingeschlossenen Patienten war im Durchschnitt ein Drittel der Körperoberfläche erkrankt und ungefähr die Hälfte der Patienten litten unter einer schweren Erkrankung.

Die Behandlung mit Tacrolimus-Salbe zeigte im Vergleich zur Salbengrundlage in direkt vergleichenden Studien über eine Behandlungsdauer von drei bis zwölf Wochen signifikant bessere Ergebnisse. Ungefähr drei- bis viermal mehr Patienten sprachen auf Tacrolimus versus Salbengrundlage an (Salbengrundlage 7–8%, 0,03% Tacrolimus zirka 35%, 0,1% Tacrolimus zirka 40%).

Vergleichende Untersuchungen zu topischen Glukokortikoiden wurden durchgeführt. Bei Kindern war Tacrolimus dem schwach wirksamen 1% Hydrocortisonacetat in zwei Studien überlegen. Allerdings wird die Wahl des schwach wirksamen Referenzsteroids wegen dessen begrenzter Wirksamkeit als nicht optimal angesehen. Im Vergleich zu einem mittelstarken Kortikosteroid (0,1% Hydrocortisonbutyrat) ergab sich bei Erwachsenen kein signifikanter Unterschied der Wirksamkeit. In zwei vergleichenden japanischen Studien der Phase III mit insgesamt 329 Patienten war die Wirksamkeit von 0,1% Tacrolimus dem stark wirksamen topischen Kortikosteroid (0,12% Betamethasonvalerat) vergleichbar und dem mittelstark wirksamen 0,1% Alcometasondipropionat überlegen.

Unter Tacrolimus und auch unter der Salbengrundlage allein traten mehr lokale Nebenwirkungen auf als unter Kortikosteroiden.

Das Wiederauftreten der Erkrankung war bisher nicht Ziel von Untersuchungen. In den US-amerikanischen Studien kam es bei ungefähr der Hälfte der Patienten zwei Wochen nach Absetzen der Therapie zu einem erneuten Schub. In den europäischen Untersuchungen hielt

eine moderate Verbesserung bei etwa der Hälfte der Patienten zwei Wochen nach Absetzen an.

### **Risiken — ggf. Vorsichtsmaßnahmen**

Bei 50% aller Patienten traten Nebenwirkungen in Form von Hautreizungen verschiedener Art im behandelten Bereich auf. Brennen, Jucken und Hautrötung traten sehr häufig auf und verschwanden in der Regel innerhalb einer Woche. Erhöhte Empfindlichkeit in der Haut und Prickeln sowie Hyperästhesie wurden ebenso wie lokale Unverträglichkeit gegenüber Alkohol häufig beobachtet. Unter den häufigen Nebenwirkungen finden sich auch Follikulitis, Akne und Herpes simplex (Herpes, Fieberbläschen, Eczema herpeticum [Kaposi varicelliforme Eruption]).

In klinischen Untersuchungen kam es in 0,8% zu Lymphadenopathien. In der Mehrzahl handelte es sich um Infektionen, die unter einer angemessenen Antibiotikabehandlung abklingen. Bei transplantierten, mit Immunsuppressiva behandelten Patienten ist das Risiko der Entstehung eines Lymphoms erhöht; daher sind mit Tacrolimus behandelte Patienten, die eine Lymphadenopathie entwickeln, zu überwachen, um sicherzustellen, dass die Lymphadenopathie abklingt. Die Ätiologie ist zu klären. Kann die Krankheitsursache nicht eindeutig ermittelt werden oder liegt eine infektiöse Mononukleose vor, so ist die Unterbrechung der Behandlung mit Tacrolimus in Erwägung zu ziehen.

Die Auswirkungen der Behandlung auf das sich entwickelnde Immunsystem bei Kindern ist nicht bekannt. Impfungen sollten nicht während der Behandlung mit Tacrolimus verabreicht werden. Bei abgeschwächten Lebendimpfstoffen (z. B. gegen Masern, Mumps, Röteln oder Kinderlähmung) beträgt die Karenzzeit 28 Tage, bei inaktivierten Impfstoffen (z. B. gegen Tetanus, Diphtherie, Keuchhusten oder Grippe) 14 Tage.

In einer Photokanzerogenitätsstudie wurden haarlose Albinomäuse chronisch mit Tacrolimus-Salbe und UV-Bestrahlung behandelt. Die mit Tacrolimus-Salbe behandelten Tiere zeigten eine statistisch signifikante Verkürzung der Zeitspanne bis zum Auftreten von Hauttumoren (Plattenepithelkarzinome) und eine erhöhte Anzahl von Tumoren. Inwieweit diese Befunde auf den Menschen übertragbar sind, ist unbekannt. Nach der Fachinformation des Herstellers sollte während der Behandlung mit Tacrolimus-Salbe die Haut möglichst nicht dem Sonnenlicht ausgesetzt werden. Die Anwendung von ultraviolettem (UV) Licht in Solarien sowie die Therapie mit UVB oder UVA in Kombination mit Psoralenen (PUVA) sollte vermieden werden. Der Arzt muss die Patienten über geeignete Lichtschutzmaßnahmen beraten (z. B. Vermeidung von Aufenthalt in der Sonne, Anwendung von Lichtschutzmitteln und Abdeckung der Haut mit entsprechender Kleidung).

Ob eine Behandlungsdauer von mehr als zwei Jahren mit dem Risiko einer lokalen, eventuell zu Infektionen oder kutanen Malignomen führenden Immunsuppression verbunden ist, ist nicht bekannt.

Hautpflegemittel dürfen innerhalb von zwei Stunden vor beziehungsweise nach Applikation von Tacrolimus nicht im gleichen Hautbereich angewendet werden. Über die gleichzeitige Verwendung anderer topischer Präparate und systemischer Steroide oder Immunsuppressiva liegen keine Erfahrungen vor. Die gleichzeitige systemische Verabreichung von CYP3A4-Hemmern (z. B. Erythromycin, Itraconazol, Ketoconazol und Diltiazem) bei Patienten mit ausgedehnter und/oder erythrodermischer Erkrankung sollte mit Vorsicht erfolgen.

Die Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Patienten mit genetisch bedingten Schädigungen der Epidermisschranke (z. B. Netherton-Syndrom) und generalisierter Erythrodermie wird nicht empfohlen. Das Gleiche gilt für Okklusivverbände. Der

Kontakt mit Augen und Schleimhaut ist zu vermeiden. Die Salbe darf auf infizierten Hautstellen nicht angewendet werden.

## 3.2 Cochrane Reviews

---

**Cury Martins J et al., 2015 [4].**

Topical tacrolimus for atopic dermatitis.

### **Fragestellung**

“To assess the efficacy and safety of topical tacrolimus for moderate and severe atopic dermatitis compared with other active treatments”.

### **Methodik**

#### Population:

- People with moderate to severe atopic dermatitis who a physician had diagnosed, with no restrictions on age, sex, or ethnicity

#### Intervention:

- Topical tacrolimus at any dose, course duration, and follow-up time

#### Komparator:

- Other active treatments: Placebo (vehicle) group only considered in more complex comparisons of combined treatment approaches, e.g., topical corticosteroids alongside tacrolimus versus either tacrolimus plus placebo or topical corticosteroids plus placebo.

#### Endpunkt:

- Primäre Endpunkte: 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; 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.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Skin Group Specialised Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE via Ovid, EMBASE, LILACS (Latin American and Caribbean Health Science Information database) bis 3. Juni 2015
- The Global Resource of Eczema Trials. Centre of Evidenced Based Dermatology bis 8. Oktober 2014
- Diverse Studienregister bis 14. Juni 2015

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 20 RCT im Review, 16 RCT in Meta-Analyse berücksichtigt
- Sample sizes ranged from 16 to 972

### Charakteristika der Population:

- Seventeen of the studies included participants with moderate or severe atopic dermatitis
  - One study included only participants with moderate atopic dermatitis (IGA criteria) (Kempers 2004)
- 10 RCT included only paediatric participants (6 months to 18 years).
  - Bieber 2007: Paediatric patients (2 to 15 years) with history of moderate to severe AD and a severe flare (IGA  $\geq 4$ )
  - Boguniewicz 1998: Paediatric patients (7 to 16 years) with moderate to severe AD
  - Doss 2010: Paediatric patients (2 to 15 years) with moderate to severe AD and insufficient response to topical corticosteroids
  - Kempers 2004: Paediatric patients (2 to 17 years) with moderate AD (IGA)
  - Otsuki 2003: Paediatric patients (2 to 15 years) with moderate to severe AD
  - Paller 2001: Children (2 to 15 years) with moderate to severe AD
  - Paller 2005: Paediatric patients (2 to 15 years) with moderate to severe AD (
  - Reitamo 2004: Paediatric patients (2 to 15 years) with moderate to severe AD
  - Reitamo 2002: Paediatric patients (2 to 15 years) with moderate to severe AD
  - Sikder 2005: Older children (7 to 15 years) with moderate to severe AD
- Two studies included both adults and paediatric participants with ages ranging from 9 months to 45 years
- 8 RCT included only adult participants ( $\geq 16$  or 18 years)

## 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
Antga 2010	+	?	+	+	?	+	+
Eieber 2007	+	?	+	+	+	+	+
Boguniewicz 1998	+	?	+	+	+	+	+
Caproni 2007	?	?	?	?	+	+	+
Doss 2010	+	+	+	+	+	+	+
Dou 2006	?	?	?	?	?	+	+
Draeos 2005	+	?	+	+	+	+	+
Fleischer 2007	+	+	+	+	?	+	+
Hanifin 2001	?	?	?	?	+	+	+
Hung 2007	?	?	+	?	+	+	+
Kempers 2004	+	?	+	+	+	+	+
Otsuki 2003	+	?	?	?	+	+	+
Pacor 2004	?	?	+	+	+	+	+
Paller 2001	?	?	+	+	?	+	+
Paller 2005	+	+	+	+	?	+	+
Reitamo 2002a	+	+	+	+	+	+	+
Reitamo 2002b	+	+	+	+	+	+	+
Reitamo 2004	+	?	+	+	+	+	+
Reitamo 2005	+	+	+	+	+	+	+
Sikder 2005	?	?	+	?	+	+	+

## Studienergebnisse:

- Tacrolimus 0.1% compared with corticosteroids
  - 3 Studien verglichen Tacrolimus mit Kortikosteroiden zu unterschiedlichen Follow-up Zeitpunkten (3 Wochen, 6 Monate, 12 Monate)
  - Wirksamkeit: Nach 3 Wochen und 6 Monaten Follow-up zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil für Tacrolimus im Vergleich zu Hydrocortisonacetat 0,1% hinsichtlich des Physician's assessment of global response of improvement, nicht aber nach 12 Monaten und auch nicht für den Vergleich von Tacrolimus mit Hydrocortisonbutyrat nach 3 Wochen.
  - Adverse effects: Es zeigte sich ein stat. signifikanter Nachteil für Tacrolimus im Vergleich zu Hydrokortisonen (Brennen)
  - Kein statistisch signifikanter Unterschied bei BSA für den Vergleich von Tacrolimus mit Hydrocortisonbutyrat nach 3 Wochen und 12 Monaten, jedoch konnte ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Tacrolimus nach 6 Monaten gezeigt werden

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 <sup>1</sup>	-
	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 <sup>1, 2</sup>	-
	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 <sup>1</sup>	-
	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 <sup>1</sup>	-
	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 <sup>1</sup>	-
	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 <sup>1</sup>	-

	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 <sup>1, 3</sup>
	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.

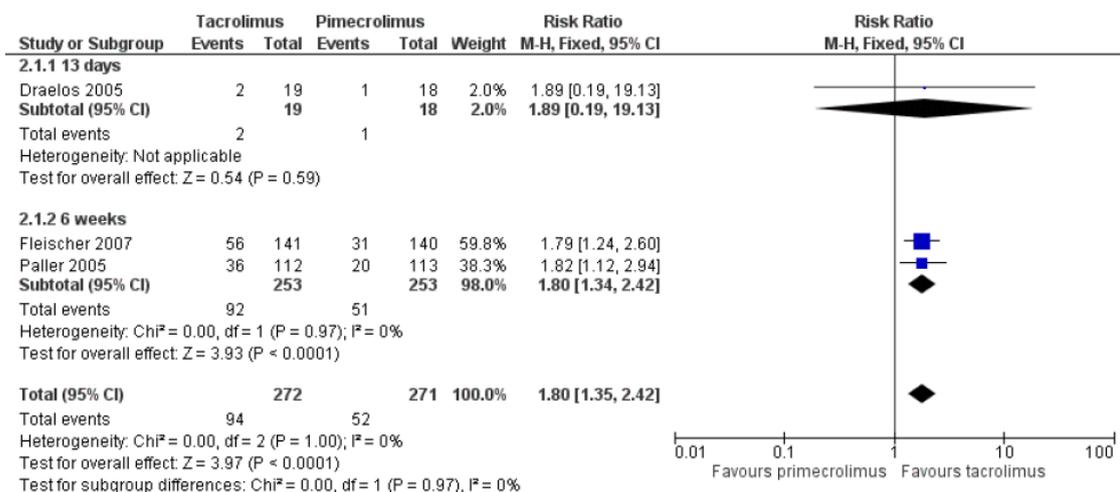
<sup>1</sup>Downgraded one level due to publication bias because only one study was identified and publication bias was strongly suspected.

<sup>2</sup>Downgraded 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.

<sup>3</sup>Downgraded one level due to Imprecision: sample size falls below the optimal information size.

- Tacrolimus 0.1% versus pimecrolimus 1%
  - Wirksamkeit: 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
  - Adverse effects: Es zeigte sich kein stat. signifikanter Unterschied.

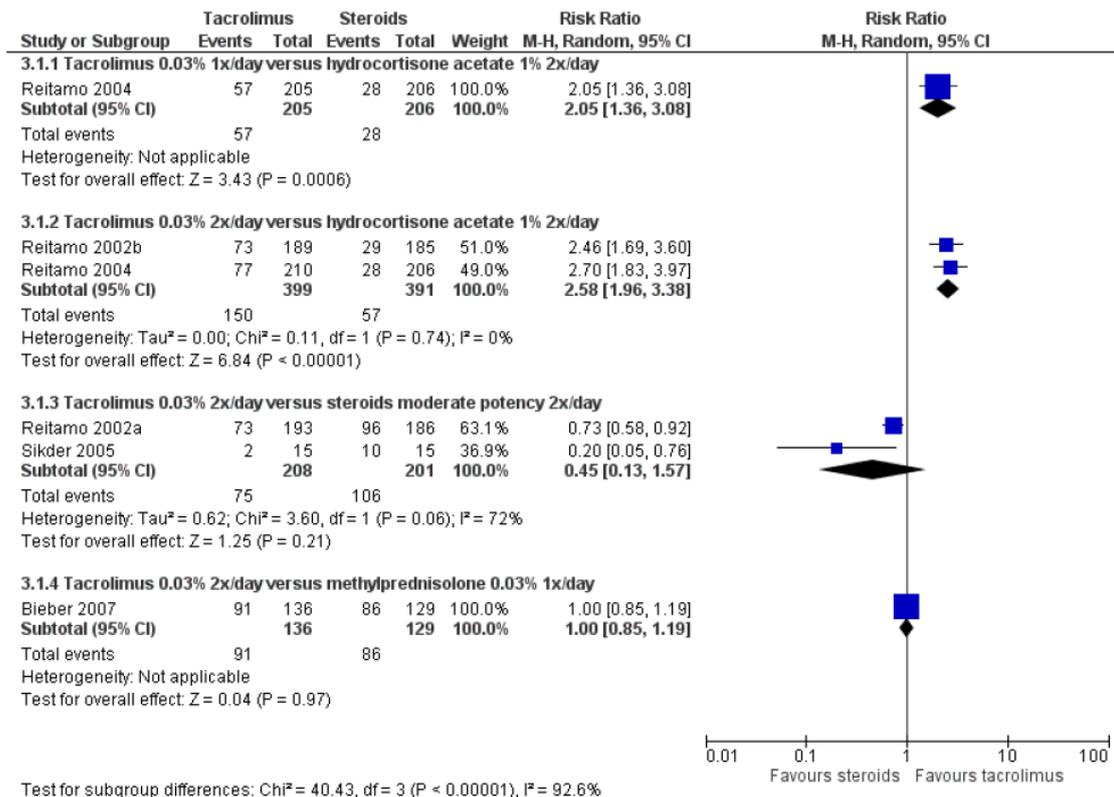
**Figure 4. Forest plot of comparison: 2 Tacrolimus 0.1% versus pimecrolimus 1%, outcome: 2.1 Physician's assessment of global response of improvement, clear or excellent**



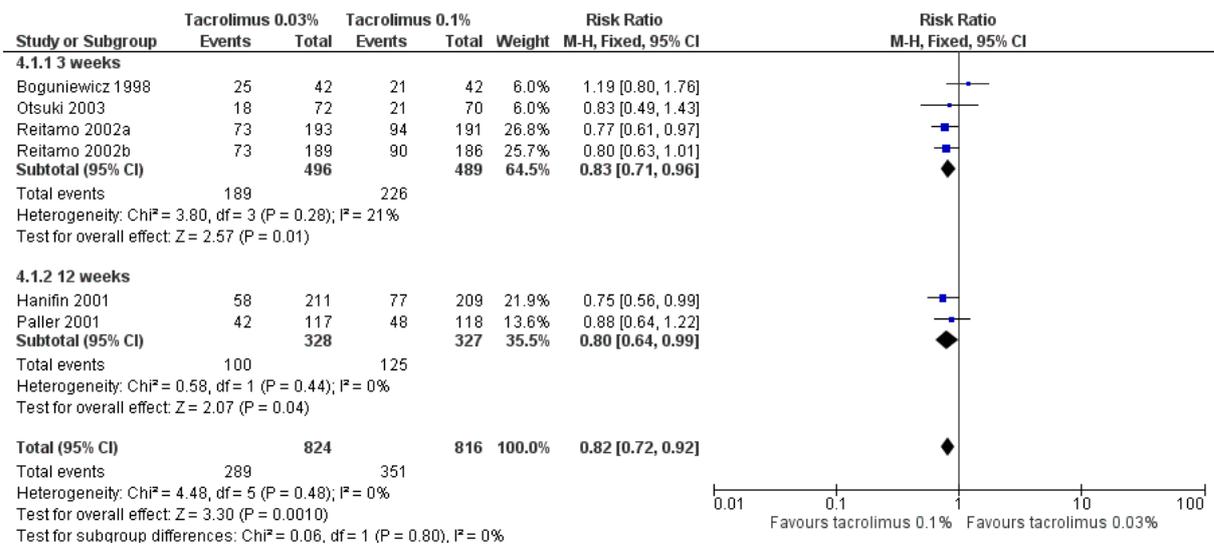
- Tacrolimus 0.03% versus corticosteroids
  - Wirksamkeit: stat. signifikanter Vorteil für Tacrolimus 0,03% 1 und 2 Mal täglich im Vergleich zu Hydrocortisonacetat 1% 2 Mal täglich hinsichtlich des Endpunkts Physician's assessment of global response of improvement. Kein statistisch signifikanter Unterschied bei Tacrolimus 0,03% 2 Mal täglich vs. Mittel potente Kortikosteroide sowie vs. Methylprednisolon

- Hinsichtlich des Participant's self-assessment of global response of improvement zeigte sich kein stat. signifikanter Unterschied.
- Adverse effects: stat. signifikanter Nachteil für Tacrolimus (Juckreiz, Brennen)

**Figure 5. Forest plot of comparison: 3 Tacrolimus 0.03% versus corticosteroids, outcome: 3.1 Physician's assessment of global response of improvement, clear or excellent**



- 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% hinsichtlich des Physician's assessment of global response of improvement.
  - Adverse effects: Es zeigte sich kein stat. signifikanter Unterschied.



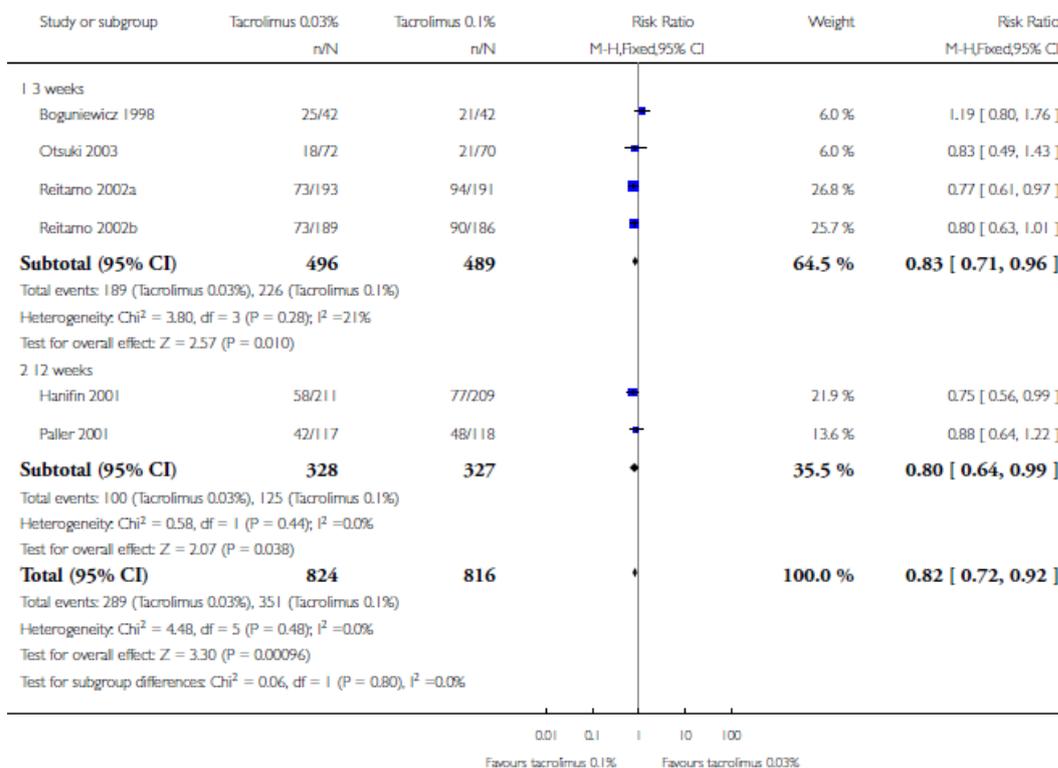
- Tacrolimus 0.03% versus pimecrolimus 1%
  - Wirksamkeit: stat. signifikanter Vorteil für Tacrolimus 0.03% im Vergleich zu Pimecrolimus 1% hinsichtlich des Physician's assessment of global response of improvement.
  - Adverse effects: Es zeigte sich kein stat. signifikanter Unterschied.

**Analysis 4.1. Comparison 4 Tacrolimus 0.03% versus tacrolimus 0.1%, Outcome 1 Physician's assessment of global response of improvement, clear or excellent.**

Review: Topical tacrolimus for atopic dermatitis

Comparison: 4 Tacrolimus 0.03% versus tacrolimus 0.1%

Outcome: 1 Physician's assessment of global response of improvement, clear or excellent



- Tacrolimus versus ciclosporin
  - Keine Studie untersuchte den Unterschied im Physician's assessment of global response of improvement
  - stat. signifikanter Vorteil für Tacrolimus 0.1 im Vergleich zu Ciclosporin hinsichtlich des Endpunkts SCORAD Score
  - Adverse effects: Es zeigte sich kein stat. signifikanter Unterschied.

#### **Anmerkung/Fazit der Autorinnen und 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.

#### *Kommentare zum Review*

- Keine Angaben zur Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten vorhanden.
- Daten von Kindern und Erwachsenen wurden kombiniert.

#### **Ferguson L et al., 2018 [6].**

Leukotriene receptor antagonists for eczema.

#### **Fragestellung**

„To assess the possible benefits and harms of leukotriene receptor antagonists for eczema.“

#### **Methodik**

##### Population:

- adults and children with established eczema

##### Intervention:

- systemic (oral or intravenous) LTRAs alone or in combination with other (topical or systemic) treatments in the acute or chronic (maintenance) phase of eczema

##### Komparator:

- other treatments alone (all topical or systemic treatment, including corticosteroids, topical calcineurin inhibitors, immunomodulators, and alternative medicines) or placebo

##### Endpunkte:

- Primary outcomes:
  - 1. Change in disease severity assessed by SCORAD (SCORing of Atopic Dermatitis) severity index, EASI (Eczema Area and Severity Index), SASSAD (Six Area, Six Sign

Atopic Dermatitis) severity score, IGA (Investigator's Global Assessment), or any validated scoring system for eczema in the short and long term. A reduction in the score using these validated scoring systems equates to an improvement of the participant's eczema.

- 2. Effect of long-term control, such as time to relapse of 'flare' in the maintenance (flare-free) phase.
- 3. All adverse events, including allergic reactions and impact on quality of life and skin.
- Secondary outcomes
  - 1. Requirement for any topical or systemic corticosteroids, i.e. LTRA permits the lowering or minimising of the dose of corticosteroids needed, thus sparing some of the undesirable side effects of corticosteroids.
  - 2. Reduction of pruritus.
  - 3. Improvement in quality of life with any validated scoring system.
  - 4. Need for emollient use.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Up to 7 September 2017 in Cochrane Skin Specialised Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (2017, Issue 8), the Cochrane Library, MEDLINE via Ovid (from 1946), Embase via Ovid (from 1974), Global Resource for Eczema Trials (GREAT) (Centre of Evidence Based Dermatology ([www.greatdatabase.org.uk](http://www.greatdatabase.org.uk))), ISI Web of Science (from 1945)
- Several trial registries up to 7 September 2017

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- 'Risk of bias' using the criteria outlined in the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 5 RCT (involving a total of 202 participants)
- sample sizes ranged from 20 to 60 participants
- All studies used montelukast 10 mg for adults (age 14 years and above) or 5 mg for children (age 6 years to 14 years) in tablet form taken orally as the LTRA intervention; three studies compared this with placebo (Friedmann 2007; Nettis 2002; Veien 2005), and two studies compared this with conventional treatment (Capella 2001; Rahman 2006).
- Conventional treatment included oral antihistamine and topical corticosteroid in both Capella 2001 and Rahman 2006, but Capella 2001 also included oral antibiotics (clarithromycin) in the conventional treatment arm.
- Two of the three studies using a placebo tablet did not allow participants in either arm to use topical corticosteroids.
- The intervention periods varied: 4 weeks in 2 studies (Rahman 2006; Veien 2005), 6 weeks in 2 studies (Capella 2001; Nettis 2002), and 8 weeks in 1 study (Friedmann 2007).

Charakteristika der Population:

- Participants of one study included children aged six years and above (Rahman 2006).
- The remaining studies did not include children; the age range in these studies was from 16 to 70 years
- One study included only men (Nettis 2002), with the remaining studies including both genders.
- Study participants were diagnosed with moderate-to-severe eczema in four studies (Capella 2001; Nettis 2002; Rahman 2006; Veien 2005), and only moderate eczema in one study (Friedmann 2007).
- With regard to coexisting asthma, one study reported that 15 of 32 participants had allergic asthma (Capella 2001).

Qualität der Studien:

- 3 studies double-blind trials; one trial single-blind; one open-label trial

	Veien 2005	Rahman 2006	Nettis 2002	Friedmann 2007	Capella 2001	
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	?	+	+	?	+	

Studienergebnisse:

2. Montelukast versus conventional treatment

- i) Primary outcome 1: change in disease severity in the short term and long term
  - Two of the five included studies used this comparison (involving 63 participants). Treatment with montelukast was compared with conventional treatment for four weeks in the Rahman 2006 study and six weeks in the Capella 2001 study.
  - Rahman 2006 showed that the SCORAD score (mean ± SD) decreased for the montelukast group from 52.70 ± 15.95 to 37.41 ± 6.04 at 4 weeks (P = 0.003), but the score only changed from 53.31 ± 15.17 to 48.58 ± 14.37 (P = 0.088) in the conventional treatment group.
  - The mean difference in improvement in disease severity between groups was 10.57 (95% CI 4.58 to 16.56, P < 0.001, n = 31), in favour of the montelukast group.
  - In the other study, no standard deviation was provided; therefore, we were unable to pool the data from this study with that of Rahman 2006 without having to make serious assumptions about the exact P value and true standard deviation.

- We judged the quality of evidence for this outcome as very low, downgrading due to risk of bias, indirectness, and imprecision because outcome assessors were not blinded, and the sample size of each study was small.
- ii) Primary outcome 2: effect of long-term control
  - We defined three months or more as long term. We found no data evaluating this outcome
- iii) Primary outcome 3: adverse events
  - We judged the quality of evidence on adverse events as low, downgrading due to imprecision and indirectness because only 63 participants were evaluated, [...].
  - Neither of the studies reported any adverse effects in the montelukast group (32 participants) (Capella 2001; Rahman 2006)

### **Anmerkung/Fazit der Autorinnen und Autoren**

The findings of this review are limited to montelukast. There was a lack of evidence addressing the review question, and the quality of the available evidence for most of the measured outcomes was low. Some primary and secondary outcomes were not addressed at all, including long-term control.

We found no evidence of a difference between montelukast (10 mg) and placebo on disease severity, pruritus improvement, and topical corticosteroid use. Very low-quality evidence means we are uncertain of the effect of montelukast (10 mg) compared with conventional treatment on disease severity. Participants in only one study reported adverse events, which were mainly mild (low-quality evidence).

There is no evidence that LTRA is an effective treatment for eczema. Serious limitations were that all studies focused on montelukast and only included people with moderate-to-severe eczema, who were mainly adults; and that each outcome was evaluated with a small sample size, if at all.

Further large randomised controlled trials, with a longer treatment duration, of adults and children who have eczema of all severities may help to evaluate the effect of all types of LTRA, especially on eczema maintenance.

### *Kommentare zum Review*

Die Studiendauern sind mit 4-8 Wochen sehr kurz.

Nur eine Studie umfasst die Indikation der Synopse (Rahman 2006, 31 participants [17 males and 14 females] aged 6 years and above, who suffered from eczema diagnosed with criteria of Hanifin and Rajka, at least year of intermittent or persistent symptoms of eczema and SCORAD  $\geq$  30).

Ergebnisse zu „Montelukast versus placebo“ nicht extrahiert, da hier lediglich Studien mit Erwachsenen.

---

### **Matterne U et al., 2019 [9].**

Oral H1 antihistamines as 'add-on' therapy to topical treatment for eczema.

## **Fragestellung**

„To assess the effects of oral H1 antihistamines as 'add-on' therapy to topical treatment in adults and children with eczema.“

## **Methodik**

### Population:

- People of all ages with a clinical diagnosis of eczema, identified as 'atopic eczema' or 'eczema', made by a dermatologist or a physician.

### Intervention:

- Oral antihistamines (H1 antagonists) of all classes (sedating, non-sedating) given as add-on therapy to topical treatments for eczema (e.g. topical corticosteroids, topical immunomodulators, other topical eczema therapies, either alone or combined).

### Komparator:

- Placebo as add-on therapy to topical treatment, or no additional treatment as add-on therapy to topical treatment

### Endpunkte:

- Primary outcomes
  - Mean change in patient-assessed symptoms of eczema, as measured by a standardised or validated eczema symptoms score
  - Proportion of participants reporting adverse effects and serious adverse events throughout the study period
- Secondary outcomes
  - Mean change in physician-assessed clinical signs, as measured by a standardised or validated eczema signs score
  - Mean change in quality of life, as measured by a standardised or validated quality of life measure
  - Number of eczema flares, measured by, for example, 'escalation of treatment' or 'use of topical anti-inflammatory medications'

### Recherche/Suchzeitraum:

- Up to 9 May 2018 Cochrane Skin Group Specialised Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; 2018, Issue 4), the Cochrane Library, MEDLINE via Ovid (from 1946), Embase via Ovid (from 1974), The Global Resource of Eczema Trials - Centre of Evidence Based Dermatology
- Several trial registries up to 10 May 2018

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Risk of bias according to the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions

## **Ergebnisse**

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 36 references referring to a total of 25 RCTs

- Interventions:
- First-generation H1 AH:
  - Chlorpheniramine (Frosch 1984; Nuovo 1992).
  - Chlorpheniramine maleate (Munday 2002).
  - Hydroxyzine (Monroe 1992).
  - Ketotifen (Falk 1993; likura 1992; Leon 1989).
- Second-generation or newer H1 AH, or both:
  - Acrivastine (Doherty 1989).
  - Azelastine (no longer in use) (Henz 1998).
  - Cetirizine (Cambazard 2001; Diepgen 2002; Hannuksela 1993; Henz 1998; Jung 1989; LaRosa 1994; Tharp 1998).
  - Levocetirizine (Kircik 2013; Simons 2007).
  - Fexofenadine (Kawashima 2003).
  - Loratadine (Kimura 2009; Langeland 1994; Monroe 1992; Ruzicka 1998).
  - Olapatadine (Kuniyuki 2009).
  - Tazifylline LN2974 (Savin 1986).
  - Terfenadine (no longer in use) (Berth Jones 1989; Doherty 1989; Hjorth 1988; Nuovo 1992).
- Duration of the oral application of H1 AH was
  - short term (up to one week) in five studies (Berth Jones 1989; Jung 1989; Kawashima 2003; Monroe 1992; Savin 1986),
  - medium term (from one to six weeks) in 11 studies (Doherty 1989; Frosch 1984; Hannuksela 1993; Henz 1998; Hjorth 1988; Kimura 2009; Kircik 2013; Langeland 1994; Munday 2002; Nuovo 1992; Ruzicka 1998), and
  - long term (over more than six weeks) in nine studies (Cambazard 2001; Diepgen 2002; Falk 1993; likura 1992; Kuniyuki 2009; LaRosa 1994; Leon 1989; Simons 2007; Tharp 1998).

#### Charakteristika der Population:

- 3285 participants
- 8 studies (participants = 1941) investigated children (aged 0 to 12 years) or adolescents (aged 12 to 18 years), or both
  - Cambazard 2001: 1 to 5 year old children
  - Diepgen 2002: infants (1 to 2 years of age)
  - likura 1992: elementary school children
  - Jung 1989: 3 to 6 year old children
  - LaRosa 1994: 6 to 12 year old children
  - Leon 1989: Ketotifen group: Age: mean = 5.95 years; SD = 3.41; Placebo group: M = 5.92 years; SD = 2.70
  - Munday 2002: Age: median: 7 years (range 1 to 12 years)
  - Simons 2007: Levocetirizine group: Age: M = 19.3 months; Placebo: M = 19.4 months

- Seventeen studies (participants = 1325) conducted with adults
- Most studies failed to report on the severity of eczema (Berth Jones 1989; Cambazard 2001; Doherty 1989; Falk 1993; Frosch 1984; Henz 1998; Hjorth 1988; Jung 1989; Kawashima 2003; Kimura 2009; Kircik 2013; Kuniyuki 2009; LaRosa 1994; Leon 1989; Munday 2002; Nuovo 1992; Ruzicka 1998; Simons 2007; Tharp 1998).
- Two studies included individuals with at least moderate eczema (Monroe 1992; Savin 1986), two with moderate to severe eczema (Hannuksela 1993; Langeland 1994), one with moderate eczema (Iikura 1992), and one with mild to moderate eczema (Diepgen 2002).

#### 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
Berth Jones 1989	?	?	?	?	+	+	?
Cambazard 2001	?	?	?	?	?	?	?
Diepgen 2002	?	?	?	?	+	?	?
Doherty 1989	?	?	?	?	+	?	?
Falk 1993	?	?	+	?	+	?	?
Frosch 1984	+	?	?	?	+	?	?
Hannuksela 1993	?	+	?	?	-	?	?
Henz 1998	?	?	?	?	?	?	?
Hjorth 1988	?	?	?	?	-	?	?
Iikura 1992	?	?	?	?	+	?	?
Jung 1989	?	?	?	?	?	?	?
Kawashima 2003	+	+	+	?	+	?	?
Kimura 2009	-	?	?	?	?	?	?
Kircik 2013	?	?	?	?	?	-	?
Kuniyuki 2009	-	?	?	?	?	?	?
Langeland 1994	?	?	?	?	?	?	?
<u>LaRosa 1994</u>	?	?	?	?	+	?	?
<u>Leon 1989</u>	?	?	?	?	+	?	?
Monroe 1992	?	?	?	?	+	?	?
<u>Munday 2002</u>	?	?	?	?	+	?	?
Nuovo 1992	?	?	+	?	+	?	?
Ruzicka 1998	?	?	?	?	+	?	?
Savin 1986	?	?	?	?	?	?	?
Simons 2007	?	?	?	?	+	+	?
Tharp 1998	?	?	?	?	?	?	?

#### Studienergebnisse:

- Due to clinical diversity among studies in terms of duration of the intervention, the H1 AH used, and doses provided, as well as variation in the concomitant topical treatment allowed and in outcome assessment (see Table 3), we were unable to pool any of the studies that we identified for inclusion in this review. Consequently, we have reported the effects of interventions for each trial individually.
- Cetirizine versus placebo:
  - LaRosa 1994 reported the results of a long-term intervention (eight weeks; n = 23) conducted in children six to 12 years of age. Investigators compared 5 mg cetirizine for children ≤ 30 kg and 10 mg for children > 30 kg versus placebo.
  - Primary outcome 1. Mean change in patient-assessed symptoms of eczema
  - Cetirizine showed a significant advantage over placebo at week 8 (Chi<sup>2</sup> 4.55; P < 0.05) with regard to pruritus assessed by a diary, which favours the intervention group.

- Results as presented not reproducible, no data could be extracted for analysis
- Quality of evidence downgraded by two levels to low: one level for limitations in design due to unclear judgement for all other domains apart from the domain incomplete outcome data (low risk), and one level due to imprecision (small sample size).
- Primary outcome 2. Proportion of participants reporting adverse: effects and serious adverse events throughout the study period
- Investigators observed no adverse events and provided no study data for analysis
- Quality of evidence downgraded by two levels to low: one level for limitations in design due to unclear judgement for all other domains apart from the domain incomplete outcome data (low risk), and one level due to imprecision (small sample size).
- Secondary outcome 1. Mean change in physician-assessed clinical signs
- No significant differences between groups observed
- No data from this study available for analysis
- Quality of evidence downgraded by two levels to low: one level for limitations in design due to unclear judgement for all other domains apart from the domain incomplete outcome data (low risk), and one level due to imprecision (small sample size).
- Secondary outcome 3. Number of eczema flares
- Investigators measured the use of concomitant therapy
- 18% in the active treatment group and 82% in the placebo group reported use of concomitant therapy (disodium cromoglycate, procaterol, steroids); Chi<sup>2</sup> test: P < 0.01; RR 0.22, 95% CI 0.06 to 0.80; P= 0.02; participants = 22)
- Quality of evidence downgraded by two levels to low: one level for limitations in design due to unclear judgement for all other domains apart from the domain incomplete outcome data (low risk), and one level due to imprecision (small sample size)
- Chlorpheniramine maleate BP (2 to 4 mg/d (age dependent) or twice that amount) versus placebo
  - Munday 2002 reported the results of an intermediate-term (one month) intervention
  - Primary outcome 1. Mean change in patient-assessed symptoms of eczema
  - Participants rated the severity of pruritus (ranked) as none, minimal, mild, or moderate between days 1 and 29
  - No significant differences (P = 0.745 based on the Cochran-Mantel-Haenzsel test) between intervention and placebo groups (stratified for age groups and controlling for baseline differences) in severity of night-time pruritus
  - Quality of evidence downgraded by one level from high to moderate for limitations in design due to serious risk of bias (most domains judged as having unclear risk of bias)
  - Primary outcome 2. Proportion of participants reporting adverse effects and serious adverse events throughout the study period
  - No significant differences between groups (RR 0.95, 95% CI 0.49 to 1.82; P = 0.87; participants = 151).
  - Quality of evidence downgraded by one level from high to moderate for limitations in design due to serious risk of bias (most domains judged as having unclear risk of bias)
  - Secondary outcome 1. Mean change in physician-assessed clinical signs

- Investigators presented this outcome as a composite score consisting of five symptoms (erythema, excoriation, dryness, lichenification, exudation and crusting).
- No significant differences between groups at day 1 (P = 0.479), day 15 (P = 0.33), or day 29 (P = 0.53). No data were available for analysis.
- Quality of evidence downgraded by one level from high to moderate for limitations in design due to serious risk of bias (most domains judged as having unclear risk of bias)
- Secondary outcome 3. Number of eczema flares
- Assessed as the amount of 1% hydrocortisone in grams used and analysed data separately for age groups one to five years and six to 12 years
- No significant differences between intervention and placebo groups, neither in the age group one to five years (MD -1.30, 95% CI -5.96 to 3.36; P = 0.58; participants = 61) nor in the age group six to 12 years (MD 1.60, 95% CI -2.53 to 5.73; P = 0.45; participants = 90)
- Quality of evidence downgraded by two levels from high to low due to serious risk of bias (most domains judged as having unclear risk of bias) with serious imprecision (wide CI due to small sample size or high variability in outcome measurements).
- Ketotifen versus placebo:
  - Leon 1989 investigated a long-term intervention (nine weeks) of ketotifen (2 mg/d) in a small sample of children (n = 20).
  - Primary outcome 1. Mean change in patient-assessed symptoms of eczema
  - Intensity of day and night pruritus assessed on a scale from 0 to 3 (absent = 0, mild = 1, moderate = 2, intense = 3)
  - Study authors stated that differences in both daytime and night-time pruritus between visit 1 and week 9 were not significant for the placebo group but showed significant improvement for the ketotifen group (P = 0.01 for nighttime and P = 0.005 for daytime pruritus comparisons). However, investigators carried out no comparison between groups, and as we could extract no data from the study, no inference could be made about whether ketotifen has an effect on pruritus over placebo.
  - Quality of evidence downgraded by two levels from high to low due to serious risk of bias (most domains judged as having unclear risk of bias) and imprecision (small sample size).

### **Anmerkung/Fazit der Autorinnen und Autoren**

Based on the main comparisons, we did not find consistent evidence that H1 AH treatments are effective as 'add-on' therapy for eczema when compared to placebo; evidence for this comparison was of low and moderate quality. However, fexofenadine probably leads to a small improvement in patient-assessed pruritus, with probably no significant difference in the amount of treatment used to prevent eczema flares. Cetirizine was no better than placebo in terms of physician-assessed clinical signs nor patient-assessed symptoms, and we found no evidence that loratadine was more beneficial than placebo, although all interventions seem safe.

The quality of evidence was limited because of poor study design and imprecise results. Future researchers should clearly define the condition (course and severity) and clearly report their methods, especially participant selection and randomisation; baseline characteristics; and outcomes (based on the Harmonising Outcome Measures in Eczema initiative).

*Kommentare zum Review*

Ergebnisse lediglich auf Ebene einzelner, kleiner Primärstudien.

Keine Angabe zum Schweregrad in den relevanten Studien.

Es ist unklar, ob eine Hintergrundtherapie in den Placeboarmen verabreicht wurde (und wenn ja, welche).

### 3.3 Systematische Reviews

---

**Chin WK et al., 2018 [3].**

A systematic review on the off- label use of montelukast in atopic dermatitis treatment

#### **Fragestellung**

„To evaluate the safety and efficacy of montelukast off-label use for the treatment atopic dermatitis.“

#### **Methodik**

##### Population:

- Patients with atopic dermatitis

##### Intervention:

- Montelukast

##### Komparator:

- Keine Einschränkungen

##### Endpunkte:

- Efficacy and/or adverse event profiles

##### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, CINAHL, AMED and Web of Science until March 2018
- Supplementary searches on ClinicalTrials.gov

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 11 RCT including a total of 385 participants with sample size ranging from 8 to 61 patients
- Duration ranged between 4 and 20 weeks
- Montelukast 4 or 5 mg in general used in pediatric subjects while 10 mg was used for adult population
- 9 RCT placebo-controlled and two RCT in adults with active comparators

##### Charakteristika der Population:

- 4 RCT investigated the effects of montelukast in pediatrics with AD (aged 2-16 years), 4 trials examined only adult participants and the remainder three comprised of a mixture of children and adults

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
Capella, G. L. 2001	?	?	-	+	+	+	+
Ehlayel, M. S. 2008	+	+	?	?	+	+	-
Eustachio, N. 2002	?	?	?	?	+	+	?
Friedmann, P. S. 2007	+	+	+	?	+	+	-
Jeon, Y. H. 2016	+	+	?	?	+	+	+
Lehtimäki, L. 2009	?	?	?	?	-	+	-
Melamed, I. 2017	?	?	?	?	-	-	-
Pei, A. Y. S. 2001	+	+	?	?	-	+	+
Rahman, M. L. 2006	?	?	-	-	+	+	+
Veien, N. K. 2005	?	?	?	?	+	+	+
Yanase, D. J. 2001	?	?	+	+	+	+	+

Studienergebnisse:

- Montelukast versus placebo:

**Table 3** Relevant findings of the RCTs

Author, country, year [reference]	Intervention	Concomitant therapy	Outcomes assessed	Relevant finding (s)
<i>Pediatrics</i>				
Jeon et al., Korea, 2016 [33]	Montelukast 4 mg OD (for < 6 years old) Montelukast 5 mg OD (for ≥ 6 years old)	Nil	1. SCORAD (objective + subjective assessment of severity of AD) 2. Urinary LTE4 3. Eosinophil-derived neurotoxin (EDN)	1. No statistically significant difference between montelukast and placebo groups in terms of i. SCORAD index ( $P=0.43$ ) ii. Urinary LTE4 ( $P=0.26$ ) iii. Urinary EDN ( $P=0.10$ ) 2. No abnormal findings of CBC or blood chemistry (AST/ALT, BUN/creatinine, and protein/albumin) either before or after treatment 3. No patient was withdrawn due to an adverse event with respect to montelukast

Ehlayel et al., Qatar, 2016 [34]	Montelukast 5 mg OD (for <12 years old) Montelukast 10 mg OD (for older children)	1. Nasal medications for allergic rhinitis 2. Inhaled asthma medications	Amount of 1. Oral antihistamine 2. Topical steroid 3. Oral antibiotics consumed during treatment period	During montelukast use, the amounts of oral histamines ( $P=0.313$ ), or topical steroids ( $P=0.300$ ), or oral antibiotic courses ( $P=0.183$ ) were NOT significantly different from their counterparts during placebo use
Pei et al., Hong Kong, 2001 [35]	Montelukast 5 mg OD	1. Soap substitute (light liquid paraffin) 2. Emollient (aqueous cream) 3. Topical steroid (clobetasone butyrate cream bd)	1. Six signs of AD (objective) *Erythema *Edema/papulation *Oozing/crusting *Excoriation *Lichenication *Dryness 2. Extent of disease score 3. Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) (subjective)	1. Statistically significant improvement in severity of AD in patients on active treatment compared with placebo ( $p < 0.05$ ) 2. The change in the median extent-of-disease score was not statistically significant for either group 3. The subjective patient score for the effect of AD on daily living remained similar throughout the study, both within and between different groups 4. All patients tolerated the drug and placebo well during the period of this study
Melamed I et al., United States, 2017 [36]	Montelukast 4 mg OD (for 2–5 years old) Montelukast 5 mg OD (for 6–8 years old)	1. 1% hydrocortisone cream when necessary 2. Antihistamine (cetirizine) when necessary	1. Investigators' Global Assessment (IGA) rating 2. Puritus score 3. Use of rescue medication 4. Urinary LTE4	1. No significant difference in IGA rating in between both active and placebo groups 2. Significant reduction in puritus score ( $p=0.002$ ) 3. Non-significant reduction in the use of rescue medication (hydrocortisone cream: $p=0.056$ ), cetirizine: $p=0.056$ ) 4. Non-significant difference in urinary LTE4 in between both active and placebo groups 5. No safety concern regarding the blood chemistry result in both groups and all parameters are in normal limit range

### Anmerkung/Fazit der Autorinnen und Autoren

Results of this study suggest that despite a favorable safety profile, there is limited efficacy evidence to suggest the offlabel use of montelukast in treating atopic dermatitis, regardless of its severity. Longer duration studies involving larger groups of patients with well-defined study designs are warranted to obtain a more valid and reliable measurement of intervention effects. Until then, the more conventional treatments of optimal skin hydration and infection control remain the mainstay of AD management regardless of its severity.

#### Kommentare zum Review

Keine Meta-Analyse durchgeführt.

Es ist unklar, welche Schweregrade in den Studien eingeschlossen waren.

---

### Broeders JA et al., 2016 [2].

Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials (RCTs) comparing topical calcineurin inhibitors with topical corticosteroids for atopic dermatitis: a 15-year experience

#### Fragestellung

“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”.

#### Methodik

##### Population:

- Patients with atopic dermatitis (adults and children)

#### Intervention

- Calcineurin-Inhibitoren

#### Komparator:

- Kortikosteroide (topisch)

#### Endpunkt:

- 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.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Systematische Recherche in MEDLINE, EMBASE, CENTRAL and the Web of Knowledge Conference Proceedings Citation Index Science databases bis 5. April 2015

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool, Jadad scoring system

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 13 RCTs with a total of 3492 patients randomized to calcineurin inhibitors and 3462 patients to corticosteroids
- Mean follow-up: 101 weeks (range 2-260 weeks).

#### Charakteristika der Population:

- Most studies included patients with moderate to severe atopic dermatitis

**Table II.** Patient characteristics

Author	Therapy	Range age, y	Mean age, y	Male/female	Severity AD	BSA, %
Bieber et al <sup>19</sup>	Calcineurin	2-15	7.5	NR	Severe-very severe	29
	Corticosteroid		7.8	NR		29
Doss et al <sup>20</sup>	Calcineurin	Adult	35	143/140	Moderate-severe	NR
	Corticosteroid		35	117/162		
Doss et al <sup>21</sup>	Calcineurin	2-15	6.9	114/122	Moderate-severe	25
	Corticosteroid		6.6	112/125		24
Hofman et al <sup>22</sup>	Calcineurin	2-11	6.2	58/63	Moderate-severe	27
	Corticosteroid		6.0	47/64		32
Luger et al <sup>23</sup>	Calcineurin	Adult	28	24/21	≥Moderate	NR
	Corticosteroid		32	19/23		
Luger et al <sup>24</sup>	Calcineurin	Adult	33	146/182	Moderate-severe	27
	Corticosteroid		34	153/177		27
Mandelin et al <sup>25</sup>	Calcineurin	Adult	29	9/31	Moderate-severe	58
	Corticosteroid		29	10/30		62
Reitamo et al <sup>26</sup>	Calcineurin	Adult	32	82/109	Moderate-severe	30
	Corticosteroid		31	87/99		36
Reitamo et al <sup>27</sup>	Calcineurin	2-15	7.2	96/90	Moderate-severe	23
	Corticosteroid		7.2	95/90		25
Reitamo et al <sup>28</sup>	Calcineurin	2-15	6.9	95/115	Moderate-severe	37
	Corticosteroid		7.2	107/100		39
Reitamo et al <sup>29-31</sup>	Calcineurin	Adult	32	225/262	Moderate-severe	36
	Corticosteroid		33	224/261		38
Sigurgeirsson et al <sup>31</sup>	Calcineurin	.25-1	0.6	744/461	Mild-moderate	21
	Corticosteroid		0.6	742/471		21
Sikder et al <sup>32</sup>	Calcineurin	7-15	10	6/9	Moderate-severe	25
	Corticosteroid		11	11/4		25

AD, Atopic dermatitis; BSA, body surface area; NR, not reported.

### Qualität der Studien:

- The trials had good methodological quality, with a mean Jadad score of 4 (range 2-5).

**Table III.** Risk of bias summary

	Sequence generation	Allocation concealment	Blinding observer	Blinding patient	Report loss follow-up	No other bias	Jadad score
Bieber et al <sup>19</sup>	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	4
Doss et al <sup>20</sup>	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	5
Doss et al <sup>21</sup>	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	5
Hofman et al <sup>22</sup>	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	4
Luger et al <sup>23</sup>	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	3
Luger et al <sup>24</sup>	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	3
Mandelin et al <sup>25</sup>	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	3
Reitamo et al <sup>26</sup>	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	4
Reitamo et al <sup>27</sup>	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	5
Reitamo et al <sup>28</sup>	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	3
Reitamo et al <sup>29</sup>	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	5
Sigurgeirsson et al <sup>31</sup>	Yes	No	No	No	Yes	Yes	3
Sikder et al <sup>32</sup>	No	No	No	No	Yes	Yes	2

### Studienergebnisse:

- Improvement of dermatitis

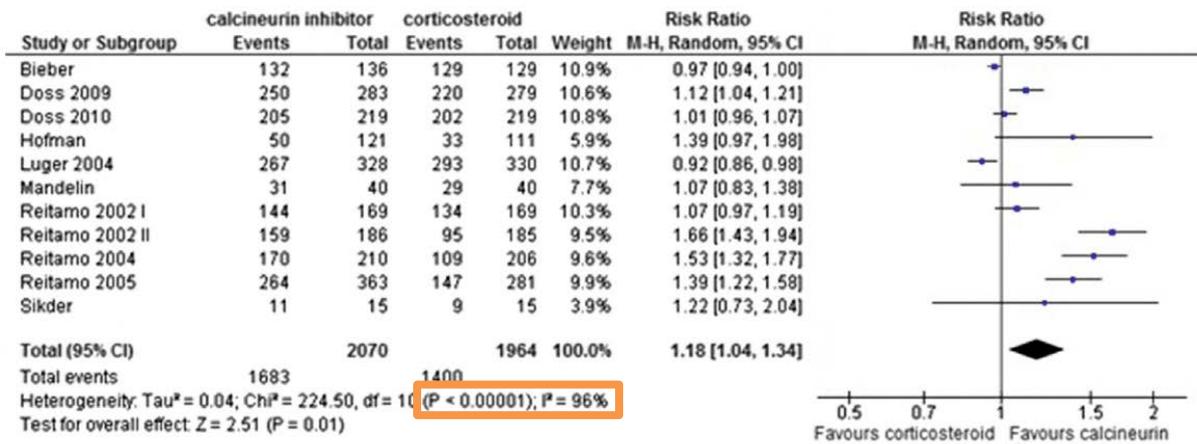
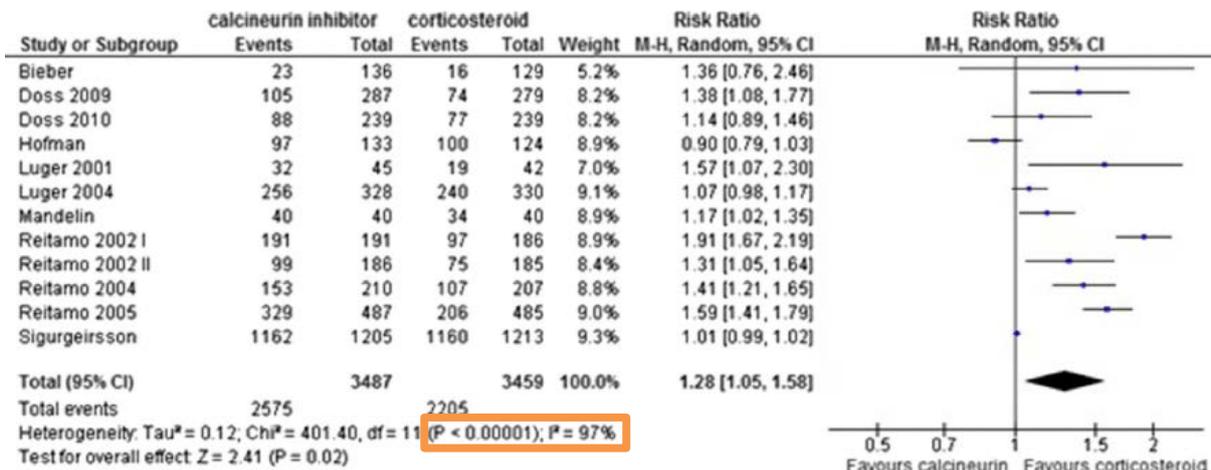


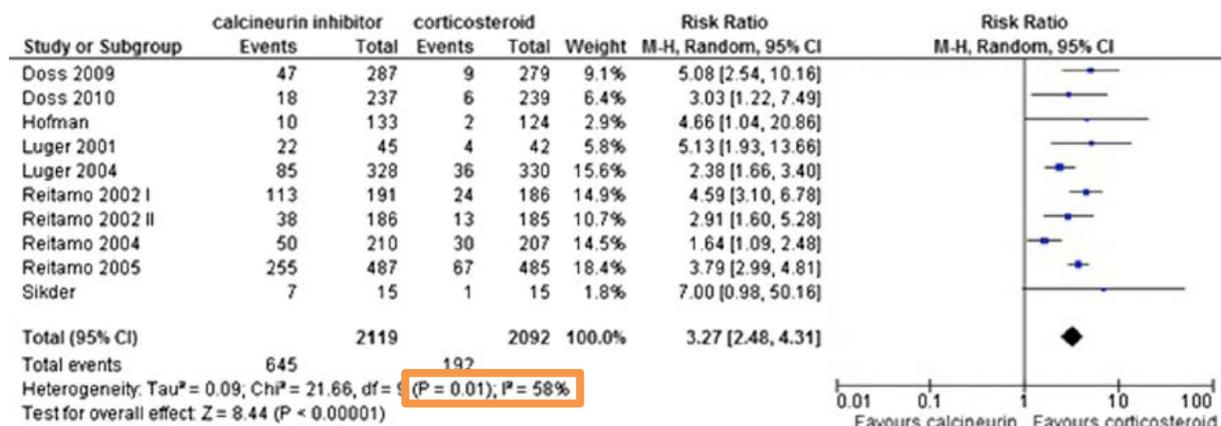
Fig 2. Improvement of dermatitis. Please see Table I for reference citations. CI, Confidence interval; M-H, Mantel-Haenszel.

- Adverse Events

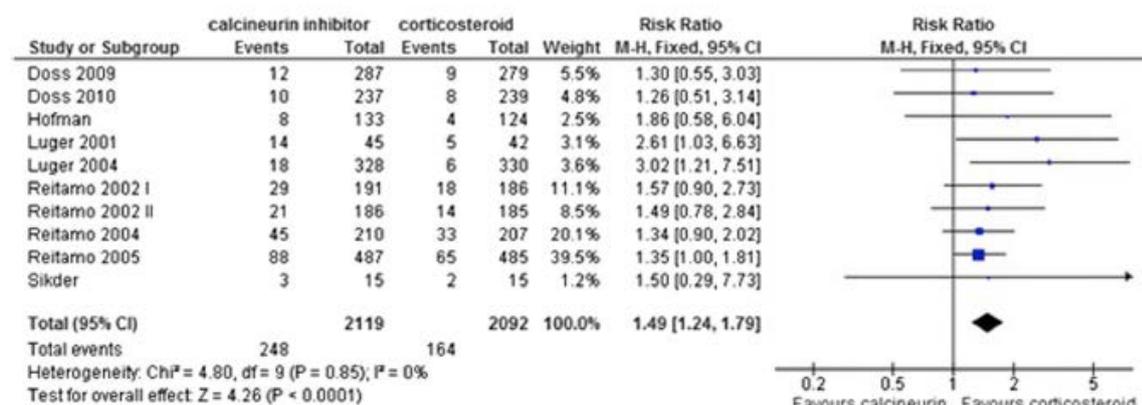
- The number of adverse events (74% vs 64%; RR 1.28; 95% CI 1.05-1.58; P = .02) higher in the calcineurin inhibitor group compared with the corticosteroid group, with a higher rate of skin burning (30% vs 9%; RR 3.27; 95% CI 2.48-4.31; P<0.00001) and pruritus (12% vs 8%; RR 1.49; 95% CI 1.24-1.79; P <0.00001)
- No differences in adverse events requiring discontinuation (1.8% vs 1.9%; RR 0.95; 95% CI 0.66-1.38; P = .79), severe adverse events (8.2% vs 7.2%; RR 1.15; 95% CI 0.98-1.34; P = .08), atrophy (0.8% vs 0%; RR 5.66; 95% CI 1.00-31.91; P = .05), or skin infection (12% vs 11%; RR 1.08; 95% CI 0.94-1.24; P = .29)



- Skin burning



o Pruritus



### Anmerkung/Fazit der Autorinnen und 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.

### Kommentare zum Review

- Vgl. auch Cury Martins et al. [4] mit überlappenden Studien.
- An 7 der 13 Studien nahmen Kinder teil (Alter: meist ab 2 Jahren, eine Studie mit Kindern ab 3 Monaten)
- Art, Dauer und Dosierungen der Vorbehandlungen in den Studien mit 2. Linie unklar
- Es wurde eine bedeutsame Heterogenität festgestellt, die von der Autorengruppe nicht untersucht wurde. Keine Subgruppenanalysen zum Schweregrad oder Alter.
- Es ist unklar, wie der Endpunkt „Improvement of dermatitis“ definiert wurde

---

**Nankervis H et al., 2017 [10].**

What is the evidence base for atopic eczema treatments? A summary of published randomized controlled trials

**Fragestellung**

“[...] summarizing the evidence base for atopic eczema treatments for guideline writers, healthcare professionals and patients”.

**Methodik**Population:

- Participants (of any age) had atopic eczema, as diagnosed by a physician, or that met with diagnostic criteria (e.g. Hanifin and Rajka, U.K. working party or similar).

Intervention/ Komparator:

- any

Endpunkt:

- Changes in patient-rated symptoms such as itching (pruritus) or sleep loss
- Global severity, as rated by patients or their physician
- changes in atopic eczema severity rating
- scales, quality of life and adverse events (encompassing adverse events and adverse reactions depending on how these were reported in the original RCTs)

Recherche/Suchzeitraum:

- RCTs: searched the following electronic databases (search dates end of 1999 to 31 August 2013): Medline, Embase, CENTRAL, The Cochrane Skin Group Specialised Trials Register, Latin American and Caribbean Health Sciences database (LILACS); Allied and Complementary Medicine Database (AMED); Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), <http://www.controlled-trials.com>
- Systematic reviews on AE treatments were searched up to December 2015 using PubMed, Embase, the Cochrane Library and NHS Evidence.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration’s risk of bias assessment tool
- Criteria used for discussing the risk of bias in the summaries of treatment categories:

<b>Risk of bias description in the chapter summaries</b>	
<b>Collective risk of bias descriptions for summary statements</b>	<b>Basis for description</b>
Low	Method of generating the randomisation sequence, concealment of the allocation sequence, and blinding were assessed as being low risk for all the trials summarised
Unclear	Method of generating the randomisation sequence, concealment of the allocation sequence, and blinding were assessed as being unclear risk for all the trials summarised
High	Method of generating the randomisation sequence, concealment of the allocation sequence, and blinding were assessed as being high

	risk for all the trials summarised
Mostly low	A clear majority of the method of generating the randomisation sequence, concealment of the allocation sequence, and blinding were assessed as being low risk for the trials summarised
Mostly unclear	A clear majority of the method of generating the randomisation sequence, concealment of the allocation sequence, and blinding were assessed as being unclear risk for the trials summarised
Mostly high	A clear majority of the method of generating the randomisation sequence, concealment of the allocation sequence, and blinding were assessed as being high risk for the trials summarised
Mixed	A fairly even distribution of risk of bias for method of generating the randomisation sequence, concealment of the allocation sequence, and blinding for the trials summarised.

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 541 RCTs in total covering 92 different interventions for treating atopic eczema

### Charakteristika der Population:

- Most of the trials were conducted in secondary care, and tended to include participants with either moderate-to-severe disease or mild-to-moderate disease. Very few RCTs included all severities of atopic eczema.

### Qualität der Studien:

- Reporting was generally poor, with 'unclear' categories dominating the assessments; randomization method (2% high, 36% low and 62% unclear risk of bias), allocation concealment (3% high, 15% low and 82% unclear risk of bias) and blinding or masking of the intervention (15% high, 28% low, 57% unclear risk of bias). Only 22 of 287 studies (8%) were considered to be at low risk of bias for all three quality criteria (randomization, allocation concealment and blinding).

### Studienergebnisse:

- Treatments with reasonable evidence of benefit for patients with atopic eczema: 14 interventions, including the use of topical corticosteroids and topical calcineurin inhibitors, both for the treatment of active atopic eczema and as intermittent proactive (maintenance) therapy for the prevention of atopic eczema flares. Other interventions including Atopiclair emollient, ultraviolet light therapy, azathioprine and ciclosporin. All had reasonable evidence of benefit compared with placebo/vehicle.

**Table 1** Treatments with reasonable evidence of benefit for patients with atopic eczema (AE)

Intervention and severity of AE	Population	Trials, n	Participants, n	Risk of bias	Systematic review (s)
Evidence of benefit: at least one good quality randomized controlled trial or a large body of evidence and a clinically useful finding. We defined a 'good quality' trial as well designed and well reported and with a magnitude of benefit deemed by the authors to be clinically relevant, and 'large body of evidence' as enough trials with consistent evidence of clinically relevant benefit, despite some limitations in reporting					
<b>Topical corticosteroids</b>					
Corticosteroids (various strengths) are superior to vehicle for AE of all severities	Adults and children	23 <sup>21-42</sup>	3857	Mostly unclear	None
<b>Topical calcineurin inhibitors</b>					
Pimecrolimus (1%) is superior to vehicle for mild-to-moderate AE	Mainly children	16 <sup>43-57</sup>	3149	Mostly unclear	Chen (2011) <sup>58</sup> Number of included studies: 6 (< 18 years only) Meta-analysis: odds ratio (OR) 3.21, 95% confidence interval (CI) 2.48-4.14
Tacrolimus (0.03, 0.1, 0.3%) is superior to vehicle for moderate-to-severe AE	Adults and children	9 <sup>59-65</sup>	2089	Mostly unclear	Chen (2011) <sup>58</sup> Number of included studies: 4 (< 18 years only) Meta-analysis: OR 4.56, 95% CI 2.80-7.44
Tacrolimus (0.03, 0.1%) is superior to hydrocortisone acetate (1%) for moderate-to-severe AE	Children	2 <sup>66,67</sup>	1184	Unclear	Cury Martins (2015) <sup>68</sup> Number of included studies: 2 Tacrolimus 0.03%: relative risk (RR) 2.58, 95% CI 1.96-3.38 Number of included studies: 1 Tacrolimus 1%: RR 3.09, 95% CI 2.14-4.45
Tacrolimus (0.1%) superior to fluticasone propionate ointment (0.005%) for moderate-to-severe facial AE	Adults	1 <sup>69</sup>	568	Mostly unclear	Not applicable
Tacrolimus (0.1, 0.03%) is superior to pimecrolimus (1%) for AE of all severities	Adults and children	5 <sup>70-72a</sup>	1243	Mostly low	Cury Martins (2015) <sup>68</sup> Number of included studies: 3 Meta-analysis: RR 1.80, 95% CI 1.35-2.42
<b>Proactive (maintenance) topical therapy for preventing flares</b>					
Corticosteroids applied twice weekly are superior to vehicle for moderate-to-severe AE	Adults and children	4 <sup>73-76</sup>	929	Mostly unclear	Schmitt (2011) <sup>17</sup> Number of included studies: 4 Meta-analysis: RR 0.46, 95% CI 0.38-0.55
Tacrolimus (0.1, 0.03%) applied twice weekly is superior to vehicle for mild-to-severe AE	Adults and children	4 <sup>77-80</sup>	741	Mostly unclear	Schmitt (2011) <sup>17</sup> Number of included studies: 3 Meta-analysis: RR 0.78, 95% CI 0.60-1.00
Pimecrolimus (1%) applied twice weekly is superior to vehicle for AE of all severities	Mainly children	2 <sup>44,81</sup>	251	Mostly low	None
<b>Systemic therapies</b>					
Ciclosporin superior to placebo for severe AE	Adults	4 <sup>82-85</sup>	113	Mostly unclear	Schmitt (2007) <sup>86</sup> Number of included studies: 12 Meta-analysis: included non-RCTs
Azathioprine superior to placebo for moderate-to-severe AE	Adults	2 <sup>87,88</sup>	100	Mostly low	Schram (2011) <sup>89</sup> Number of included studies: 2 Meta-analysis: not done

(continued)

Evidence of benefit: at least one good quality randomized controlled trial or a large body of evidence and a clinically useful finding. We defined a 'good quality' trial as well designed and well reported and with a magnitude of benefit deemed by the authors to be clinically relevant, and 'large body of evidence' as enough trials with consistent evidence of clinically relevant benefit, despite some limitations in reporting

Intervention and severity of AE	Population	Trials, n	Participants, n	Risk of bias	Systematic review(s)
Ultraviolet (UV) radiation therapy Narrowband-UVB superior to placebo (visible light) for moderate-to-severe AE	Adults	2 <sup>90,91</sup>	116	Mostly unclear	Dogra (2015) <sup>92</sup> Number of included studies: 13 (included non-RCTs) Meta-analysis: not done  Gambichler (2005) <sup>93</sup> Number of included studies: 3 (included non-RCTs) Meta-analysis: not done
Other					
Atopiclair <sup>®</sup> superior to vehicle for mild-to-moderate AE	Adults and children	4 <sup>94-98</sup>	489	Mixed	None
Education superior to no education for moderate-to-severe AE	Mainly children	7 <sup>99-105</sup>	1076	Mixed	Ersser (2014) <sup>106</sup> Number of included studies: 10 Meta-analysis: not done

<sup>a</sup>Please note, three studies were included within one paper.

- Treatments with evidence of no clinically useful benefit
  - 9 interventions including the use of topical corticosteroids containing an antibiotic for the treatment of atopic eczema that is not infected

Table 2 Treatments with reasonable evidence of no benefit for patients with atopic eczema (AE)

Evidence of no benefit: at least one good quality randomized controlled trial (RCT) or several less well reported RCTs that consistently failed to show a convincing benefit on overall disease activity. We defined a 'good quality' trial as well designed and well reported, and large enough to exclude a clinically useful benefit or several trials with no evidence of benefit to give confidence in there being no clinically relevant benefit, despite less clear reporting

Intervention and severity of AE	Population	Trials, n	Participants, n	Risk of bias	Systematic review(s)
Twice-daily vs. once-daily topical corticosteroids	Adults and children	3 <sup>34,107,108</sup>	617	Mostly unclear	Green (2005) <sup>109</sup> Number of included studies: 10 Meta-analysis: not performed (heterogeneity)
Antibiotic-containing corticosteroids vs. corticosteroids alone for mild-to-severe noninfected AE	Mainly unspecified	5 <sup>110-114</sup>	352	Mostly unclear	Bath-Hextall (2010) <sup>115</sup> Number of included studies: 2 Meta-analysis: relative risk 0.52, 95% confidence interval (CI) 0.23-1.16
Probiotics for treating AE vs. placebo	Mainly children	20 <sup>116-135</sup>	1513	Mostly unclear	Boyle (2009) <sup>136</sup> Number of included studies: 5 Meta-analysis: mean difference -0.90, 95% CI -2.84 to 1.04
Dietary supplements rich in linoleic acid (evening primrose oil and borage oil) vs. placebo	Mainly adults	23 <sup>137-159</sup>	1448	Mostly unclear	Bamford (2013) <sup>159</sup> Number of included studies: 7 trials (evening primrose oil)  Meta-analysis for evening primrose oil: mean difference -2.22, 95% CI -10.48 to 6.04 Number of included studies: 8 trials (borage oil) Meta-analysis for borage oil: not performed (heterogeneity)

Protease inhibitor SRD441 vs. vehicle for mild-to-moderate AE	Adults	1 <sup>160</sup>	93	Mostly low	Systematic review not applicable
Emollient with furfuryl palmitate vs. emollient alone for mild-to-moderate AE	Children	1 <sup>161</sup>	117	Low	Systematic review not applicable
Ion exchange water-softening devices vs. no water softening for moderate-to-severe AE	Children	1 <sup>162</sup>	336	Low	Systematic review not applicable
Cipamfylline cream vs. vehicle	Adults	1 <sup>163</sup>	103	Mostly low	Systematic review not applicable
<i>Mycobacterium vaccae</i> vaccine vs. no vaccine for moderate-to-severe AE	Mainly children	4 <sup>164-167</sup>	372	Low	None

### Anmerkung/Fazit der Autorinnen und Autoren

When combined with RCTs from the previous review (n = 254), we found 'reasonable evidence of benefit' for corticosteroids, calcineurin inhibitors, Atopiclair, ciclosporin, azathioprine, ultraviolet radiation and education programmes. Interventions with reasonable evidence of 'no benefit' included some dietary interventions, ion exchange water softeners, multiple daily applications of topical corticosteroids and antibiotic-containing corticosteroids for noninfected atopic eczema. Many common treatments lack evidence of efficacy and warrant further evaluation. The evidence base for atopic eczema is still hampered by poor trial design and reporting.

### Kommentare zum Review

- Keine Subgruppenanalysen zum Schweregrad oder Alter
- Keine Präspezifizierung der eingesetzten Intervention/Komparator

## 3.4 Leitlinien

---

### **NICE, 2007 [11,12,13]**

*National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*

Atopic eczema in under 12s: diagnosis and management

Surveillance report 2016 - Atopic eczema in under 12s: diagnosis and management (2007) NICE guideline CG57

2019 exceptional surveillance of atopic eczema in under 12s: diagnosis and management (NICE guideline CG57)

### **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

This guideline covers diagnosing and managing atopic eczema in children under 12. It aims to improve care for children with atopic eczema by making detailed recommendations on treatment and specialist referral. The guideline also explains how healthcare professionals should assess the effect eczema has on quality of life, in addition to its physical severity.

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte dargelegt, Angaben zur Finanzierung fehlen;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist im Hintergrundtext dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität dargelegt: Die Aktualität wurde 2016 systematisch überprüft. Es wurde kein Update der Leitlinie als notwendig erachtet. Die Aktualität wurde abermals 2019 anlässlich der Veröffentlichung der Studie „Adding emollient bath additives to standard eczema management for children with eczema: the BATHE RCT“ überprüft; dieses Mal wurde beschlossen, dass ein Update für die Leitlinie notwendig ist. Das Update wird sich auf „emollient treatment“ fokussieren.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Systematic searches via the ‘Ovid’ platform: Medline (1966 onwards), Embase (1980 onwards), Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (1982 onwards), and PsycINFO (1967 onwards); Cochrane databases (Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, and the Database of Abstracts of Reviews of Effects) in Quarter 1, 2007.
- This guideline was checked in July 2016. No new evidence was found that affects the recommendations in this guideline.

## LoE

Table 1.2 Levels of evidence for intervention studies

Level	Source of evidence
1++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of randomised controlled trials (RCTs) or RCTs with a very low risk of bias
1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs or RCTs with a low risk of bias
1–	Meta-analyses, systematic reviews of RCTs or RCTs with a high risk of bias
2++	High-quality systematic reviews of case–control or cohort studies; high-quality case–control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias or chance and a high probability that the relationship is causal
2+	Well-conducted case–control or cohort studies with a low risk of confounding, bias or chance and a moderate probability that the relationship is causal
2–	Case–control or cohort studies with a high risk of confounding, bias or chance and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytical studies (for example case reports, case series)
4	Expert opinion, formal consensus

## GoR

- GoR schlagen sich in den Formulierungen wider "“To avoid giving the impression that higher grade recommendations are of higher priority for implementation, NICE no longer assigns grades to recommendations.“

## Treatment recommendations

### Stepped approach to management

#### Recommendations for stepped approach to management

Healthcare professionals should use a stepped approach for managing atopic eczema in children. This means tailoring the treatment step to the severity of the atopic eczema. Emollients should form the basis of atopic eczema management and should always be used, even when the atopic eczema is clear. Management can then be stepped up or down, according to the severity of symptoms, with the addition of the other treatments listed in Table 7.4.

Table 7.4 Treatment options

Mild atopic eczema	Moderate atopic eczema	Severe atopic eczema
Emollients	Emollients	Emollients
Mild potency topical corticosteroids	Moderate potency topical corticosteroids	Potent topical corticosteroids
	Topical calcineurin inhibitors	Topical calcineurin inhibitors
	Bandages	Bandages
		Phototherapy
		Systemic therapy

Healthcare professionals should offer children with atopic eczema and their parents or carers information on how to recognise flares of atopic eczema (increased dryness, itching, redness, swelling and general irritability). They should give clear instructions on how to manage flares according to the stepped-care plan, and prescribe treatments that allow children and their parents or carers to follow this plan.

Treatment for flares of atopic eczema in children should be started as soon as signs and symptoms appear and continued for approximately 48 hours after symptoms subside.

### Topical corticosteroids

#### Recommendations for topical corticosteroids

Healthcare professionals should discuss the benefits and harms of treatment with topical corticosteroids with children with atopic eczema and their parents or carers, emphasising that the benefits outweigh possible harms when they are applied correctly.

The potency of topical corticosteroids should be tailored to the severity of the child's atopic eczema, which may vary according to body site. They should be used as follows:

- use mild potency for mild atopic eczema
- use moderate potency for moderate atopic eczema
- use potent for severe atopic eczema
- use mild potency for the face and neck, except for short-term (3–5 days) use of moderate potency for severe flares
- use moderate or potent preparations for short periods only (7–14 days) for flares in vulnerable sites such as axillae and groin
- do not use very potent preparations in children without specialist dermatological advice.

[...]

A different topical corticosteroid of the same potency should be considered as an alternative to stepping up treatment if tachyphylaxis to a topical corticosteroid is suspected in children with atopic eczema.

- Evidence statement for topical corticosteroids
  - Few trials have evaluated topical corticosteroids in a way that reflects their use in UK practice (that is, management of flares/exacerbations in children already using emollients). RCTs that compared 2–4 weeks' treatment with a topical corticosteroid with vehicle in children and adults generally reported a greater response rate in the topical corticosteroid group, although a noticeable effect of vehicle (emollient) was apparent. [EL = 1–] [...]
  - Compared with mild preparations, potent topical corticosteroids generally led to significantly greater improvements in outcomes (severity and global improvements) following 2–6 weeks' treatment, although only one of the available studies evaluated quality of life. [EL = 1+] The outcome of 3 days' treatment with betamethasone valerate 0.1% (potent) was not significantly different to 7 days' treatment with hydrocortisone 1% (mild) in one trial involving children with mild to moderate atopic eczema treated mainly in the community. [EL = 1+] No consistent differences in effectiveness between moderately potent and potent topical corticosteroids were evident from the available data. A comparison of two potent preparations found some differences between the preparations in some outcomes (one trial). [EL = 1+]

- Several studies reported changes in serum cortisol levels or responses to adrenal stimulation following topical corticosteroid treatment. It appeared that short-term use of topical corticosteroids of any potency did not cause statistically significant or clinically important suppression of adrenal function. In children treated with mild topical corticosteroids for several years, no evidence of adrenal suppression was found compared with a control group (one study). While there was some suggestion that adrenal suppression could occur with potent topical corticosteroids, the available studies were not designed nor sufficiently powered to address what quantities or duration of use affected the risk of adrenal suppression. [EL = 3]
- Other adverse effects reported with topical corticosteroids across the available studies included stinging on application, hypertrichosis, telangiectasia on cheeks, skin atrophy of antecubital or popliteal fossae, acne, folliculitis, bacterial infection, and steroid-induced and contact dermatitis. [EL = 3]

### Topical calcineurin inhibitors

#### **Recommendations for topical calcineurin inhibitors**

Topical tacrolimus and pimecrolimus are not recommended for the treatment of mild atopic eczema or as first-line treatments for atopic eczema of any severity.\*

Topical tacrolimus is recommended, within its licensed indications, as an option for the second-line treatment of moderate to severe atopic eczema in adults and children aged 2 years and older that has not been controlled by topical corticosteroids, where there is a serious risk of important adverse effects from further topical corticosteroid use, particularly irreversible skin atrophy.\*

Pimecrolimus is recommended, within its licensed indications, as an option for the second-line treatment of moderate atopic eczema on the face and neck in children aged 2–16 years that has not been controlled by topical corticosteroids, where there is a serious risk of important adverse effects from further topical corticosteroid use, particularly irreversible skin atrophy.\*

For the purposes of this guidance, atopic eczema that has not been controlled by topical corticosteroids refers to disease that has not shown a satisfactory clinical response to adequate use of the maximum strength and potency that is appropriate for the patient's age and the area being treated.\*

It is recommended that treatment with tacrolimus or pimecrolimus be initiated only by physicians (including general practitioners) with a special interest and experience in dermatology, and only after careful discussion with the patient about the potential risks and benefits of all appropriate second-line treatment options.\*

Healthcare professionals should explain to children with atopic eczema and their parents or carers that they should only apply topical calcineurin inhibitors to areas of active atopic eczema, which may include areas of broken skin.

Topical calcineurin inhibitors should not be used under occlusion (bandages and dressings) for treating atopic eczema in children without specialist dermatological advice.

For facial atopic eczema in children that requires long-term or frequent use of mild topical corticosteroids, consider stepping up treatment to topical calcineurin inhibitors.

- Evidence statement for topical calcineurin inhibitors
  - In short-term studies (4–6 weeks), pimecrolimus was more effective than vehicle alone in children with mild to moderate atopic eczema in terms of physician-reported measures of disease activity (including global assessment of disease activity, reduction

in severity and itching), and improvements in quality of life of children and their parents. [EL = 1+] Intermittent application of pimecrolimus at the first sign or symptom of atopic eczema was more effective than continuous application of emollients in reducing the frequency of flares and the need for concomitant use of topical corticosteroids to treat flares, and in improving quality of life of parents and children. [EL = 1+] While most adverse effects reported occurred with similar frequency with pimecrolimus and vehicle, the incidence of viral infections, pyrexia and rhinorrhoea (runny nose), all of which are common childhood ailments, was significantly higher with pimecrolimus (one study each). Skin infections believed to be associated with pimecrolimus use included varicella, herpes simplex and eczema herpeticum. Application-site reactions were common with both pimecrolimus and vehicle, and not significantly different in overall incidence between pimecrolimus and tacrolimus (one study). [EL = 1+] No studies that compared pimecrolimus with topical corticosteroids were identified.

- In short-term studies (3–12 weeks), tacrolimus 0.03% ointment was more effective than vehicle alone in children with mild to severe atopic eczema in terms of physician-reported measures of disease activity (including global assessment of disease activity, reduction in severity and itching) and improvement in children's quality of life. Twice-daily application of tacrolimus was more effective than once-daily application in reducing severity in children with moderate to severe atopic eczema (one study). [EL = 1+] Tacrolimus use was more commonly associated with skin burning, and greater skin erythema/irritation than pimecrolimus was (one study). [EL = 1+] Compared with a mild topical corticosteroid (hydrocortisone acetate 1%), tacrolimus 0.03% and 0.1% ointments were both more effective in reducing disease severity in children with moderate to severe atopic eczema. [EL = 1+] Differences between tacrolimus 0.03% and 0.1% were inconsistent. Evidence from one small trial suggested that short-term use of a moderately potent topical corticosteroid (clobetasone butyrate 0.05%) alone or in combination with tacrolimus 0.03% ointment was more effective than tacrolimus 0.03% ointment alone in reducing severity and body surface area affected by atopic eczema. [EL = 1+] There was a lack of data for tacrolimus compared with potent topical corticosteroids.

#### Antihistamines and antipruritics

##### **Recommendations for antihistamines and other antipruritics**

Oral antihistamines should not be used routinely in the management of atopic eczema in children.

Healthcare professionals should offer a 1 month trial of a non-sedating antihistamine to children with severe atopic eczema or children with mild or moderate atopic eczema where there is severe itching or urticaria. Treatment can be continued, if successful, while symptoms persist, and should be reviewed every 3 months.

Healthcare professionals should offer a 7–14 day trial of an age-appropriate sedating antihistamine to children aged 6 months or over during an acute flare of atopic eczema if sleep disturbance has a significant impact on the child or parents or carers. This treatment can be repeated during subsequent flares if successful.

- Evidence statement for antihistamines and other antipruritics

- Controlled trials evaluating antihistamines and other antipruritics for atopic eczema in children were few in number and generally evaluated short-term use (1–8 weeks' treatment) in relatively small numbers of children. [...] One large and longer study showed no difference in the use of topical corticosteroids between children taking cetirizine and those taking placebo. Where antihistamines were used to treat itching associated with atopic eczema in children, the available data were conflicting; there was no evidence that cetirizine or chlorphenamine led to greater improvements in pruritus compared with placebo. There was some evidence from one small trial that hydroxyzine was more effective than cyproheptadine in relieving pruritus over a period of 1 week. [EL = 1+] The RCT comparing ketotifen and clemastine was of poor quality which did not allow conclusions to be drawn. [EL = 1–] None of the studies considered the impact of antihistamine treatment on the children's or families' sleep or quality of life. No studies evaluated the use of sedating antihistamines for sleep disturbance in children with atopic eczema.
- Details of adverse effects were generally lacking across the studies that evaluated antihistamines for the treatment of atopic eczema, although none reported clinically important differences between antihistamines and placebo groups.

#### Phototherapy and systemic treatments

##### **Recommendations for phototherapy and systemic treatments**

Healthcare professionals should consider phototherapy or systemic treatments for the treatment of severe atopic eczema in children when other management options have failed or are inappropriate and where there is a significant negative impact on quality of life. Treatment should be undertaken only under specialist dermatological supervision by staff who are experienced in dealing with children.

Phototherapy or systemic treatments should only be initiated in children with atopic eczema after assessment and documentation of severity of atopic eczema and quality of life.

- Phototherapy or systemic treatments should only be initiated in children with atopic eczema after assessment and documentation of severity of atopic eczema and quality of life.
- Evidence statement for phototherapy and systemic treatments
  - One RCT of poor quality reported no significant difference between 6 weeks' treatment with pimecrolimus 1% cream alone or pimecrolimus 1% cream in combination with narrow-band UVB. [EL = 1–] Case series describing other phototherapy regimens in children with atopic eczema were also identified (UVB, UVA plus UVB, narrow-band UVB and PUVA) [...] Adverse effects reported include erythema, burning, blistering, dryness and the development of freckles. [EL = 3]
  - There was some evidence for the effectiveness of ciclosporin, systemic corticosteroids, azathioprine, interferon gamma and intravenous immunoglobulin for the treatment of atopic eczema in children, [...]. No evidence evaluating the clinical or cost-effectiveness of methotrexate or of mycophenolate in children was identified.
  - One RCT found no significant difference between a 3 month and a 12 month course of ciclosporin therapy in children in terms of severity or body surface area affected. [EL = 1–] Case series reported a response in the majority of those treated with ciclosporin, although the outcomes measured and the level of detail given for outcomes were

lacking. Adverse effects reported included headaches, nausea and abdominal pain. [...] [EL = 3]

- A short-term crossover study of beclometasone given orally and by inhalation reported greater improvements in itch, redness, surface damage and lichenification compared with placebo, but no significant difference for sleep loss or daily topical corticosteroid use. Global assessment indicated only small benefit. [EL = 1–] Other isolated reports of systemic corticosteroid use mainly reported some response, although there were also reports of unsuccessful treatment outcomes and withdrawal effects. [EL = 3]
- Case series of azathioprine use (48% of whom were also treated with systemic prednisolone at some time during treatment) reported response in the majority at 3 months. [EL = 3]
- One double-blind RCT in children and adults found that significantly more patients treated with interferon gamma than placebo had a 50% or greater response at 3 months. Two of six signs/symptoms were significantly improved, with no significant difference between the groups in changes in the other four. Longer term use (up to 2 years) in some of the patients treated (aged 11 years and above) indicate sustained benefit. Other case series indicated improvements in severity and in total body surface area affected, while case reports noted both success and failure of interferon gamma treatment.
- From evidence to recommendations
  - Phototherapy and systemic treatments have only limited evidence of effectiveness for some children with severe atopic eczema and have potentially serious adverse effects. The GDG believes that phototherapy should be considered before systemic treatments unless there are contraindications such as very fair skin or family history of skin malignancies. Phototherapy and systemic treatments should only be offered under close supervision by specialists experienced and trained in their use as they require close monitoring for safety aspects. After weighing up the benefit and harm of treatment and the costs (drug and equipment costs and specialist time), the GDG took the view that phototherapy and systemic treatments should be used only in severe cases of atopic eczema in children where other management options have failed or are not appropriate, and where the atopic eczema has a significant impact on quality of life. It is the GDG's view that assessment and documentation of severity and quality of life should always be undertaken prior to initiating treatment with systemic treatments or phototherapy.

---

**Berth-Jones J et al., 2019 [1].**

*British Association of Dermatologists*

British Association of Dermatologists guidelines for the safe and effective prescribing of oral ciclosporin in dermatology 2018

**Leitlinienorganisation/Fragestellung**

„[...] to provide up-to-date, evidence-based recommendations for the safe and effective use of oral ciclosporin in the field of dermatology. The document aims to

- Offer an appraisal of all relevant literature since 1970 focusing on any key developments
- Address important, practical clinical questions relating to the primary guideline objective

- Provide guideline recommendations with some health economic implications, where appropriate
- Discuss potential developments and future directions“.

## **Methodik**

### Grundlage der Leitlinie

- Leitlinie einer dermatologischen Fachgesellschaft, dadurch kein repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; Umgang mit dargelegten Interessenkonflikten jedoch unklar;
- Systematische Suche dargelegt, systematische Auswahl und Bewertung erwähnt, aber keine Details beschrieben;
- Keine Beschreibung von Konsensusprozessen; externes Begutachtungsverfahren dargelegt: Leitlinie wurde vor Veröffentlichung durch die folgenden Fachgesellschaften begutachtet:  
British Dermatological Nursing Group, Primary Care Dermatological Society, Psoriasis and Psoriatic Arthritis Alliance, Psoriasis Association, Bechet's Syndrome Society and National Eczema Society
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Weder Gültigkeit, noch Verfahren zur Überwachung und Aktualisierung beschrieben.

### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, MEDLINE and Embase databases from January 1970 to February 2018
- Ohne Datum: Royal College of Physicians guidelines database, CINAHL and the Cochrane Library

## LoE/ GoR

Levels of evidence

Level of evidence	Type of evidence
1++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias
1–	Meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a high risk of bias <sup>a</sup>
2++	High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies. High-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias or chance and a high probability that the relationship is causal
2+	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding, bias or chance and a moderate probability that the relationship is causal
2–	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding, bias or chance and a significant risk that the relationship is not causal <sup>a</sup>
3	Nonanalytical studies (for example, case reports, case series)
4	Expert opinion, formal consensus

RCT, randomized controlled trial. <sup>a</sup>Studies with a level of evidence '–' should not be used as a basis for making a recommendation.

Strength of recommendation

Class	Evidence
A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population, or A systematic review of RCTs or a body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results
B	Evidence drawn from a NICE technology appraisal A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results, or Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
C	A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results, or Extrapolated evidence from studies rated as 2++
D	Evidence level 3 or 4, or Extrapolated evidence from studies rated as 2+, or Formal consensus
D (GPP)	A good practice point (GPP) is a recommendation for best practice based on the experience of the guideline development group

RCT, randomized controlled trial; NICE, National Institute for Health and Care Excellence.

## Empfehlungen

### Severe atopic dermatitis

Ciclosporin is a highly effective treatment for severe AD (level of evidence 1+; strength of recommendation A).

- A systematic review confirmed that 11 studies on the use of ciclosporin in AD consistently demonstrated efficacy.<sup>106</sup>
- An additional review of 15 studies and a meta-analysis of 12 studies (which partially shared authorship with the aforementioned systematic review) concluded, somewhat more cautiously, that short-term use of ciclosporin can decrease the severity of atopic eczema in patients whose condition cannot be adequately controlled with conventional therapies. However, there was some evidence of publication bias, so these findings should be interpreted with caution. The effectiveness of ciclosporin is similar in adults and children; however, tolerability may be better in children. There was insufficient data to evaluate the long-term effectiveness and safety of ciclosporin in patients with atopic eczema.<sup>107</sup>

106 Schmitt J, Schakel K, Schmitt N, Meurer M. Systemic treatment of severe atopic eczema: a systematic review. *Acta Derm Venereol* 2007; 87:100–11.

107 Schmitt J, Schmitt N, Meurer M. Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21:606–19.

### Special groups: Children

Ciclosporin can be used in children. Trials in AD show that it is effective and relatively well tolerated by children aged 2 years and older in short courses of 6 weeks, 6 to 12 weeks, and for periods of up to 1 year.<sup>142,144</sup> (Level of evidence 1+; strength of recommendation A.)

- Case reports about the use of ciclosporin in childhood psoriasis indicate that results are favourable.<sup>353–356</sup>

- Ciclosporin has also been effective in several cases of generalized pustular psoriasis in children.<sup>357–364</sup>
- 142 Berth-Jones J, Finlay AY, Zaki I et al. Cyclosporine in severe childhood atopic dermatitis: a multicenter study. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34:1016–21.
- 144 Harper JI, Ahmed I, Barclay G et al. Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy. *Br J Dermatol* 2000; 142:52–8.
- 353 Perrett CM, Ilchyshyn A, Berth-Jones J. Cyclosporin in childhood psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2003; 14:113–18.
- 354 Pereira TM, Vieira AP, Fernandes JC, Sousa-Basto A. Cyclosporin A treatment in severe childhood psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20:651–6.
- 355 Torchia D, Terranova M, Fabbri P. Photosensitive psoriasis in a vitiligo patient. *J Dermatol* 2006; 33:880–3.
- 356 Bulbul Baskan E, Yazici S, Tunalı S, Saricaoglu H1. Clinical experience with systemic cyclosporine A treatment in severe childhood psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2016; 27:328–31.
- 357 Kim HS, Kim GM, Kim SY. Two-stage therapy for childhood generalized pustular psoriasis: low-dose cyclosporin for induction and maintenance with acitretin/narrowband ultraviolet B phototherapy. *Pediatr Dermatol* 2006; 23:306–8.
- 358 Nakamura S, Hashimoto Y, Igawa S et al. Childhood generalized pustular psoriasis treated by preprandial ciclosporin administration: serum cytokine pattern during the course of the disease. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34:e1023–4.
- 359 Xiao T, Li B, He CD, Chen HD. Juvenile generalized pustular psoriasis. *J Dermatol* 2007; 34:573–6.
- 360 Alli N, Gungor E, Karakayali G et al. The use of cyclosporin in a child with generalized pustular psoriasis. *Br J Dermatol* 1998; 139:754–5.
- 361 Kiliç SS, Hacimustafaoglu M, Celebi S et al. Low dose cyclosporin A treatment in generalized pustular psoriasis. *Pediatr Dermatol* 2001; 18:246–8.
- 362 Wollina U, Funfstuck V. Juvenile generalized circinate pustular psoriasis treated with oral cyclosporin A. *Eur J Dermatol* 2001; 11:117–19.
- 363 Takahashi M, Takeuchi M, Matsunaga K. Infant with generalized pustular psoriasis who responded to cyclosporin A therapy. *J Dermatol* 2015; 42:911–13.
- 364 Mahé E, Bodemer C, Pruszkowski A et al. Cyclosporine in childhood psoriasis. *Arch Dermatol* 2001; 137:1532–3.

---

## Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), 2015 [5].

Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis] Entwicklungsstufe: S2k  
Registernummer 013 - 027

### Leitlinienorganisation/Fragestellung

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

### Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Trotz methodischer Einschränkungen hat die Leitlinie für den deutschen Versorgungskontext einen gesonderten Stellenwert und wird daher ergänzend dargestellt.

### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; Zur Offenlegung potentieller Interessenkonflikte haben alle Mitglieder der Leitliniengruppe das von der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen bereitgestellte Formular „Erklärung über Interessenkonflikte“ Fachgesellschaften e.V. (AWMF) ausgefüllt. Die Bewertung der Interessenkonflikte des Koordinators erfolgte durch das Präsidium der DDG.

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

- Systematische Suche, jedoch Auswahl und Bewertung der Evidenz für die vorliegende S2k-Aktualisierung nicht beschrieben;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt; Die Empfehlungen wurden in einer interdisziplinären Konsensuskonferenz unter Verwendung eines nominalen Gruppenprozesses konsentiert,
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert. Stand: 31.03.2015 (in Überarbeitung), die Gültigkeit läuft zum 30.03.2020 ab.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Die Leitlinie aus dem Jahre 2008 entsprach einer S2e Leitlinie, für welche eine systematische Literatursuche in PUBMED Metaanalysen, klinische Studien und andere wissenschaftliche Untersuchungen zusammengestellt und den Teilnehmern der Konsensuskonferenz als Tischvorlage zur Verfügung gestellt wurden.
- Für die Aktualisierung wurde die Literatursuche bis Januar 2014 entsprechend durchgeführt. Weiterhin wurden einzelne Studien ergänzt.
- Die Erstellung der Aktualisierung erfolgte entsprechend den methodischen Vorgaben zur Entwicklung von Leitlinien für Diagnostik und Therapie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) und entspricht nach dem Dreistufenkonzept der AWMF einer S2k-Leitlinie (<http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>). Die DELBI Kriterien finden Berücksichtigung (<http://www.leitlinien.de/leitlinienmethodik/leitlinienbewertung/delbi>).
- Gültigkeit der Leitlinie nach inhaltlicher Überprüfung durch das Leitliniensekretariat verlängert bis 30.03.2020.

#### GoR

- Die Empfehlungsstärken der einzelnen Empfehlungen werden in dieser Leitlinie durch standardisierte Formulierungen ausgedrückt

Empfehlungen wurden je nach Stärke wie folgt formuliert:

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

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

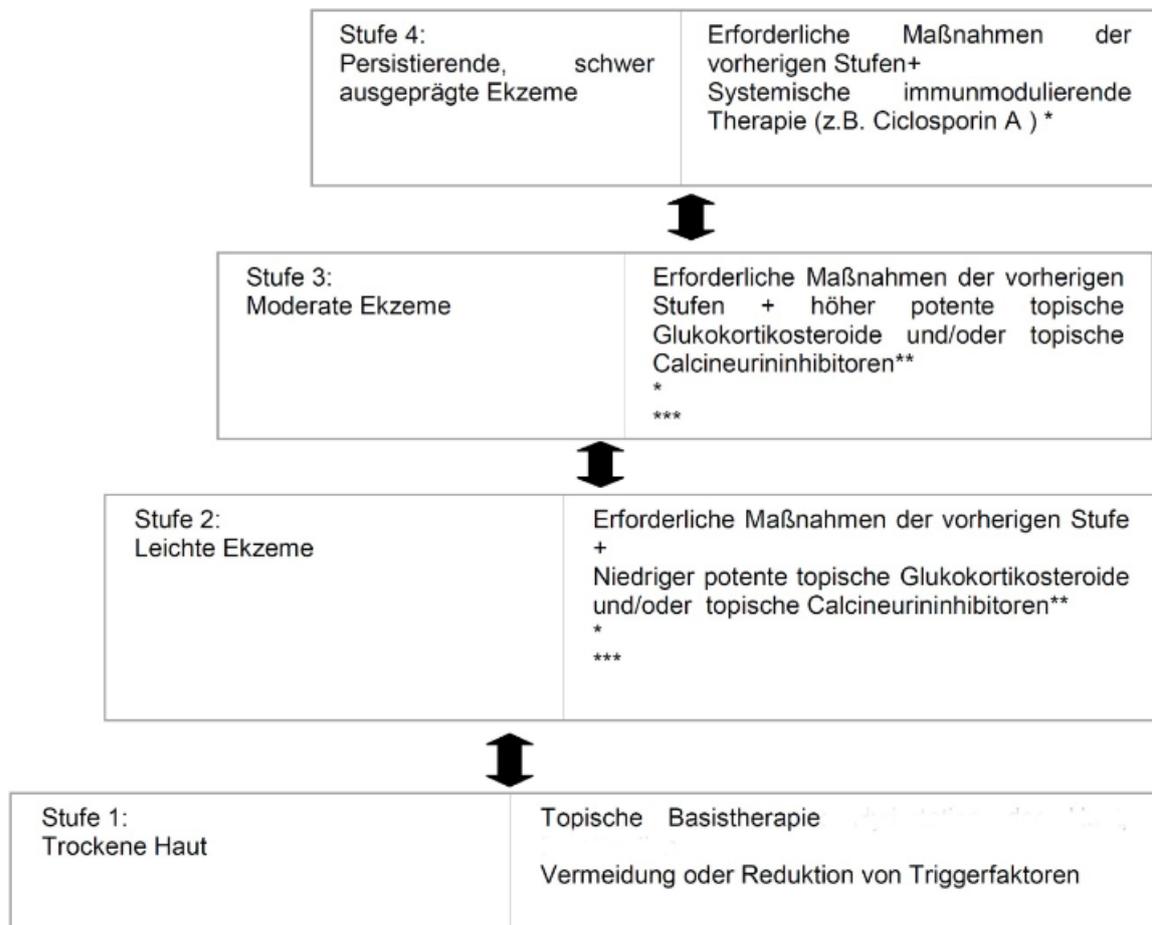
#### Sonstige methodische Hinweise

- Die vorliegende Leitlinie stellt eine Aktualisierung der 2008 publizierten AWMF Leitlinie Neurodermitis, zuvor auf Niveau S2e, dar.

#### **Empfehlungen**

##### Empfehlung 1 (Stufentherapie bei Neurodermitis):

- Es wird empfohlen, eine der klinischen Ausprägung angepasste Stufentherapie durchzuführen.
- Je nach Hautzustand werden in Anlehnung an diese internationale Empfehlung vier Therapiestufen vorgeschlagen



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

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

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

### **Bewertungen einzelner Therapieverfahren zur medikamentösen Therapie der Neurodermitis**

#### Empfehlung 2 (Antimikrobielle und antiseptische Substanzen):

- Bei Nichtansprechen auf topische Glukokortikosteroide/Calcineurininhibitoren und/oder evidenter Superinfektion kann der Einsatz einer zusätzlichen antimikrobiellen Therapie (topisch antiseptisch) bei chronisch rezidivierenden bzw. chronischen Ekzemen erwogen werden. Die Therapie mit systemischen Antibiotika wird bei Ekzemen mit deutlichen klinischen Zeichen der bakteriellen Superinfektion empfohlen. Aufgrund der aktuellen Resistenzspektren kann z.B. das ausschließlich gegen grampositive Bakterien wirksame Cephalexin oder ein anderes Cephalosporin der ersten Generation empfohlen werden. Eine längerfristige Anwendung von topischen Antibiotika (inkl. Fusidinsäure) wird wegen

der Gefahr der Resistenzbildungen, und bei einigen Sensibilisierungsgefahr, nicht empfohlen.

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

Orale Antibiotika haben keinen zusätzlichen Nutzen auf den Hautzustand bei Neurodermitis, wenn diese klinisch nicht infiziert aussieht.

Es gibt Evidenz dafür, dass die kurzzeitige Anwendung von systemischen Antibiotika nützlich ist, wenn die Haut bei Neurodermitis klinisch infiziert ist.

Es gibt Evidenz aus einer Kurzzeitstudie, dass die topische Anwendung von Mupirocin die Haut bei Neurodermitis verbessern kann und auch die bakterielle Kolonisierung reduzieren kann. Jedoch gibt es Bedenken, dass bei Anwendung von Mupirocin resistente Stämme gezüchtet werden könnten.

Es gibt bislang kaum Evidenz aus kontrollierten Studien, dass Antiseptika bei Neurodermitis nützlich sind, wenn sie ohne zusätzliche Zeichen einer Superinfektion der Haut auf die Haut oder ins Bad gegeben werden.

Eine antimykotische Therapie kann bei Patienten mit Neurodermitis, die unter einer Kopf-, Hals- und schulterbetonten Neurodermitis leiden, sinnvoll sein.

Topische Glukokortikosteroide bzw. Calcineurinantagonisten allein stellen einen effektiven Ansatz dar, um die Kolonisierung von *Staphylococcus aureus* zu reduzieren.

#### Empfehlung 3 (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.

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

Allerdings haben H1 Antihistaminika zum Teil einen signifikanten Effekt auf die Sedierung, eine unerwünschte Arzneimittelwirkung, die therapeutisch genutzt werden kann. Nicht sedierende Antihistaminika führten in den meisten kontrollierten Studien zur mäßigen Juckreizreduktion bei Neurodermitis.

Ein deutlicher therapeutischer Effekt von nicht sedierenden H1 Antihistaminika auf den Hautzustand bei Neurodermitis ist aus vorhandenen klinischen Studien nicht ableitbar. Eine Begleitmedikation mit H1 Antihistaminika ist aufgrund der Juckreizreduktion und der Sedierung bei Neurodermitis zu rechtfertigen.

#### Empfehlung 4 (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.

Es existieren keine kontrollierte Studien zur kurzfristigen oder längeren (d.h. länger als über einen Zeitraum von einer Woche) Anwendung von systemischen Glukokortikosteroiden (kontinuierlich oder intermittierend) im Vergleich zu Plazebo oder zur Anwendung von anderen systemischen Immunsuppressiva bei schwerer Neurodermitis. Aufgrund unkontrollierter Beobachtungen („Erfahrungswissen“) und der antientzündlichen Wirkung ist von einer deutlichen Wirksamkeit auszugehen.

#### Empfehlung 5 (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/d 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 täglich behandelt wird, bis eine weitgehende Besserung der Dermatoe erreicht worden ist. Anschließend wird empfohlen, die Dosis schrittweise zu reduzieren. Nach Ansprechen kann eine Dosisreduktion um 0,5-1,0mg/kgKG/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 4-6 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.

RCT von Ciclosporin versus Plazebo zeigen einen deutlichen Therapieeffekt von Ciclosporin. Die Dauer der Therapie richtet sich nach dem Behandlungserfolg und der Verträglichkeit. Hierbei kann eine Kurzzeit-Intervall-Therapie erfolgen, d.h. der Einsatz von Ciclosporin Besserung schrittweise reduziert. Bei einer Langzeittherapie, Rezidivneigung indiziert sein kann, kann eine kontinuierliche Behandlung mit der individuell ermittelten niedrigsten wirksamen Dosis erfolgen. Aufgrund des Spektrums unerwünschter Arzneimittelwirkungen ist es nicht sinnvoll, eine Langzeitbehandlung mit Ciclosporin bei Neurodermitis durchzuführen. Bei gutem Ansprechen wird eine Therapieunterbrechung nach 4-6 Monaten empfohlen.

Spätestens nach einer Dauer von zwei Jahren sollte ein Auslassversuch unternommen werden [341]. Die Reduktion in der Dosis mit dem Ziel der besseren Langzeitverträglichkeit ist mit einer unsicheren Wirksamkeit verbunden und wird nicht empfohlen. Ciclosporin in einer Mikroemulsion hat den Vorteil des schnelleren Wirkbeginns und der höheren initialen Effektivität, was bei Kurzzeitbehandlungen einen Vorteil darstellen kann.

Ciclosporin ist auch bei Kindern und Jugendlichen mit Neurodermitis wirksam. Da die Kurzzeitintervalltherapie, die mit geringeren kumulativen Dosen von Ciclosporin verbunden ist, bei vielen Patienten ausreicht, wird bei dieser (off label) Indikation ein individuelles Vorgehen vorgeschlagen. Eine intermittierende Ciclosporinbehandlung über die Dauer von einem Jahr ist effektiver als eine intermittierende UVA/UVB Behandlung mit zwei- bis dreimaliger Anwendung pro Woche. Bei einer Langzeit-Therapie kommt der regelmäßigen Untersuchung der Nierenfunktionsparameter eine besondere Bedeutung zu. In der Langzeittherapie ist mit einem Anstieg des Serumkreatinins um > 30 % bei bis zu 50 % der Patienten zu rechnen, der in der Regel dosisabhängig und nach Absetzen reversibel ist. Die Behandlung mit Ciclosporin kann abrupt ohne die Gefahr eines ReboundPhänomens beendet werden. Eine schrittweise Reduktion ("Ausschleichen") der Therapie kann aber unter Umständen das rasche Wiederauftreten eines Rezidivs verzögern. Die Ergebnisse von Haeck et al. weisen auf einen grundsätzlich gleich starken Effekt von Mycophenolsäure und Ciclosporin A hin. Mycophenolsäure wirkt langsamer und länger, ist jedoch zur Behandlung der Neurodermitis (und auch zur Behandlung anderer Dermatosen) nicht offiziell zugelassen. Orale Steroide sollten nicht in Langzeitbehandlungen der Neurodermitis eingesetzt werden [344]. Aufgrund des Zulassungsstatus gilt Ciclosporin A nach wie vor als Mittel der ersten Wahl bei der Indikation Systemtherapie der Neurodermitis.

## **Nichtmedikamentöse Therapieverfahren**

### Empfehlung 7 (Phototherapie)

- Die Phototherapie (UVA-1-Therapie, UVB-Schmalband-Therapie, UVB Breitband, BalneoPhototherapie) kann adjuvant in akuten Krankheitsphasen bei Neurodermitis bei Patienten  $\geq 18$  Jahren empfohlen werden. Bei Patienten  $> 12$  Jahren kann eine Phototherapie erwogen werden.
- Die Anwendung von langwelligem Licht ( $> 380\text{nm}$ ) wird zur Therapie der Neurodermitis mangels kontrollierter Studien nicht empfohlen.

Die Phototherapie stellt eine mögliche Interventionsbehandlung zur Therapie der Neurodermitis dar. Studien, die deren Wirksamkeit mit anderen Therapieansätzen an größeren Patientenkollektiven vergleichen, sind wünschenswert. Aufgrund der vorhandenen Evidenzen kann folgendes geschlossen werden: Eine Phototherapie mit UVB ist effektiver als Placebo und als eine Phototherapie mit UVA. Eine Phototherapie mit UVA-1 (Hochdosis) ist sowohl effektiver als eine kombinierte UVA/UVB Therapie als auch als eine Therapie mit topischen Glukokortikosteroiden im akuten Schub. Eine Phototherapie mit UVA1 in mittlerer Dosierung (maximale Einzeldosis  $65 \text{ J/cm}^2$ ) ist bei mittelschwerer Neurodermitis ähnlich effektiv wie die Hochdosis-UVA1-Therapie. Schmalband UVB 311nm und UVA-1 in mittlerer Dosierung sind zur Behandlung der moderat ausgeprägten Neurodermitis gleichwertig geeignet. Eine intermittierende Ciclosporinbehandlung über einen längeren Zeitraum scheint effektiver zu sein als eine kombinierte UVA/UVB Behandlung. Die Balneo-PUVA kann eine mögliche Therapieoption bei Neurodermitis darstellen. Kontrollierte Studien zur Wirksamkeit von langwelligem Licht ( $> 380\text{nm}$ ) bei Neurodermitis nicht vorhanden.

#### Referenzen - Antihistaminika

##### Sedierende H1 Antihistaminika:

89. Hoare C, LiWan PoA, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. Health 44 technology assessment (Winchester, England). 2000; 4:1-191.

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

303. Monroe EW. RELATIVE EFFICACY AND SAFETY OF LORATADINE, HYDROXYZINE, AND PLACEBO IN CHRONIC IDIOPATHIC URTICARIA AND A TOPIC-DERMATITIS. Clinical Therapeutics. 1992; 14:17-21. 304. Frosch PJ, Schwanitz HJ, Macher E. A DOUBLE-BLIND TRIAL OF H1-RECEPTOR AND H2-RECEPTOR ANTAGONISTS IN THE TREATMENT OF ATOPIC-DERMATITIS. Archives of Dermatological Research. 1984; 276:36-40. 305. Foulds IS, Mackie RM. A DOUBLE-BLIND TRIAL OF THE H2-RECEPTOR ANTAGONIST CIMETIDINE, AND THE H1-RECEPTOR ANTAGONIST PROMETHAZINE HYDROCHLORIDE IN THE TREATMENT OF ATOPIC-DERMATITIS. Clinical Allergy. 1981; 11:319-23. 306. Savin JA, Paterson WD, Adam K, Oswald I. EFFECTS OF TRIMEPRAZINE AND TRIMIPRAMINE 11 ON NOCTURNAL SCRATCHING IN PATIENTS WITH ATOPIC ECZEMA. Archives of Dermatology. 1979; 121:15:313-15. 307. Munday J, Bloomfield R, Goldman M, et al. Chlorpheniramine is no more effective than 14 placebo in relieving the symptoms of childhood atopic dermatitis with a nocturnal itching and 15 scratching component. Dermatology. 2002; 205:40-45.

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

308. Doherty V, Sylvester DGH, Kennedy CTC, et al. TREATMENT OF ITCHING IN ATOPIC ECZEMA WITH ANTIHISTAMINES WITH A LOW SEDATIVE PROFILE. British Medical Journal. 1989; 298:96-96. 309. Langeland T, Fagertun HE, Larsen S. THERAPEUTIC EFFECT OF FLORATADINE ON PRURITUS IN 19 PATIENTS WITH ATOPIC-DERMATITIS - A MULTI-CROSSOVER-DESIGNED STUDY. Allergy. 1994; 49:22-26. 310. Larosa M, Ranno C, Musarral, et al. DOUBLE-BLIND STUDY OF CETIRIZINE IN ATOPIC ECZEMA 22 IN CHILDREN. Annals of Allergy. 1994; 73:117-22. 311. Henz BM, Metzner P, O'Keefe E, Zuberbier T. Differential effects of new-generation H-1-receptor antagonists in pruritic dermatoses. Allergy. 1998; 53: 180-83. 312. Wahlgren CF, Hagermark O, Bergstrom R. THE ANTI-PRURITIC EFFECT OF A SEDATIVE AND A NON-SEDATIVE ANTIHISTAMINE IN ATOPIC-DERMATITIS. Br J Dermatol. 1990; 122: 545-51. 313. Hannuksela M, Kalimo K, Lammintausta K, et al. DOSE-RANGING STUDY - CETIRIZINE IN THE TREATMENT OF ATOPIC-DERMATITIS IN ADULTS. Annals of Allergy. 1993; 70:127-33.

#### Referenzen - Orale Glukokortikosteroide

Keine Studien vorhanden

#### Referenzen - Ciclosporin versus Plazebo

89. Hoare C, LiWan PoA, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. Health 44 technology assessment (Winchester, England). 2000; 4:1-191. 341. Mrowietz U, Klein CE, Reich K, et al. Cyclosporin therapy in dermatology. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology: JDDG. 2009; 7: 474-9.

#### Referenzen - Phototherapie:

382. Jekler J, Larko O. UVB phototherapy of atopic dermatitis. Br J Dermatol. 1988; 119:697-705. 383. Jekler J, Larko O. UVA SOLARIUM VERSUS UV B PHOTOTHERAPY OF ATOPIC-DERMATITIS - A PAIRED-COMPARISON STUDY. Br J Dermatol. 1991; 125: 569-72. 384. Jekler J. Phototherapy of atopic dermatitis with ultraviolet radiation. Acta dermato-venereologica Supplementum. 1992; 171:1-37. 385. Krutmann J, Czech W, Diepgen T, et al. HIGH-DOSE UVA THERAPY IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ATOPIC-DERMATITIS. Journal of the American Academy of Dermatology. 1992; 26: 46225-30. 386. Krutmann J, Diepgen TL, Luger TA, et al. High-Dose UVA therapy for atopic dermatitis: Results of a multicenter trial. Journal of the American Academy of Dermatology. 1998; 38: 589-93.

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 1 of 12, Januar 2020)  
am 03.01.2020**

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Dermatitis, Atopic] explode all trees
2	(atopic AND dermati*):ti,ab,kw
3	(atopic AND eczema*):ti,ab,kw
4	(neurodermati* OR neurodermiti*):ti,ab,kw
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from Jan 2015 to present, in Cochrane Reviews

### Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 03.01.2020

#	Suchfrage
1	dermatitis, atopic[mh]
2	atopic[tiab] AND dermati*[tiab]
3	atopic[tiab] AND eczema*[tiab]
4	neurodermati*[tiab] OR neurodermiti*[tiab]
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	(#5) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw] OR predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND

#	Suchfrage
	analys*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))
7	((#6) AND ("2015/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
8	(#7) NOT retracted publication[ptyp]

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 03.01.2020

#	Suchfrage
1	dermatitis, atopic[mh]
2	atopic[tiab] AND dermati*[tiab]
3	atopic[tiab] AND eczema*[tiab]
4	neurodermati*[tiab] OR neurodermiti*[tiab]
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
7	(#6) AND ("2015/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
9	(#8) NOT retracted publication[ptyp]

## Referenzen

1. **Berth-Jones J, Exton LS, Ladoyanni E, Mohd Mustapa MF, Tebbs VM, Yesudian PD, et al.** British Association of Dermatologists guidelines for the safe and effective prescribing of oral ciclosporin in dermatology 2018. *Br J Dermatol* 2019;180(6):1312-1338.
2. **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.
3. **Chin WK, Lee SWH.** A systematic review on the off-label use of montelukast in atopic dermatitis treatment. *Int J Clin Pharm* 2018;40(5):963-976.
4. **Cury Martins J, Martins C, Aoki V, Gois AFT, Ishii HA, da Silva EMK.** Topical tacrolimus for atopic dermatitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2015(7):Cd009864. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009864.pub2>.
5. **Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG).** Leitlinie Neurodermitis (atopisches Ekzem; atopische Dermatitis) [online]. AWMF-Registernummer 013-027. 03.2015. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2015. [Zugriff: 03.01.2020]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/013-027I\\_S2k\\_Neurodermitis\\_2016-06-verlaengert.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-027I_S2k_Neurodermitis_2016-06-verlaengert.pdf).
6. **Ferguson L, Futamura M, Vakirlis E, Kojima R, Sasaki H, Roberts A, et al.** Leukotriene receptor antagonists for eczema. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2018(10):Cd011224. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011224.pub2>.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Bekanntmachung des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über eine Änderung der Richtlinien über die Verordnung von Arzneimitteln der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinien) vom 4. September 2003: Therapiehinweis nach Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinien; Pimecrolimus zur topischen Behandlung [online]. Berlin (GER): G-BA; 2003. [Zugriff: 03.01.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-25/2003-09-04-AMR\\_4b.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-25/2003-09-04-AMR_4b.pdf).
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Bekanntmachung des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über eine Änderung der Richtlinien über die Verordnung von Arzneimitteln der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinien) vom 4. September 2003: Therapiehinweis nach Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinien; Tacrolimus zur topischen Behandlung [online]. Berlin (GER): G-BA; 2003. [Zugriff: 03.01.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/39-261-26/2003-09-04-AMR-4a.pdf>.
9. **Matterne U, Böhmer MM, Weisshaar E, Jupiter A, Carter B, Apfelbacher CJ.** Oral H1 antihistamines as 'add-on' therapy to topical treatment for eczema. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2019(1):Cd012167. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012167.pub2>.
10. **Nankervis H, Thomas KS, Delamere FM, Barbarot S, Smith S, Rogers NK, et al.** What is the evidence base for atopic eczema treatments? A summary of published randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2017;176(4):910-927.

11. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** 2019 exceptional surveillance of atopic eczema in under 12s: diagnosis and management (NICE guideline CG57) [online]. London (GBR): NICE; 2019. [Zugriff: 13.01.2019]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg57/resources/2019-exceptional-surveillance-of-atopic-eczema-in-under-12s-diagnosis-and-management-nice-guideline-cg57-pdf-8639785095109>.
12. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Atopic eczema in under 12s: diagnosis and management [online]. 02.2019. London (GBR): NICE; 2007. [Zugriff: 20.01.2020]. (NICE guideline; Band CG57). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg57>.
13. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Surveillance report 2016 - Atopic eczema in under 12s: diagnosis and management (2007) NICE guideline CG57 [online]. London (GBR): NICE; 2016. [Zugriff: 13.01.2020]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg57/resources/surveillance-report-2016-atopic-eczema-in-under-12s-diagnosis-and-management-2007-nice-guideline-cg57-pdf-3309085339333>.