



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

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

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2022-B-010 Dupilumab

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Dupilumab

Behandlung der schweren atopischen Dermatitis bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

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

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

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)

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Therapiehinweise zu Tacrolimus (Beschluss vom 4. September 2003) und Pimecrolimus (Beschluss vom 4. September 2003)

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

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dupilumab D11AH05 Dupixent®	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.
Hinweis	<i>Aufgrund der großen Menge an Wirkstoffen im Anwendungsgebiet werden hier einzelne Arzneimittel exemplarisch aufgeführt</i>
TOPISCHE THERAPIEN	
Glukokortikoide Klasse 1:	
Prednisolon D07AA03 z.B. Prednisolon Creme LAW	Zur Behandlung subakuter und akuter gering ausgeprägter entzündlicher Hauterkrankungen, die auf eine äußerliche Behandlung mit schwach wirksamen Corticosteroiden ansprechen.
Hydrocortison D07AA02 z.B. Hydrocortison Heumann 1 % Creme	Zur Behandlung von entzündlichen Hauterkrankungen, bei denen schwach wirksame, topisch anzuwendende Glucocorticosteroide angezeigt sind.
Glukokortikoide Klasse 2:	
Hydrocortison-17- butyrat D07AB02 z.B. Laticort® Creme 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.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Clobetasonbutyrat 0,5 mg D07AB01 z.B. Emovate® Creme</p>	<p>Leichte Formen von Ekzemen, seborrhoischer Dermatitis und andere leichte Hauterkrankungen, die auf eine lokale Corticoidbehandlung ansprechen. Weiterbehandlung von hartnackigen Hauterkrankungen, die mit einem starker wirkenden Corticoid anbehandelt worden sind. Bei Säuglingen und Kleinkindern zur lokalen Corticoidbehandlung, z. B. Windeleczem oder endogenem Ekzem.</p>
<p>Triamcinolon-acetonid D07AB09 z.B. AbZ Salbe 0,1 %</p>	<p>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 nässende Dermatosen ohne keratotische Veränderungen.</p>
<p>Glukokortikoide Klasse 3:</p>	
<p>Prednicarbat D07AC18 u.a. Prednicarbat acis® Creme</p>	<p>Entzündliche Hauterkrankungen, bei denen eine äußerliche Behandlung mit mittelstark wirksamen Glucocorticoiden angezeigt ist, wie z. B. mäßig stark ausgeprägtes Ekzem.</p>
<p>Methylprednisolona ceponat D07AC 14 Advantan® 0,1 % Creme</p>	<p>Zur Behandlung des endogenen Ekzems (atopische Dermatitis, Neurodermitis), Kontaktekzems, degenerativen Ekzems und des nummulären Ekzems.</p>
<p>Amcinonid D07AC11 u.a. Amciderm® Fettsalbe</p>	<p>Hauterkrankungen, die auf stark wirksame Kortikoide ansprechen wie z.B. toxische Ekzeme, allergische Kontaktekzeme, atopisches Ekzem (Neurodermitis), Psoriasis vulgaris, Lichen ruber.</p>
<p>Mometasonfuroat D07AC13 u.a. ECURAL® Fettcreme, 1 mg/g Creme</p>	<p>Fettcreme und Salbe sind angezeigt zur Behandlung aller entzündlichen und juckenden Hauterkrankungen, die auf eine äußere Behandlung mit Glukokortikoiden ansprechen wie Psoriasis, atopische Dermatitis und Reiz- und/oder allergische Kontaktdermatitis.</p>

Glukokortikoide Klasse 4:	
Clobetasol-propionat D07AD01 u.a. Clobetasol acis® Creme, 0,5 mg/g	Zur Behandlung lokalisierter therapieresistenter Plaques von entzündlichen Hauterkrankungen bei denen die symptomatische Anwendung topischer Glukokortikoide mit sehr starker Wirkung angezeigt ist.
Calcineurinhemmer	
Tacrolimus D11AH01 Protopic® 0.03% Salbe	Behandlung des mittelschweren bis schweren atopischen Ekzems bei Kindern ab 2 Jahren, die nicht ausreichend auf eine herkömmliche Therapie wie z. B. topische Kortikosteroide angesprochen haben. Als Erhaltungstherapie.
Pimecrolimus D11AH02 Elidel® 10 mg/g Creme	Behandlung von Patienten ab einem Alter von 3 Monaten mit leichtem oder mittelschwerem atopischem Ekzem, wenn eine Behandlung mit topischen Kortikosteroiden entweder nicht angebracht oder nicht möglich ist, wie z. B. bei: Unverträglichkeit gegenüber topischen Kortikosteroiden; mangelnder Wirksamkeit von topischen Kortikosteroiden; Anwendung im Gesicht und Halsbereich, wo eine intermittierende Langzeitbehandlung mit topischen Kortikosteroiden nicht empfehlenswert ist.
SYSTEMISCHE THERAPIEN	
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: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2022-B-010 (Dupilumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 18. Februar 2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien.....	21
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	36
Referenzen	38

Abkürzungsverzeichnis

AD	atopische Dermatitis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SCORAD	SCORing Atopic Dermatitis
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

Hinweis zur Synopse: „Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt“.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *atopische Dermatitis* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed). Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.ecosia.org/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 26.01.2022 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 780 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. 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 Referenzen 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 8 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Matterne U et al., 2019 [3].

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; Iikura 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; Iikura 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)
 - Iikura 1992: elementary school children
 - Jung 1989: 3 to 6 year old children
 - LaRosa 1994: 6 to 12 year old children

- o Leon 1989: Ketotifen group: Age: mean = 5.95 years; SD = 3.41; Placebo group: M = 5.92 years; SD = 2.70
- o Munday 2002: Age: median: 7 years (range 1 to 12 years)
- o 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	?	?	?	?	?	?	?
LaRosa 1994	?	?	?	?	+	?	?
Leon 1989	?	?	?	?	+	?	?
Monroe 1992	?	?	?	?	+	?	?
Munday 2002	?	?	?	?	+	?	?
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^2 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^2 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-Haenzel 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

- Es konnten keine Subgruppenanalysen (z.B. nach Alter) durchgeführt werden
- 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).

Sawangjit R et al., 2020 [5].

Systemic treatments for eczema: a network meta-analysis

Fragestellung

To assess the comparative efficacy and safety of different types of systemic immunosuppressive treatments for moderate to severe eczema using network meta-analysis and to generate rankings of available systemic immunosuppressive treatments for eczema according to their efficacy and safety.

Methodik

Population:

- We considered participants of all ages with a clinical diagnosis of moderate to severe atopic eczema

Intervention:

- at least one systemic immunosuppressive or immunomodulatory therapy for eczema, or a combination of treatments from the following: systemic corticosteroids, cyclosporin A (cyclosporin), methotrexate, azathioprine, mycophenolate mofetil, interferon gamma, intravenous immunoglobulin (IVIG), psoralen-ultraviolet A (PUVA), apremilast, dupilumab, mepolizumab, omalizumab, and others, including new immunosuppressive or immunomodulatory agents

Komparator:

- Placebo

Endpunkte:

- Proportions of participants who achieved EASI75 (achieved 75% improvement in EASI score) at short-term (N 16 weeks) and long-term (> 16 weeks) durations, Proportions of participants who achieved POEM50 (achieved 50% improvement in POEM score) at short-term and longterm durations, Proportions of participants who achieved an Investigators' Global Assessment or Physicians' Global Assessment value of 0 or 1 (clear or almost clear) (IGA 0/1) at short-term and long-term durations

Recherche/Suchzeitraum:

- The Cochrane Skin Information Specialist searched the following databases up to 25 August 2019, using the following strategies based on the draP strategy for MEDLINE in our published protocol (Sawangjit 2018): Cochrane Skin Group Specialised Register; Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; 2019, Issue 8); MEDLINE via Ovid (from 1946); Embase via Ovid (from 1974); GREAT database.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool / GRADE

Ergebnisse

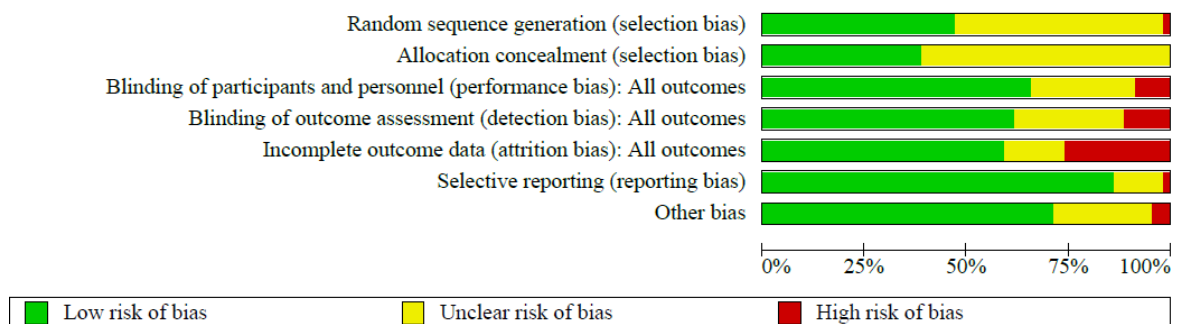
Anzahl eingeschlossener Studien:

- This review included 74 trials. A total of 8177 participants were randomised to different interventions.

Charakteristika der Population:

- The mean or median age in included trials ranged from 2 to 84 years, with an overall mean or median age of 32 years. Seven of 74 trials determined the effects of systemic treatment in children with reported overall mean or median age ranging from 3.6 to 14.5 years
- Trials included more men (54.7%; 3824 participants) than women. Age and gender were unreported for 419 and 902 participants (10 and 20 studies), respectively.
- All trials included participants with moderate to severe eczema. However, most of the studies (46/74; 62%) included participant with moderate to severe eczema without separately reporting outcomes for moderate or severe disease. Twenty-eight trials (28/74; 38%) included only participants with severe eczema. Only 30 studies (40%) provided information on the duration of the participants' condition. Among those reported, the average duration of disease was 23 years (SD 8.4 years), with a range of 1 to 37 years.
- Of all the included trials, 60 trials provided a co-intervention, mainly consisting of emollients or topical corticosteroids, or both (81.1%).
- The total duration of included trials ranged from 2 weeks for prednisolone to 60 months for methotrexate (MTX), whereas treatment duration varied from a single dose (CIM331, KPL-716) to 60 months of treatment (MTX).
- Most of the included trials were placebo-controlled (48/74; 65%), 34% were head-to-head studies (15% assessed effects of different doses of the same drug), and 1% were multi-armed studies with both an active comparator and placebo.

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

Proportion of participants who achieved 75% improvement in EASI (EASI75) during short-term follow-up (< 16 weeks)

Direct evidence

Summary of findings 1. Summary of findings for EASI75 during short-term follow-up

Estimates of effects, confidence intervals, and certainty of evidence for the proportion of participants who achieved EASI75 with any systemic intervention compared with placebo in the short term (≤ 16 weeks)

Patient or population: patients with moderate to severe eczema

Intervention: dupilumab, tralokinumab, tezepelumab, GBR830, lebrikizumab, ustekinumab, ASN002

Comparison: placebo

Outcome: achieving 75% improvement in Eczema Area and Severity Index (EASI75); range of follow-up between 4 weeks and 16 weeks

Settings: all participants were recruited from a hospital setting

Network geometry plots: Figure 4

Total studies: 14 RCTs Total participants: 3851	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effect (95% CI)			Certainty of evidence (CINEMA)	SUCRA
		Without intervention	With intervention	Difference		
Dupilumab (8 RCTs; 1978 participants)	RR 3.04 (2.51 to 3.69) Network estimate	184 per 1000	560 per 1000	376 fewer per 1000 (278 fewer to 496 fewer)	High	92.7
Tralokinumab (1 RCT; 153 participants)	RR 2.54 (1.21 to 5.34) Network estimate	184 per 1000	468 per 1000	284 fewer per 1000 (39 fewer to 800 fewer)	Low confidence in estimate due to major concern of within-study bias	78.2
Tezepelumab (1 RCT; 153 participants)	RR 1.70 (0.85 to 3.40) Network estimate	184 per 1000	313 per 1000	129 fewer per 1000 (442 fewer to 28 more)	Low confidence in estimate due to major concern of imprecision	57.3
GBR830 (1 RCT; 55 participants)	RR 1.91 (0.46 to 8.02) Network estimate	184 per 1000	352 per 1000	168 fewer per 1000 (1293 fewer to 99 more)	Low confidence in estimate due to major concern of imprecision	48.6
Lebrikizumab (1 RCT; 46 participants)	RR 1.40 (0.83 to 2.36) Network estimate	184 per 1000	258 per 1000	74 fewer per 1000 (251 fewer to 31 more)	Very low confidence in estimate due to some concern of within-study bias and major concern of imprecision	45
ASN002 (1 RCT; 27 participants)	RR 1.50 (0.38 to 5.92) Network estimate	184 per 1000	276 per 1000	92 fewer per 1000 (907 fewer to 114 more)	Low confidence in estimate due to major concern of imprecision	37.5
Ustekinumab (1 RCT; 52 participants)	RR 0.91 (0.28 to 2.97) Network estimate	184 per 1000	168 per 1000	17 more per 1000 (363 fewer to 133 more)	Very low confidence in estimate due to some concern of within-study bias and major concern of imprecision	19.6
Placebo	Reference comparator	Reference comparator	Not estimable	Not estimable	Reference comparator	21

CI: confidence interval; EASI: Eczema Area and Severity Index (EASI75 = proportion of participants who achieved 75% improvement in EASI score); RR: risk ratio; SUCRA: surface under the cumulative ranking (SUCRA was expressed as a percentage between 0 (when a treatment is certain to be the worst) and 100% (when a treatment is certain to be the best)).

GRADE Working Group grades of evidence (or certainty 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.

Network meta-analysis

- In terms of achieving EASI75, dupilumab and tralokinumab were superior to placebo (RR 3.04, 95% CI, 2.51 to 3.69; RR 2.54, 95% CI 1.21 to 5.34, respectively). These results supported the finding from direct evidence. Dupilumab was probably associated with a higher likelihood of achieving EASI75 compared to lebrikizumab (RR 2.18, 95% CI 1.25 to 3.81) and ustekinumab (RR 3.35, 95% CI 1.01 to 11.10). When only trials with low risk of bias were included, only dupilumab was still more effective than placebo (RR 2.53, 95% CI, 2.04 to 3.15) for this outcome.
- Ranking analysis for short-term EASI75 outcomes performed with SUCRA strongly suggest that dupilumab was the most effective treatment among all systemic treatments in the network (versus placebo: 3.04, 95% CI 2.51 to 3.69; SUCRA = 92.7; high-certainty evidence), followed by tralokinumab (versus placebo: RR 2.54, 95% CI 1.21 to 5.34; SUCRA = 72; low-certainty evidence) and tezepelumab (versus placebo: RR 2.54, 95% CI 1.21 to 5.34; SUCRA = 49.6; low-certainty evidence).

Proportion of participants who achieve 75% improvement in EASI (EASI75) during long-term follow-up

Summary of findings 2. Summary of findings for EASI75 during long-term follow-up

Estimates of effects, confidence intervals, and certainty of evidence for the proportion of participants who achieved EASI75 with any systemic intervention compared with placebo in the long term (> 16 weeks)

Patient or population: patients with moderate to severe eczema

Intervention: dupilumab and ustekinumab

Comparison: placebo

Outcome: achieving 75% improvement in Eczema Area and Severity Index (EASI75); range of follow-up between 6 months and 13 months

Settings: all participants were recruited from a hospital setting

Network geometry plots: [Figure 4](#)

Total studies: 3 RCTs Total participants: 1241	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effect (95% CI)			Certainty of evidence (CINEMA)	SUCRA
		Without in- tervention	With in- tervention	Difference		
Dupilumab (2 RCTs; 764 participants)	RR 2.59 (1.87 to 3.60) Pair-wise estimate	200 per 1000	518 per 1000	318 fewer per 1000 (174 fewer to 520 fewer)	Very low confidence in estimate due to some concern of within-study bias and major concern of heterogeneity	N/A
Ustekinumab (1 RCT; 52 participants)	RR 1.17 (0.4 to 3.45) Pair-wise estimate	200 per 1000	234 per 1000	34 fewer per 1000 (490 more to 120 more)	Very low confidence in estimate due to some concern of within-study bias and major concern of imprecision	N/A
Placebo	Reference comparator	Reference comparator	Not estimable	Not estimable	Reference comparator	N/A

Patient-Oriented Eczema Measure (POEM) scores during shortterm follow-up (< 16 weeks)

Direct evidence

Summary of findings 3. Summary of findings for POEM scores during short-term follow-up

Estimates of effects, confidence intervals, and certainty of evidence for Patient-Oriented Eczema Measure (POEM) scores with any systemic intervention compared with placebo in the short term (≤ 16 weeks)

Patient or population: patients with moderate to severe eczema

Intervention: dupilumab

Comparison: placebo

Outcome: change in POEM scores; time of follow-up 16 weeks

Settings: all participants were recruited from a hospital setting

Network geometry plots: Figure 4

Total studies: 6 RCTs Total participants: 2680	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effect (95% CI)			Certainty of evidence (CINEMA)	SUCRA
		Without intervention	With intervention	Difference		
Dupilumab (5 RCTs; 1997 participants)	-	Mean of improving score was 5.18	Mean of improving score was 12.48 (11.79 to 13.18)	Mean difference in improving POEM score was 7.3 higher (6.61 higher to 8.00 higher)	High	N/A
Placebo	Reference comparator	Not estimable	Not estimable	Not estimable	Reference comparator	N/A

Proportion of participants experiencing serious adverse events (SAEs) during short-term follow-up (< 16 weeks)

Direct evidence

Summary of findings 4. Summary of findings for patients with SAEs during short-term follow-up

Estimates of effects, confidence intervals, and certainty of evidence for serious adverse events (SAEs) with any systemic intervention compared with placebo in the short term (≤ 16 weeks)

Patient or population: patients with moderate to severe eczema

Intervention: dupilumab, tralokinumab, tezepelumab, apremilast, baricitinib, lebrikizumab, PF-04965842, QAW039, Timapiprant

Comparison: placebo

Outcome: serious adverse events (SAEs); range of follow-up between 1 month and 16 weeks

Settings: all participants were recruited from a hospital setting

Network geometry plots: Figure 4

Total studies: 17 RCTs Total participants: 3972	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effect (95% CI)			Certainty of evidence (CINEMA)	SUCRA
		Without intervention	With intervention	Difference		
QAW039 (1 RCT; 76 participants)	RR 0.09 (0.01 to 0.76) Network estimate	54 per 1000	5 per 1000	49 more per 1000 (13 more to 53 more)	Moderate confidence in estimate due to some concern of within-study bias	94.2
Dupilumab (9 RCTs; 1663 participants)	RR 0.37 (0.23 to 0.59) Network estimate	54 per 1000	20 per 1000	34 more per 1000 (22 more to 44 more)	Low confidence in estimate due to major concern of within-study bias	75.5
Timapiprant (1 RCT; 70 participants)	RR 0.34 (0.07 to 1.62) Network estimate	54 per 1000	18 per 1000	36 more per 1000 (33 fewer to 50 more)	Low confidence in estimate due to major concern of imprecision	74
Tezepelumab (1 RCT; 56 participants)	RR 0.65 (0.11 to 3.77) Network estimate	54 per 1000	35 per 1000	19 more per 1000 (149 fewer to 48 more)	Low confidence in estimate due to major concern of imprecision	54.9

Lebrikizumab (1 RCT; 156 participants)	RR 0.85 (0.17 to 4.25) Network estimate	54 per 1000	46 per 1000	8 more per 1000 (175 fewer to 45 more)	Very low confidence in estimate due to some concern of within-study bias and major concern of imprecision	47.7
PF-04965842 (1 RCT; 211 participants)	RR 0.93 (0.20 to 4.35) Network estimate	54 per 1000	50 per 1000	4 more per 1000 (181 fewer to 43 more)	Very low confidence in estimate due to some concern of within-study bias and major concern of imprecision	45.5
Tralokinumab (1 RCT; 153 participants)	RR 1.67 (0.20 to 13.93) Network estimate	54 per 1000	90 per 1000	36 fewer per 1000 (697 fewer to 43 more)	Very low confidence in estimate due to major concern of within-study bias and imprecision	31.1
Apremilast (1 RCT; 121 participants)	RR 3.73 (0.20 to 71.1) Network estimate	54 per 1000	201 per 1000	147 fewer per 1000 (3,780 fewer to 43 more)	Low confidence in estimate due to major concern of imprecision	20
Baricitinib (1 RCT; 75 participants)	RR 4.61 (0.24 to 87.25) Network estimate	54 per 1000	249 per 1000	195 fewer per 1000 (4650 fewer to 41 more)	Very low confidence in estimate due to some concern of within-study bias and major concern of imprecision	16.5
Placebo	Reference comparator	Reference comparator	Not estimable	Not estimable	Reference comparator	40.5

Network meta-analysis

- QAW039 and dupilumab appeared safer than placebo in terms of having a lower proportion of participants with SAEs at short-term follow-up. Among the active treatments, apremilast and baricitinib appeared to be associated with a higher rate of SAEs compared to QAW039 (RR 41.99, 95% CI 1.09 to 1610.39; RR 51.85, 95% CI 1.36 to 1978.53). There was no difference between other active treatments for this outcome.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our study aimed to assess the efficacy and safety of different types of systemic immunosuppressive treatments for moderate to severe eczema. We analysed 74 trials including 8177 participants with eczema, comparing 29 systemic immunosuppressive treatments with placebo or other systemic immunosuppressive treatments.

Our primary outcome measures were proportions of participants who achieved 75% improvement in Eczema Area and Severity Index scores (EASI75) and improvement in Patient-Oriented Eczema Measure (POEM) scores; safety outcomes consisted of the proportions of serious adverse events (SAEs) and any infection; however, no more than 19 studies assessed any of the primary outcomes.

Our findings are presented separately for short-term (N 16 weeks) and long-term (> 16 weeks) follow-up and pertain to moderate to severe atopic eczema. However, follow-up was mainly short term, with only three studies following up with participants for longer than a year. Ciclosporin was the most investigated systemic treatment (24 trials), followed by dupilumab (12 studies).

With a high degree of certainty, network meta-analysis (NMA) indicates that when compared to placebo, dupilumab is likely to be the more effective treatment for eczema and is ranked highest among the biological treatments in terms of achieving EASI75 and improving POEM scores during short-term follow-up (Summary of findings 1; Summary of findings 3). Dupilumab was the only immunosuppressive agent for which improvement in POEM in the short term was evaluated.

We are uncertain of the effect of dupilumab on achieving EASI75 in the long term when compared against placebo, as the certainty of this evidence is very low (Summary of findings 2). We are uncertain how conventional immunosuppressive treatments rank for

our primary efficacy or safety outcomes compared with newer treatments such as the biological agent dupilumab due to lack of comparative data.

NMA suggests that tralokinumab may be more effective than placebo in achieving EASI75 in the short term (low-certainty evidence; Summary of findings 1). None of the included studies assessing tralokinumab measured POEM in the short term or EASI75 in the long term.

Based on our NMA, we are uncertain of the effect of ustekinumab on achieving EASI75 in the short or long term when compared with placebo (very low-certainty evidence; Summary of findings 1). None of the included studies assessing ustekinumab measured POEM.

Low- and very low-certainty evidence means we are uncertain how the other immunosuppressive agents in Summary of findings 1 and Summary of findings 2 influence the achievement of short-term EASI75 when compared with placebo. Dupilumab and ustekinumab were the only immunosuppressive agents for which achievement of long-term EASI75 was evaluated.

Compared to placebo, QAW039 and dupilumab may be safer based on association of these treatments with fewer SAEs during short term follow-up, with evidence judged to have a low to moderate degree of certainty. For the other immunosuppressive agents when compared to placebo, we found no difference in SAEs during short term follow-up, but this finding is based on low- to very low certainty evidence (Summary of findings 4).

Evidence of a very low to low degree of certainty indicates there was no difference in the rate of any infection with systemic immunosuppressive treatments compared to placebo during short-term follow-up (Summary of findings 6).

When safety outcomes during long-term follow-up were assessed, evidence (which was of very low to low certainty) indicates there was no statistical difference in the proportions of participants with SAE when any immunosuppressive agent was compared to placebo (Summary of findings 5).

We did not identify differences in other adverse events (AEs), but dupilumab is associated with specific AEs, including eye inflammation and eosinophilia.

Implications for practice

With high certainty of available evidence, we conclude that dupilumab is the most effective of the biological treatments used to treat people with moderate to severe eczema, based on short-term NMA of EASI75 and POEM. Dupilumab is safer than other agents based on short-term safety data (N 16 weeks).

It is not currently possible to confidently rank the efficacy and safety of conventional immunosuppressive treatments for moderate to severe eczema compared with newer treatments such as biological agents for our primary efficacy and safety outcomes due to limited data.

Based on NMA, when compared to placebo, dupilumab increases the proportion of participants who achieve EASI75 and improves POEM score in the short term (high-certainty evidence). We are uncertain of the effect of dupilumab on EASI75 in the long term due to very low-certainty evidence. In addition, lack of long-term outcome data after cessation of immunosuppressive treatment renders difficulty in drawing conclusion on the long-term efficacy of any systemic treatment.

Based on NMA, when compared to placebo, tralokinumab may increase the proportion of patients who achieve EASI75 in the short term. Studies evaluating tralokinumab did not assess this outcome in the long term (low-certainty evidence).

Due to very low-certainty evidence, we are not certain of the effect of ustekinumab on the proportion of participants achieving EASI75 in the short or long term. This is based on NMA and comparison of ustekinumab to placebo.

Due to low- or very low-certainty evidence, we cannot be sure how other immunosuppressive agents for which our key outcomes were assessed affect the proportion of patients achieving short-term EASI75. These agents were compared against placebo.

The only immunosuppressive agent used to assess improvement in POEM score in the short term was dupilumab. Dupilumab and ustekinumab were the only immunosuppressive agents for which EASI75 was evaluated in the long term.

Based on low- to moderate-certainty evidence, QAW039 and dupilumab show a lower proportion of participants with SAEs assessed in the short term when compared with placebo. However, no difference is seen in the proportion of participants with SAEs assessed in the short term when other immunosuppressive agents are compared to placebo (low- to very low-certainty evidence).

Based on low- or very low-certainty evidence, we found no evidence of a difference in risk of any infection (measured in the short or long term) or in the proportion of participants with SAEs assessed in the long term when immunosuppressive agents were compared with placebo.

We did not identify differences in other AEs, but dupilumab is associated with specific AEs, including eye inflammation and eosinophilia.

3.2 Systematische Reviews

Kritsanaviparkporn, C. et al., 2021 [2].

Efficacy of moisturizers in paediatric atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials.

Fragestellung

to investigate the knowledge gap regarding the efficacy of moisturizer in young patients.

Methodik

Population:

- participants age ≤ 15 years old with atopic dermatitis

Intervention:

- any type of topical moisturizer

Komparator:

- no moisturizer treatment
 - Cointervention such as cleansing gel, bodywash, topical corticosteroid, topical calcineurin inhibitor, antibiotics or antihistamine were allowed if both groups were administered the same agent

Endpunkte:

- time to flare in days after the disease has been controlled with moisturizer therapy, risk of relapse after each month of latency and rate of remission (defined as flare-free period of greater or equal to three months), alleviation of global disease severity, individual signs and symptoms and improvement in quality of life

Recherche/Suchzeitraum:

- Embase, Ovid Medline, Web of Science, Cochrane Database of Controlled Trials (CENTRAL), CINAHL, GREAT and DARE for relevant randomised controlled trials from inception to July 31, 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- GRADE approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Six trials were included (intervention n= 436; control n= 312)

Charakteristika der Population:

Table 1: Characteristics of studies included for quantitative analyses

Author and year	Study design	Study duration (months)	Number (intervention, control)	Baseline characteristics		Treatment Arms				Conflict of interest
				Age (mean years)	Gender, M (%)	Intervention		Placebo/vehicle	Cointervention in both groups	
						Description	Regimen			
Giordano-Labadie <i>et al.</i> , 2006. France	Multicentre, open label,	2	37, 39	3.92	NR	Exomega milk®	Twice daily over whole body	None	Cleansing bar (A-Derma®)	None declared
Grimalt <i>et al.</i> , 2007. France	Multicentre, open label,	1.5	91, 82	5.96	50.3	Exomega milk®	Twice daily over whole body	None	Hygiene product (not specified)	Pierre Fabre
Weber <i>et al.</i> , 2015. Germany	Single centre, open label,	6	21,24	3.55	53.3	Eucerin® Eczema Relief Body Crème	Once daily over whole body	None	Hypoallergenic Cleanser (by Beiersdorf Inc. Wilton, CT)	None declared
Bianchi <i>et al.</i> , 2016. Italy	Multicentre, open label,	1	28, 27	2.5	NR	Avène Xeracalm balm	Twice daily over whole body	None	Hygiene product (Trixera)	Pierre Fabre
Ma <i>et al.</i> , 2017. China	Single centre, single blinded,	3	32, 32	5.4	42.1	Cetaphil® Restoraderm® moisturizer	Twice daily over whole body	None	Cetaphil® Restoraderm® body wash	Galderma R&D
Tiplica <i>et al.</i> , 2017. Romania	Multicentre, Open label, Three arms	3	Arm 1:111, Arm 2: 116, Control:108	4.10	48.1	Arm 1: Dexeryl® Arm 2: Atopiclair®	Arm 1: Twice daily over whole body Arm 2: Three times daily on affected or previous affected skin	None	None	Pierre Fabre

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
Bianchi <i>et al.</i> , 2016	+	+	-	-	+	-	+
Giordano-Labadie <i>et al.</i> , 2006	+	+	-	-	+	+	+
Grimalt <i>et al.</i> , 2007	+	+	-	-	?	+	+
Ma <i>et al.</i> , 2017	+	+	?	-	+	?	+
Tiplica <i>et al.</i> , 2017	+	+	-	-	?	-	+
Weber <i>et al.</i> , 2015	+	+	-	-	+	+	+

Figure 2: Risk of bias summary: review authors' judgments about each risk of bias item for each included study

Studienergebnisse:

- Moisturizer use extended time to flare by 13.52 days (95% confidence interval 0.05–26.99, I² 88%).

- Greater reduction in risk of relapse was observed during the first month of latency (pooled risk ratio 0.47, 95% confidence interval 0.31–0.72, I^2 28%) compared to the second and third months (pooled risk ratio 0.65, 95% confidence interval 0.47–0.91, I^2 35% and pooled risk ratio 0.63, 95% confidence interval 0.47–0.83, I^2 33%, respectively).
- Treated patients were 2.68 times more likely to experience a three–six months remission (95% confidence interval 1.18–6.09, I^2 56%).
- Moisturizer minimally improved disease severity and quality of life.

Fazit der Autoren

Moisturizers are effective at prolonging remission and reducing risk of relapse but may have limited efficacy in improving disease severity and quality of life in paediatric atopic dermatitis. Despite our findings, high quality randomised controlled trials with standardised designs are warranted to confirm the effectiveness of moisturizers in the young.

3.3 Leitlinien

NICE, 2007 [4].

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Atopic eczema in children: management of atopic eczema in children from birth up to the age of 12 years.

Zielsetzung/Fragestellung

This guideline covers diagnosing and managing atopic eczema in children under 12.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- 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 explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Last Update: 02.03.2021

LoE/GoR

- Methodenreport beschreibt systematische Evidenzaufbereitung und Konsensusprozesse (je nach Bedarf formal oder informal) - eigene Checklisten - Anwendung von GRADE - 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.“ Interventionen werden mittels GRADE-Methodik bewertet und in SoF-Tabellen dargestellt.

Recommendations

Stepped approach to management

- 1.5.1.1 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 2.

Table 2 Stepped treatment options

Mild atopic eczema	<ul style="list-style-type: none"> • Emollients • Mild potency topical corticosteroids
Moderate atopic eczema	<ul style="list-style-type: none"> • Emollients • Moderate potency topical corticosteroids • Topical calcineurin inhibitors • Bandages
Severe atopic eczema	<ul style="list-style-type: none"> • Emollients • Potent topical corticosteroids • Topical calcineurin inhibitors • Bandages • Phototherapy • Systemic therapy

- 1.5.1.3 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.

Emollients

- 1.5.1.4 Healthcare professionals should offer children with atopic eczema a choice of unperfumed emollients to use every day for moisturising, washing and bathing. This should be suited to the child's needs and preferences, and may include a combination of products or one product for all purposes. Leave-on emollients should be prescribed in large quantities (250 g to 500 g weekly) and easily available to use at nursery, pre-school or school.
- 1.5.1.5 Healthcare professionals should inform children with atopic eczema and their parents or carers that they should use emollients in larger amounts and more often than other treatments. Emollients should be used on the whole body both when the atopic eczema is clear and while using all other treatments.
- 1.5.1.6 Healthcare professionals should inform children with atopic eczema and their parents or carers that they should use emollients and/or emollient wash products instead of soaps and detergent-based wash products.
- 1.5.1.7 Healthcare professionals should advise parents or carers of children aged under 12 months with atopic eczema to use emollients and/or emollient wash products instead of shampoos for the child. If shampoo is used for older children with atopic eczema it should be unperfumed and ideally labelled as being suitable for eczema; washing the hair in bath water should be avoided.
- 1.5.1.8 Healthcare professionals should show children with atopic eczema and their parents or carers how to apply emollients, including how to smooth emollients onto the skin rather than rubbing them in.
- 1.5.1.9 Healthcare professionals should offer an alternative emollient if a particular emollient causes irritation or is not acceptable to a child with atopic eczema.

- 1.5.1.10 Healthcare professionals should review repeat prescriptions of individual products and combinations of products with children with atopic eczema and their parents or carers at least once a year to ensure that therapy remains optimal.
- 1.5.1.11 Where emollients (excluding bath emollients) and other topical products are used at the same time of day to treat atopic eczema in children, the different products should ideally be applied one at a time with several minutes between applications where practical. The preferences of the child and parents or carers should determine which product should be applied first.

Topical corticosteroids

- 1.5.1.12 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.
- 1.5.1.13 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 to 5 days) use of moderate potency for severe flares
 - use moderate or potent preparations for short periods only (7 to 14 days) for flares in vulnerable sites such as axillae and groin
 - do not use very potent preparations in children without specialist dermatological advice.
- 1.5.1.15 It is recommended that where more than 1 alternative topical corticosteroid is considered clinically appropriate within a potency class, the drug with the lowest acquisition cost should be prescribed, taking into account pack size and frequency of application.
- 1.5.1.16 Healthcare professionals should inform children with atopic eczema and their parents or carers that they should only apply topical corticosteroids to areas of active atopic eczema (or eczema that has been active within the past 48 hours – see recommendation 1.5.1.3), which may include areas of broken skin.
- 1.5.1.17 Healthcare professionals should exclude secondary bacterial or viral infection if a mild or moderately potent topical corticosteroid has not controlled the atopic eczema within 7 to 14 days. In children aged 12 months or over, potent topical corticosteroids should then be used for as short a time as possible and in any case for no longer than 14 days. They should not be used on the face or neck. If this treatment does not control the atopic eczema, the diagnosis should be reviewed and the child referred for specialist dermatological advice.
- 1.5.1.18 Potent topical corticosteroids should not be used in children aged under 12 months without specialist dermatological supervision.
- 1.5.1.20 Healthcare professionals should consider treating problem areas of atopic eczema with topical corticosteroids for 2 consecutive days per week to prevent flares, instead of treating flares as they arise, in children with frequent flares (2 or 3 per month), once the eczema has been controlled. This strategy should be reviewed within 3 months to 6 months to assess effectiveness.

- 1.5.1.21 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.

Topical calcineurin inhibitors

- 1.5.1.22 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.
- 1.5.1.23 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 (see recommendation 1.5.1.25), where there is a serious risk of important adverse effects from further topical corticosteroid use, particularly irreversible skin atrophy.
- 1.5.1.24 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 years to 16 years that has not been controlled by topical corticosteroids (see recommendation 1.5.1.25), where there is a serious risk of important adverse effects from further topical corticosteroid use, particularly irreversible skin atrophy.
- 1.5.1.25 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.
- 1.5.1.26 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.
- 1.5.1.27 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.
- 1.5.1.28 Topical calcineurin inhibitors should not be used under occlusion (bandages and dressings) for treating atopic eczema in children without specialist dermatological advice.
- 1.5.1.29 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.

Dry bandages and medicated dressings including wet wrap therapy

- 1.5.1.30 Occlusive medicated dressings and dry bandages should not be used to treat infected atopic eczema in children.
- 1.5.1.31 Localised medicated dressings or dry bandages can be used with emollients as a treatment for areas of chronic lichenified (localised skin thickening) atopic eczema in children.
- 1.5.1.32 Localised medicated dressings or dry bandages with emollients and topical corticosteroids can be used for short-term treatment of flares (7 to 14 days) or areas of chronic lichenified atopic eczema in children.
- 1.5.1.33 Whole-body (limbs and trunk) occlusive dressings (including wet wrap therapy) and whole-body dry bandages (including tubular bandages and garments) should not be used as first-line treatment for atopic eczema in children and should only be initiated by a healthcare professional trained in their use.

- 1.5.1.34 Whole-body (limbs and trunk) occlusive dressings (including wet wrap therapy) with topical corticosteroids should only be used to treat atopic eczema in children for 7 to 14 days (or for longer with specialist dermatological advice), but can be continued with emollients alone until the atopic eczema is controlled.

Antihistamines

- 1.5.1.35 Oral antihistamines should not be used routinely in the management of atopic eczema in children.
- 1.5.1.36 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.
- 1.5.1.37 Healthcare professionals should offer a 7- to 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.

Phototherapy and systemic treatments

- 1.5.1.50 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.
- 1.5.1.51 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 (see recommendation 1.2.1.1).

Werfel, T. et al., 2020 [6].

*Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
Organisation*

Aktualisierung „Systemtherapie bei Neurodermitis“ zur Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis] Entwicklungsstufe: S2k.

Zielsetzung/Fragestellung

Systemtherapie bei Neurodermitis

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz zur systemischen Therapie bei Kindern mit schwerer AD und der Bedeutung für den deutschen Versorgungskontext, wird die Leitlinie ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: Ja;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: Ja;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: Nein, Empfehlungen aus S2k Leitlinien enthalten keine schematische Angabe von Evidenz- und Empfehlungsgraden, da keine systematische Aufbereitung der Evidenz zugrunde liegt
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: Ja

Recherche/Suchzeitraum:

- Aktualisierung der Leitlinie aus 2015. Siehe auch Siehe auch: Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), 2015 [1]
- Letztes Update: 02.2020

LoE/GoR

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.

Empfehlungen

Orale Glukokortikosteroide

Therapieempfehlung

Die Kurzzeittherapie mit oralen Glukokortikosteroiden (das heißt wenige Wochen, Dosis ≤ 0.5 mg/kg Körpergewicht [KG] Prednisolonäquivalent) zur Unterbrechung des akuten Schubes kann vor allem bei der Therapie von erwachsenen Patienten, in Ausnahmefällen im Kindes- und Jugendalter, bei schweren Formen einer Neurodermitis in Kombination mit einem Therapiekonzept für die Anschlussbehandlung erwogen werden.

(starker Konsens)

Wegen der unerwünschten Arzneimittelwirkungen wird eine längerfristige Therapie der Neurodermitis mit systemischen Glukokortikosteroiden nicht empfohlen.

(starker Konsens)

Dupilumab

Therapieempfehlung

Der Einsatz von Dupilumab kann zur Therapie der chronischen, moderaten bis schweren Neurodermitis von Jugendlichen ab 12 Jahren und bei Erwachsenen, die mit topischen Medikamenten alleine nicht ausreichend behandelt werden können, empfohlen werden.

(starker Konsens)

Dupilumab kann auch zur Behandlung von Kindern unter 12 Jahren, die einen therapieresistenten, schweren Verlauf der Neurodermitis zeigen, als mögliche off-label-Therapieoption erwogen werden. Es stehen Expertenempfehlungen für die Dosierung im Kindesalter (≥ 6 Lebensmonate) zur Verfügung.

(Konsens)

Bei manifesten ekzematösen Läsionen wird die Therapie mit Dupilumab in Kombination mit einer topischen antientzündlichen Behandlung empfohlen.

(starker Konsens)

Ciclosporin

Therapieempfehlung

Der Einsatz von Ciclosporin A kann zur kurz- und mittelfristigen Therapie der chronischen, schweren Neurodermitis im Erwachsenenalter erwogen werden.

(starker Konsens)

Bei Einsatz von Ciclosporin bei der Indikation Neurodermitis ist das Verhältnis von zu erwartetem Nutzen zu Risiken vor dem Hintergrund therapeutischer Alternativen individuell zu prüfen.

(starker Konsens)

Es wird eine Anfangsdosis von 2,5 - 5 mg/kg KG/Tag in zwei Einzeldosen empfohlen.

(starker Konsens)

Es wird eine Induktionstherapie bei Neurodermitis empfohlen, wonach so lange mit einer wirksamen Dosis zwischen 2,5 – 5 mg/kg KG/Tag behandelt wird, bis eine weitgehende Besserung der Dermatose erreicht worden ist. Anschließend wird empfohlen, die Dosis schrittweise zu reduzieren. Nach Ansprechen kann eine Dosisreduktion auf die individuelle Erhaltungsdosis in zweiwöchigen Abständen (um 0,5-1,0 mg/kg KG/Tag) empfohlen werden.

(starker Konsens)

Vor Behandlungsbeginn müssen Untersuchungen vor allem hinsichtlich des Blutdrucks und der Nierenfunktion durchgeführt werden.

(starker Konsens)

Bei gutem Ansprechen wird eine Therapieunterbrechung nach 4-6 Monaten empfohlen.

(starker Konsens)

Eine Therapie bei schwer verlaufender Neurodermitis kann (bei guter Verträglichkeit) über einen längeren Zeitraum als 6 Monate erwogen werden.

(starker Konsens)

Ciclosporin kann auch zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen, die einen therapieresistenten, schweren Verlauf der Neurodermitis zeigen, als Therapieoption erwogen werden (Off-Label-Use <16 Jahre).

(starker Konsens)

Aufgrund des erhöhten Hautkrebsrisikos soll eine Therapie mit Ciclosporin bei Neurodermitis nicht mit einer Phototherapie kombiniert werden.

(Konsens)

Während der Einnahme von Ciclosporin wird ein optimaler UV-Lichtschutz empfohlen.

(starker Konsens)

Für die Therapie der Neurodermitis nicht zugelassene antiinflammatorische Medikamente

- Azathioprin

Therapieempfehlung

Azathioprin kann (Off-Label-Use) zur Therapie der chronischen, schweren Neurodermitis erwogen werden, wenn Dupilumab oder Ciclosporin nicht wirksam oder kontraindiziert sind.

(Mehrheitliche Zustimmung*)

Die Bestimmung des Enzyms Thiopurinmethyltransferase (TPMT) vor Therapieeinleitung wird empfohlen, um eine Dosisanpassung ggf. vornehmen zu können, um das Risiko der Knochenmarkstoxizität zu verringern. Es wird in Abhängigkeit von der TPMT-Aktivität eine Dosis von 1-3mg/kg KG/Tag empfohlen.

(Konsens)

Unabhängig hiervon muss die Azathioprin-Dosis auf ein Viertel der normalen Dosis reduziert werden, wenn Xanthinoxidase-Inhibitoren wie Allopurinol, Oxipurinol oder Thiopurinol gleichzeitig eingesetzt werden.

(starker Konsens)

Eine Phototherapie unter Azathioprin wird nicht empfohlen.

(starker Konsens)

Unter Einnahme von Azathioprin wird ein optimaler UV-Lichtschutz empfohlen.

(starker Konsens)

* Einige Nicht-Zustimmende bewerteten den Einsatz von Azathioprin (Off-Label-Use) als gleichwertig gegenüber Ciclosporin (In-Label-Use).

- Mycophenolatmofetil

Therapieempfehlung

Im Einzelfall, kann Mycophenolatmofetil (Off-Label-Use) zur Therapie der chronischen, schweren Neurodermitis, insbesondere zur Erhaltungstherapie, erwogen werden.

(Konsens)

Mycophenolatmofetil ist kontraindiziert bei Frauen und Männern mit aktuellem Kinderwunsch. Bezüglich notwendiger Verhütungsmaßnahmen auch über 90 Tage nach Beendigung der Therapie hinaus wird auf die Empfehlungen der Fachinformation hingewiesen.

(starker Konsens)

- Methotrexat

Therapieempfehlung

Der Einsatz von Methotrexat (Off-Label-Use) kann zur langfristigen Therapie der chronischen, schweren Neurodermitis erwogen werden.

(starker Konsens)

Verfügbare Biologika ohne Zulassung zur Therapie bei Neurodermitis

Therapieempfehlung

Die Therapie der Neurodermitis mit Omalizumab wird nicht empfohlen.

(starker Konsens)

Therapieempfehlung

Die Therapie der Neurodermitis als alleinige Indikation für eine Behandlung mit Ustekinumab wird nicht empfohlen. Bei gleichzeitigem Vorliegen einer Psoriasis, Psoriasisarthritis, rheumatoiden Arthritis oder chronisch entzündlicher Darmerkrankung kann die Therapie mit Ustekinumab erwogen werden.

(starker Konsens)

Empfehlung

Die Therapie der Neurodermitis mit Rituximab und Tocilizumab wird nicht empfohlen.

(starker Konsens)

Empfehlung

Die Therapie der Neurodermitis mit Apremilast wird nicht empfohlen.

(starker Konsens)

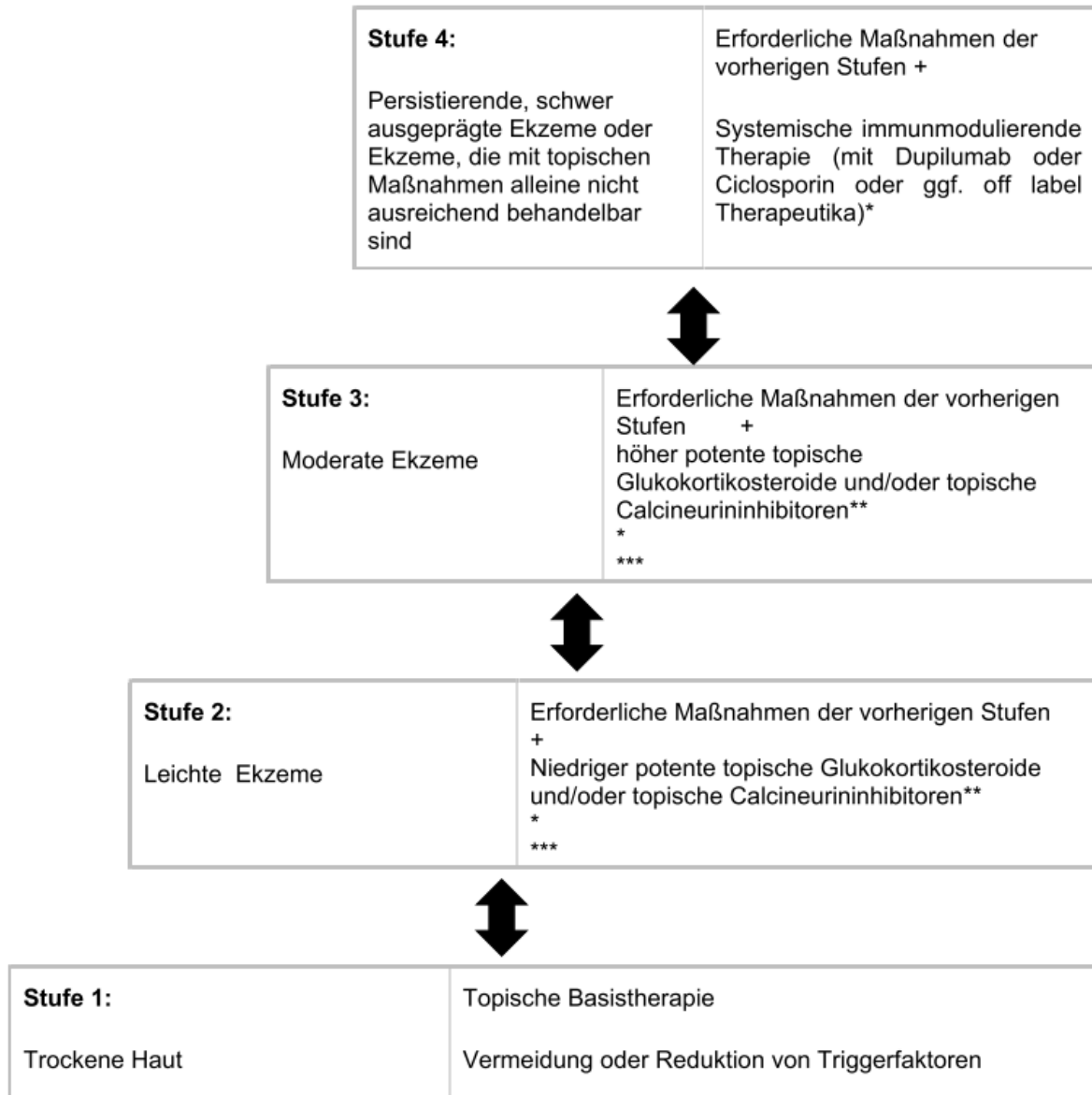


Abbildung 1: Stufentherapie der Neurodermitis

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

*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.

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

Wollenberg, A. et al., 2018 [7] & [8].

Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I & part II.

Zielsetzung/Fragestellung

- The first part covers methods, patient perspective, general measures and avoidance strategies, basic emollient treatment and bathing, dietary intervention, topical anti-inflammatory therapy, phototherapy and antipruritic therapy
- The second part of the guideline covers antimicrobial therapy, systemic treatment, allergen-specific immunotherapy, complementary medicine, psychosomatic counselling and educational interventions

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz zur systemischen Therapie bei Kindern mit schwerer AD.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- 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 explizit dargestellt: nein → This is a consensus-based S2k guideline
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- by March 2017

LoE/GoR

Table 1 Grades of evidence

1a) Meta-analysis of randomized clinical trials (RCT)
1b) Single RCTs
2a) Systematic review of cohort studies
2b) Single cohort studies and RCTs of limited quality
3a) Systematic review of case-control studies
3b) Single case-control study
4) Case series, case cohort studies or cohort studies of limited quality

Recommendations (see Table 2) were classified based on the grade of evidence.

Table 2 Classification of strength of recommendation

Recommendation strength	Evidence grade
A	1a, 1b
B	2a, 2b, 3a, 3b
C	4
D	Expert opinion

Table 3 Language of recommendations

Wording in standard situations	Free text explanation
Must be used	This intervention should be done in all patients, unless there is a real good reason not to do it
Should be used	Most expert physicians would do it this way, but some would prefer other possible action
May be used	It would be correct to do this intervention, but it would also be correct not to do it; the choice depends largely on the specific situation
Is possible	Most expert physicians would do something else, but it would not be wrong to do it
May be used in selected patients only	This intervention is not adequate for most patients, but for some patients, there may be a reason to do it
Is not recommended	Most expert physicians would not choose this intervention, but some specific situation may justify its use
Must not be used	This intervention is inadequate in most situations

Sonstige methodische Hinweise

- This is an update of the 2012 guideline on atopic dermatitis. The former, first version of this guideline had been based on the evidence-based national guideline from Germany, the HTA report, as well as the position paper of the ETFAD, which were compared and assessed. The former committee had decided that all these documents fulfilled enough criteria to be used as the base of the first version of the European Guidelines on Treatment of Atopic Eczema.

Recommendations

(b) Treatment recommendation for atopic eczema: children

- For every phase, *additional* therapeutic options should be considered
- Add antiseptics / antibiotics in cases of superinfection
- Consider compliance and diagnosis, if therapy has insufficient effect
- Refer to guideline text for restrictions, especially for treatment marked with ¹
- Licensed indication are marked with ², off-label treatment options are marked with ³

SEVERE: SCORAD >50 / or persistent eczema	Hospitalization, systemic immunosuppression: cyclosporine A ³ , methotrexate ³ , azathioprin ³ , mycophenolate mofetil ^{1,3}
---	--

MODERATE: SCORAD 25-50 / or recurrent eczema	Proactive therapy with topical tacrolimus ² or class II or III topical glucocorticosteroids ³ , wet wrap therapy, UV therapy (UVB 311 nm) ¹ , psychosomatic counseling, climate therapy
---	--

MILD: SCORAD <25 / or transient eczema	Reactive therapy with topical glucocorticosteroids class II ² or depending on local cofactors: topical calcineurin inhibitors ² , antiseptics incl. silver, silver coated textiles
--	--

BASELINE: Basic therapy	Educational programmes, emollients, bath oils, avoidance of clinically relevant allergens (encasings, if diagnosed by allergy tests)
------------------------------------	--

(b) Treatment recommendation for atopic eczema: children

- For every phase, *additional* therapeutic options should be considered
- Add antiseptics / antibiotics in cases of superinfection
- Consider compliance and diagnosis, if therapy has insufficient effect
- Refer to guideline text for restrictions, especially for treatment marked with ¹
- Licensed indication are marked with ², off-label treatment options are marked with ³

**SEVERE:
SCORAD >50 / or
persistent eczema** Hospitalization, systemic immunosuppression:
cyclosporine A ³, methotrexate ³, azathioprin ³,
mycophenolate mofetil ^{1,3}

**MODERATE:
SCORAD 25-50 / or
recurrent eczema** Proactive therapy with topical tacrolimus ² or class II or
III topical glucocorticosteroids ³, wet wrap therapy, UV
therapy (UVB 311 nm) ¹, psychosomatic counseling,
climate therapy

**MILD:
SCORAD <25 / or
transient eczema** Reactive therapy with topical glucocorticosteroids class
II ² or depending on local cofactors: topical calcineurin
inhibitors ², antiseptics incl. silver, silver coated textiles

**BASELINE:
Basic therapy** Educational programmes, emollients, bath oils, avoid-
ance of clinically relevant allergens (encasings, if dia-
gnosed by allergy tests)

Table 4 Topical drugs for treatment of atopic eczema

	TCS class II	TCS class III	Tacrolimus	Pimecrolimus
Overall recommendation	default treatment	short-term flare treatment	long-term maintenance	children, facial lesions
Most important side-effects	Skin atrophy Telangiectasia Striae distensae	Skin atrophy Telangiectasia Striae distensae	Initial burning/stinging	Initial burning/stinging
Suitable for long-term treatment	Sometimes	No	Yes	Yes
Suitable for proactive therapy	Yes [†]	Yes [†]	Yes [†]	No
Suitable for children >2 years of age	Yes	Sometimes, see text	Yes [‡]	Yes [‡]
Suitable for babies <2 years of age	Yes	Diluted use	Yes [†]	Yes [†]
Suitable during pregnancy	Yes	Yes	Possible with strict indication [†]	Possible with strict indication [†]
Suitable during lactation	Yes	Yes	Possible with strict indication [†]	Possible with strict indication [†]

[†]Off label use; [‡]Licensed use.

Table 4 Systemic drugs for treatment of severe atopic eczema

	Cyclosporine	Methotrexate	Azathioprine	Mycophenolic acid	Corticosteroids	Dupilumab
Overall recommendation	++ acute flare intervention	++ long-term maintenance	Can be used long term	++ little toxicity	Outdated‡	Long-term maintenance
Time to respond (weeks)§	2	8–12	8–12	8–12	1–2	4–6
Time to relapse (weeks)	<2	>12	>12	>12	<2	>8
Most important side-effects	Serum creatinine ↑ blood pressure ↑	Haematological liver enzymes ↑ gastrointestinal	Haematological liver enzymes ↑ gastro-intestinal	Haematological skin infections gastro- intestinal	Cushing's osteoporosis diabetes	Conjunctivitis
Starting dose adult	4–5 mg/kg/day‡	5–15 mg/week	50 mg/day‡	MMF 1–2 g/day (EC-MPA 1.44 g/day)	0.2–0.5 mg/kg/day	600 mg loading dose
Maintenance dose adult	2.5–3 mg/kg/day	Most often 15/week; can increase to max 25 mg/week	2–3 mg/kg/day†	MMF 2–3 g/day (EC-MPA 1.44 g/day)	Not for maintenance‡	300 mg/2 weeks
Starting dose children	5 mg/kg/day	10–15 mg/m ² /week	25–50 mg/day	MMF 20–50 mg/kg/day	0.2–0.5 mg/kg/day	No data yet
Maintenance dose children	2.5–3 mg/kg/day	Increase 2.5–5 mg/ week, decrease 2.5 mg/week to effective/lowest effective dose	2–3 mg/kg/day†	Increase daily total dose by 500 mg every 2–4 weeks up to 30–50 mg/kg/day	Not for maintenance‡	No data yet
Pregnancy	Possible	Teratogenic, absolutely contraindicated	Conflicting data, possible with strict indication	Teratogenic, absolutely contraindicated	Possible	No data yet
Fathering	Possible	Little information, conflicting data, contra-indicated	Little information, possible with strict indication	Conflicting data	Possible	No data yet

†TPMT heterozygote 1–1.5 mg/kg/day. ‡See full text. §Time to reach most of expected full response.
EC-MPS, enteric-coated mycophenolic sodium; MMF, mycophenolate mofetil.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 1 of 12, Monat 2022)
am 25.01.2022

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Dermatitis, Atopic] explode all trees
2	((atopic OR infantile) AND (dermati* OR eczema*)):ti,ab,kw
3	(neurodermati* OR neurodermiti*):ti,ab,kw
4	#1 OR #2 OR #3
5	#4 with Cochrane Library publication date from Jan 2017 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 25.01.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	dermatitis, atopic[mh]
2	(atopic[tiab] OR infantile[tiab]) AND (dermati*[tiab] OR eczema*[tiab])
3	neurodermati*[tiab] OR neurodermiti*[tiab]
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) 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 study[pt] OR validation study[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

#	Suchfrage
	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 analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND (evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
6	(#5) AND ("2017/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 25.01.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	dermatitis, atopic[mh]
2	(atopic[tiab] OR infantile[tiab]) AND (dermati*[tiab] OR eczema*[tiab])
3	neurodermati*[tiab] OR neurodermiti*[tiab]
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
6	(#5) AND ("2017/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 26.01.2022

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **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: 26.01.2022]. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/013-027.html>.
 2. **Kritsanaviparkporn C, Sangaphunchai P, Treesirichod A.** Efficacy of moisturizers in paediatric atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2021;88(1):22-31.
 3. **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>.
 4. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Atopic eczema in children: management of atopic eczema in children from birth up to the age of 12 years [online]. 02.03.2021. London (GBR): NICE; 2007. [Zugriff: 26.01.2022]. (Clinical guideline; Band CG57). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg57>.
 5. **Sawangjit R, Dilokthornsakul P, Lloyd-Lavery A, Lai NM, Dellavalle R, Chaiyakunapruk N.** Systemic treatments for eczema: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2020(9):Cd013206. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013206.pub2>.
 6. **Werfel T, Aberer W, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T, Diepgen T, et al.** Aktualisierung „Systemtherapie bei Neurodermitis“ zur Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis] Entwicklungsstufe: S2k [online]. AWMF-Registernummer 013-027. 02.2020. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2008. [Zugriff: 26.01.2022]. URL: https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/013_D_Dermatologische_Ges/013-027|_S2k_Neurodermitis_Aktualisierung-Systemtherapie_2021-05.pdf.
 7. **Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al.** Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32(5):657-682.
 8. **Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al.** Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32(6):850-878.
-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6
2022-B-010**

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de);
Stand: 15.02.2022

Indikation gemäß Beratungsantrag

„Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.“

**Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz?
Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?**

Die Therapie der atopischen Dermatitis richtet sich nach der Schwere und dem Ausmaß der Krankheit (Stufentherapie). Die Therapie beginnt grundsätzlich unabhängig von der Ausprägung und dem Stadium mit einer Basistherapie einer lokalen Behandlung der Haut (u. a. mit Harnstoff oder Glycerin) und einer Reduktion von möglichen Provokationsfaktoren (1-2). Die Basistherapie (Hautpflege) mit Pflegesalben, Pflegecremes und Pflegelotionen sowie Badeölen verhindert ein Austrocknen der Haut. Diese Therapie der Hautpflege muss regelmäßig bei atopischer Dermatitis, auch bei systemischer Therapie, angewendet werden.

Die spezifische Therapie erfolgt zur Entzündungshemmung mit topischen Kortikosteroiden (Hydrocortison, Prednicarbat oder Methylprednisolon) oder mit topischen Calcineurininhibitoren (Tacrolimus, Pimecrolimus). Behandelt werden die befallenen Hautareale und nicht selten wird eine Intervalltherapie nach Abheilung der Läsionen angeschlossen (1-2). Kürzlich wurde Pimecrolimus (Elidel® 10 mg/g Creme) auch für Kinder ab drei Monaten bis zwei Jahren zugelassen, wenn eine Behandlung mit topischen Kortikosteroiden entweder nicht angebracht oder nicht möglich ist (3).

Krankheitsspezifische entzündungshemmende systemische Therapie

Eine systemische antiinflammatorische Therapie kann bei schwer betroffenen Patienten mit atopischer Dermatitis angezeigt sein; bei Erwachsenen werden etwa 10 % aller Patienten zeitweilig systemisch behandelt, bei Kindern wird die Indikation zur systemischen antiinflammatorischen Therapie nur ausnahmsweise gestellt (2).

Die Kurzzeittherapie mit oralen Kortikosteroiden (von drei Tagen bis zu drei Wochen) kann in begründeten Fällen zur Unterbrechung eines akuten Schubes bei schweren Formen einer atopischen Dermatitis eingesetzt werden. Wegen des ungünstigen Nebenwirkungsprofils wird eine längerfristige Therapie über diesen Zeitraum hinaus mit systemischen Kortikosteroiden nicht empfohlen (1-2). Nicht unproblematisch ist ein gewisser Rebound-Effekt nach Beendigung der systemischen Therapie mit Kortikosteroiden.

Zur systemischen Therapie bei schweren Verlaufsformen gibt es für Kinder im Alter von sechs Monaten bis fünf Jahren außer einer Kurzzeittherapie mit Kortikosteroiden (z. B. Prednisolon) in der Indikation

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de);
Stand: 15.02.2022

Indikation gemäß Beratungsantrag

„Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.“

schwere atopische Dermatitis keine zugelassenen Wirkstoffe mit immunsuppressiver oder immunmodulierender Wirkung.

Prednisolon (Prednisolon Stada® Tabletten) ist u. a. zugelassen zur Behandlung von Ekzemerkrankungen, z.B. atopisches Ekzem, bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen (4). In der Behandlung eines schweren akuten Schubes wird Prednisolon 1–2 mg/kg pro Tag für wenige Tage empfohlen und dann ein Ausschleichen der Therapie.

Systemische Kortikosteroiden besitzen aber ein ungünstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis für die Behandlung der atopischen Dermatitis. In Ausnahmefällen kann eine Kurzzeitbehandlung (bis zu einer Woche) eine Option sein, um einen akuten Schub zu behandeln. Es wird eine restriktive Anwendung empfohlen, die weitgehend auf erwachsene Patienten mit schwerem atopischem Ekzem beschränkt ist. Eine Langzeitanwendung wird nicht empfohlen. Die Indikation für orale Kortikosteroide bei Kindern sollte noch vorsichtiger gestellt werden als bei Erwachsenen (5). Der Wirkstoff ist zur systemischen Langzeittherapie wegen der gravierenden unerwünschten Wirkungen bei Kindern von sechs Monaten bis fünf Jahren nicht geeignet und kann auch nicht als Vergleichstherapie für andere Wirkstoffe angesehen werden, die in dieser Indikation geprüft werden. Somit werden systemische Kortikosteroide bei Kindern mit einer schweren atopischen Dermatitis – außer zur Schubtherapie – nicht empfohlen.

Ciclosporin (Sandimmun® Optoral) ist zugelassen bei Patienten mit schwerer atopischer Dermatitis, falls eine systemische Therapie erforderlich ist (6). Die Zulassung betrifft aber nur Erwachsene: „Eine Anwendung von Sandimmun Optoral bei Kindern außerhalb der Transplantationsindikationen mit Ausnahme des nephrotischen Syndroms kann nicht empfohlen werden“ (6).

Bei 40 Kindern (2–16 Jahre) wurde Ciclosporin als repetitive Kurzzeittherapie mit einer kontinuierlichen Behandlung verglichen (7). Es fand sich eine signifikante Verbesserung von klinischem Score und Lebensqualität in beiden Gruppen ohne signifikante Unterschiede. Eine nachhaltigere Besserung wurde allerdings nur bei der kontinuierlichen Behandlung mit Ciclosporin beobachtet.

In einer Untersuchung aus Südkorea wurden über 60 Patienten (Kinder und Erwachsene in Alter von 9 bis 68 Jahren) länger als sechs Monate behandelt und sorgfältig hinsichtlich der unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Ciclosporin untersucht. Die mittlere initiale Dosis betrug $2,7 \pm 0,9$ mg/kg pro Tag. Bei sehr guter Wirksamkeit (Reduktion des Hautscores SCORAD um mehr als 60 %) kam es lediglich zu einem Therapieabbruch aufgrund eines Kreatininanstiegs. Acht Patienten entwickelten eine gut behandelbare arterielle Hypertonie (8).

Wenn eine längere systemische Therapie notwendig ist, wird auch bei Kindern orales Ciclosporin angewendet, das aber nur bei Erwachsenen in dieser Indikation zugelassen ist (6). Ciclosporin ist bei Kindern nach Transplantationen und beim nephrotischen Syndrom gut untersucht und in diesen Indikationen auch zugelassen. Durch Messung der Ciclosporin-Konzentration im Blut kann die Behandlung gut überwacht werden. Die empfohlene Off-Label-Dosierung bei schwerer atopischer

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de);
Stand: 15.02.2022

Indikation gemäß Beratungsantrag

„Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.“

Dermatitis beträgt als Initialdosis 3–5 mg/kg/Tag in zwei Dosen über drei bis sechs Wochen. Die Erhaltungsdosis ist mit 2–5 mg/kg/Tag in zwei Dosen angegeben (9).

Wenn innerhalb von vier Wochen bei Gabe der höchsten tolerierten Dosis keine Besserung eintritt, sollte ein Absetzen von Ciclosporin in Betracht gezogen werden. Die Behandlung sollte mindestens drei Monate lang fortgesetzt werden, wenn sich die Therapie als wirksam erwiesen hat. Es sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden. Beim Absetzen der Behandlung sollte die Dosis schrittweise reduziert werden.

Auch in der europäischen Leitlinie zur atopischen Dermatitis wird für Kinder mit schwerer Verlaufsform als Therapieoption die systemische Gabe von Immunsuppressiva wie Ciclosporin, Methotrexat, Azathioprin und Mycophenolat zulassungsüberschreitend (Off-Label-Use) angegeben (10). Wie oben ausgeführt, ist orales Ciclosporin bei schwerer Verlaufsform einer atopischen Dermatitis zur systemischen Therapie geeignet, obwohl es in der Indikation und Altersklasse nicht zugelassen ist.

Die Phototherapie (UVA-1, UVB-Schmalband, UVB-Breitband, Balneo-Phototherapie) kann adjuvant in akuten Krankheitsphasen bei Neurodermitis bei erwachsenen Patienten empfohlen werden. Bei Jugendlichen (> 12 Jahre) kann eine Phototherapie erwogen werden (1). Aber eine intermittierende Ciclosporin-Behandlung über einen längeren Zeitraum scheint effektiver zu sein als eine kombinierte UVA/UVB-Behandlung (1). Bei Kindern und Jugendlichen wird die Phototherapie kaum eingesetzt, schon gar nicht bei Kindern von sechs Monaten bis fünf Jahren.

Somit gibt es außer einer kurzzeitigen Schubbehandlung mit Prednisolon keine zugelassene systemische Vergleichstherapie bei schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern im Alter von sechs Monaten bis fünf Jahren, bei denen eine lokale Therapie nicht ausreichend wirksam ist. Aber orales Ciclosporin kann als Vergleich dienen, wenn auch zulassungsüberschreitend (Off-Label-Use). Insgesamt ist bei den Kindern von sechs Monaten bis fünf Jahren selten eine systemische Therapie notwendig, da es meist gelingt, mit topischen Kortikosteroiden (Hydrocortison, Prednicarbat oder Methylprednisolon) oder mit topischen Calcineurininhibitoren (Tacrolimus, Pimecrolimus) die atopische Dermatitis zu behandeln.

Da Infektionen mit Staphylokokken Schübe einer atopischen Dermatitis auslösen können, kommen gelegentlich auch orale und intravenöse Antibiotika zum Einsatz.

Orale Antihistaminika werden bei Juckreiz empfohlen, haben aber keinen Einfluss auf die Aktivität des Ekzems. Nicht sedierende Antihistaminika sollten verwendet werden, nur wenn nächtlicher Juckreiz den Schlaf stört, werden sedierende Antihistaminika empfohlen (11). Aber der Juckreiz zeigt an, dass die Krankheit nicht ausreichend behandelt ist, sodass eine Intensivierung der Therapie besser ist als der Einsatz von Antihistaminika.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de);
Stand: 15.02.2022

Indikation gemäß Beratungsantrag

„Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.“

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Vor einer systemischen Therapie muss immer geprüft werden, ob eine ausreichende und vor allem adäquat ausgeführte lokale Therapie konsequent und langfristig angewandt wurde. Oft wird die lokale Therapie mit Kortikosteroiden oder Calcineurininhibitoren wegen Angst vor möglichen Nebenwirkungen nicht konsequent umgesetzt und deswegen entsteht eine vermeintliche Therapieresistenz. Diese Patienten benötigen oft eine adäquate Lokalthherapie (auch im Rahmen einer Neurodermitis-Schulung) und keine systemische Therapie.

Bei schwerem, chronischem Verlauf sollten mögliche Sensibilisierungen gegen Nahrungsmittel (insbesondere bei Kindern nach Beikosteinführung) und gegenüber Inhalationsallergenen überprüft werden (2).

Auch sollten bei schwerer und therapieresistenter atopischer Dermatitis Immundefizienzsyndrome als Differenzialdiagnose zur Neurodermitis beachtet werden (z. B. Hyper-IgE-Syndrom, Wiskott-Aldrich-Syndrom, Omenn-Syndrom, Netherton-Syndrom) (2).

Unterscheiden sich die Pathogenese und das Krankheitsbild der Atopischen Dermatitis bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren und Erwachsenen?

Besonderheiten der atopischen Dermatitis bei Kleinkindern lassen sich durch eine Analyse von Entzündungsproteinen der frühen pädiatrischen atopischen Dermatitis zeigen (12).

Mittels Hochdurchsatz-Proteom-Assays wurden 257 Proteine, die bei Entzündungen aktiviert werden, im Blut von 30 Kindern unter fünf Jahren (innerhalb von sechs Monaten nach Beginn der Erkrankung) mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis im Vergleich zu gleichaltrigen pädiatrischen Kontrollpersonen und erwachsenen Patienten mit atopischer Dermatitis untersucht (12). Dabei waren bei der kindlichen atopischen Dermatitis die Marker für T-Helferzellen Typ 2 (CCL13, CCL22) und T_H17 (Peptidase-Inhibitor-3/Elafin) erhöht, zusammen mit Markern des Gewebeumbaus (Matrix-Metalloproteinasen 3/9/10, Urokinase-Rezeptor), der Endothelaktivierung (E-Selectin), T-Zell-Aktivierung (IL2RA), Neutrophilen-Aktivierung (Myeloperoxidase), des Lipidstoffwechsel (FABP4) und von Wachstumsfaktoren (FGF21, TGF α).

Die Gesamtzahl fehlregulierter Proteine war bei Vorschulkindern (n = 22) kleiner als bei Erwachsenen (n = 61), aber bei früh auftretender mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis zeigten bereits Vorschulkinder innerhalb von Monaten nach Beginn und vor der Entwicklung einer chronischen Erkrankung Anzeichen einer systemischen Entzündung.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de);
Stand: 15.02.2022

Indikation gemäß Beratungsantrag

„Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.“

Diese Daten deuten auf die Notwendigkeit einer frühzeitigen Intervention bei pädiatrischer atopischer Dermatitis hin, um eine Chronifizierung der Krankheit und möglicherweise die Entwicklung von atopischen Komorbiditäten („atopischer Marsch“) und anderen damit verbundenen Erkrankungen zu verhindern.

Hautproben von Säuglingen und Kleinkindern (< 5 Jahre alt) mit früh einsetzender atopischer Dermatitis (< 6 Monate Krankheitsdauer) wurden mittel Microarray-, RT-PCR- und Fluoreszenzmikroskopie im Vergleich zu gleichaltrigen Kontrollpersonen und Erwachsenen mit langjähriger atopischer Dermatitis untersucht (13). Dabei zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen pädiatrischen Patienten mit früh einsetzender Krankheit und erwachsenen Patienten mit langjähriger atopischer Dermatitis sowohl in der befallenen als auch in nicht befallener Haut.

Obwohl beide Patientenpopulationen eine T_H2 -zentrierte Entzündung aufwiesen, zeigten die Kinder auch eine signifikante T_H17/T_H22 -Verschiebung, aber es fehlte die T_H1 -Hochregulierung, die bei Erwachsenen mit atopischer Dermatitis charakteristisch ist (13). Die Kinder zeigten eine relativ normale Expression von epidermalen Differenzierungs- und Verhornungsmarkern, die bei Erwachsenen herunterreguliert sind. Defekte in der Lipidbarriere (ELOVL-Fettsäure-Elongase 3 und Diacylglycerol-o-Acyltransferase 2) und der Tight-Junction-Regulation (Claudin 8 und 23) waren in beiden Gruppen darstellbar, aber einige Lipidmediatoren (Fettsäure-CoA-Reduktase 2 und Fettsäure-2-Hydroxylase) waren bei den Kindern deutlich herunterreguliert, und die Lipidbarriere-Gene FA2H und DGAT2 zeigten eine inverse Korrelation mit dem transepidermalen Wasserverlust, der als Marker der Störung der epidermalen Barriere gilt.

Somit zeigen Hautproben von Kindern und erwachsenen Patienten mit atopischer Dermatitis zwar ähnliche Veränderungen im Lipidstoffwechsel und den Tight-Junction-Veränderungen, aber Defekte des epidermalen Differenzierungskomplexes sind nur bei erwachsenen Patienten vorhanden, was möglicherweise auf chronische Veränderungen zurückzuführen ist, die bei der früh einsetzenden Krankheit noch nicht vorhanden sind.

Eine Studie vergleicht systemische Immunprofile verschiedener Altersgruppen mit atopischer Dermatitis (0–5, 6–11, 12–17 und > 18 Jahre) mit entsprechenden Kontrollkollektiven (14). Dazu wurden die Immunaktivierung und das Zytokinmuster im Blut von 0- bis 5-jährigen (n: 39), 6- bis 11-jährigen (n: 26), 12- bis 17-jährigen (n: 21) und 18-jährige oder ältere (n: 43) Patienten mit atopischer Dermatitis im Vergleich zu gleichaltrigen Kontrollpersonen untersucht.

Da zirkulierende T-Zellen mit kutanen Lymphozytenantigenen als periphere Biomarker bei Patienten mit atopischer Dermatitis gelten, wurde die kutane Lymphozytenaktivierung genutzt, um zwischen Aktivierung nur in der Haut und einer systemischen Immunaktivierung zu unterscheiden.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de);
Stand: 15.02.2022

Indikation gemäß Beratungsantrag

„Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.“

Obwohl die Häufigkeit der T_H1-Zellen mit kutanem Lymphozytenantigen bei Säuglingen mit atopischer Dermatitis signifikant niedriger war als bei allen älteren Patienten, waren die Häufigkeiten der T_H2-T-Zellen mit kutanem Lymphozytenantigen in allen Altersgruppen ähnlich erhöht im Vergleich zu Kontrollpersonen (14). Nach der Kindheit waren die Häufigkeit von kutaner T_H2-Aktivierung bei Patienten mit atopischer Dermatitis in allen Altersgruppen erhöht, was auf eine systemische Immunaktivierung mit Chronifizierung der Krankheit hindeutet. Die Konzentration von IL-22 stieg von normal bei Säuglingen auf hochsignifikante Werte bei Jugendlichen und Erwachsenen im Vergleich zu den jeweiligen Kontrollpersonen.

Die Daten deuten auf spezifische Endotypen bei Säuglingen und Kleinkindern, Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit atopischer Dermatitis hin. Somit sind altersspezifische Therapiestrategien in Zukunft besser als eine generelle altersunabhängige Therapiestrategie. Die Ergebnisse lassen auch vermuten, dass sogar Jugendliche ein anderes Immunprofil als Erwachsene aufweisen, das ein geringeres Ansprechen auf den IL-4-Rezeptor-Antagonisten Dupilumab bei Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen erklären könnte (14).

Die Immunantworten bei der Geburt sind unreif, mit einer Abnahme der Häufigkeit naiver T-Zellen bei gesunden Kindern mit zunehmendem Alter und parallel dazu mit einem Anstieg des Verhältnisses von zentralen T-Zellen zu Effektor-Memoryzellen. Dabei ist das Verhältnis von zentralen T-Zellen zu Effektor-Memoryzellen in der Haut von Säuglingen und Kindern mit atopischer Dermatitis höher als bei Kontrollpersonen. Im Verlauf nimmt das Verhältnis ausschließlich bei Patienten mit atopischer Dermatitis mit dem Alter ab.

Eine erhöhte Anzahl von Memoryzellen in der Haut finden sich nur bei Säuglingen mit atopischer Dermatitis, anders als bei anderen Altersgruppen, was pathophysiologisch als relevant angesehen wird. Ein früher Wechsel von naiven zu Memory-T-Zellen im Säuglingsalter und in der frühen Kindheit verursacht einen Einstrom von Gedächtniszellen in den Kreislauf und könnte eine Rolle bei der Initiierung der atopischen Dermatitis spielen.

Insgesamt zeigen die Untersuchungen, dass Immunprofile in den Altersgruppen, vor allem auch bei Säuglingen und Vorschulkindern, bei atopischer Dermatitis anders sind als bei Erwachsenen. Ob sie nur eine Entwicklung darstellen oder spezifischer therapiert werden müssen, ist nicht geklärt. Auf jeden Fall ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse einer medikamentösen Therapie bei Erwachsenen nicht einfach auf Kleinkinder übertragbar.

Das Krankheitsbild der atopischen Dermatitis entwickelt sich in 70 bis 85 % der Fälle vor dem fünften Lebensjahr, also bei Säuglingen und Vorschulkindern. Bis zum frühen Erwachsenenalter sind etwa 60 % der erkrankten Kinder symptomfrei (1). Spontanheilung ist jederzeit möglich. Allerdings entwickeln mindestens 30 % aller Kinder, die unter einer atopischen Dermatitis leiden, zumindest zeitweilig auch im Erwachsenenalter Ekzeme.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de);
Stand: 15.02.2022

Indikation gemäß Beratungsantrag

„Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.“

Bei Kindern kann das Ekzem am Körper weit verbreitet sein und Kopf, Gesicht, Wangen sowie Arme und Beine betreffen, mit häufiger Beteiligung der ventralen Handgelenke und des Rumpfes (15). Mit zunehmendem Alter des Patienten neigen die Läsionen dazu, umschriebener und beschränkter auf die Arme und Beine zu sein, besonders die Kniekehlen und die Hände sind betroffen.

Pruritus (Juckreiz) ist ein wichtiges Kennzeichen der atopischen Dermatitis, und die Intensität des Juckreizes korreliert mit der Schwere der Erkrankung. Pruritus wird durch Stress, Schwitzen aufgrund von körperlicher Aktivität oder Umgebungswärme und Feuchtigkeit verschlimmert. Pruritusbedingtes Kratzen führt zu Exkorationen, Blutungen oder zur Bildung hämorrhagischer Krusten mit der Folge einer Lichenifikation (flächenhafte Verdickung der Haut mit vergrößerter Hautzeichnung).

Literatur

1. Werfel T, Aberer W, Ahrens F et al.: Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis]. J Dtsch Dermatol Ges 2016; 14: e1-75.
2. Werfel T, Schwerk N, Hansen G, Kapp A: The diagnosis and graded therapy of atopic dermatitis. Dtsch Arztebl Int 2014; 111: 509-520.
3. Meda Pharma GmbH & Co. KG: Fachinformation "Elidel® 10 mg/g Crème". Stand November 2021.
4. Stadapharm GmbH: Fachinformation Prednisolon Stada®. Stand März 2021.
5. Drucker AM, Eyerich K, de Bruin-Weller MS et al.: Use of systemic corticosteroids for atopic dermatitis: International Eczema Council consensus statement. Brit Jf Dermatol 2018; 178: 768-775.
6. Novartis Pharma GmbH: Fachinformation "Sandimmun® Optoral 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen". Stand: Februar 2021.
7. Harper JI, Ahmed I, Barclay G et al.: Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy. Br J Dermatol 2000; 142: 52-58.
8. Haw S, Shin MK, Haw CR: The efficacy and safety of long-term oral cyclosporine treatment for patients with atopic dermatitis. Ann Dermatol 2010; 22: 9-15.
9. Ciclosporin A im Kinderformularium.DE: <https://www.kinderformularium.de>. Letzter Zugriff: 7. Februar 2022.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de);
Stand: 15.02.2022

Indikation gemäß Beratungsantrag

„Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.“

10. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T et al.: Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. J Eur Acad Dermatol Venereol 2018; 32: 850-878.
11. Thomsen SF: Atopic dermatitis: natural history, diagnosis, and treatment. ISRN Allergy. 2014: 354250.
12. Brunner PM, He H, Pavel AB et al.: The blood proteomic signature of early-onset pediatric atopic dermatitis shows systemic inflammation and is distinct from adult long-standing disease. J Am Acad Dermatol. 2019; 81: 510-519.
13. Brunner PM, Israel A, Zhang N et al.: Early-onset pediatric atopic dermatitis is characterized by TH2/TH17/TH22-centered inflammation and lipid alterations. J Allergy Clin Immunol 2018; 141: 2094-2106.
14. Czarnowicki T, He H, Canter T et al.: Evolution of pathologic T-cell subsets in patients with atopic dermatitis from infancy to adulthood. J Allergy Clin Immunol 2020; 145: 215-228.
15. Ständer S: Atopic dermatitis. N Engl J Med 2021; 384: 1136-1143.