publiziert bei: AWMF online
Das Portal der wissenschaftlichen Medizin

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

Entwicklungsstufe: S2k

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

AWMF-Registernummer: 013-027

Erstellungsdatum: 04/2008
Aktualisierung Systemtherapie: 02/2020

Koorespondenzadresse:
Professor Dr. med Thomas Werfel
Abteilung Immundermatologie und experimentelle Allergologie
Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str 1
30625 Hannover
Werfel.Thomas@mh-hannover.de
Tel. 0511-532 5085
FAX 0511-532 8112

Leitliniengruppe:
Werfel Thomas, Deutsche Dermatologische Gesellschaft
Aberer Werner, Österreichische Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie
Ahrens Frank, Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e.V.
Augustin Matthias, Arbeitsgemeinschaft Gesundheitsökonomie und Evidenzbasierte Medizin der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft
Biedermann Tilo, Deutsche Dermatologische Gesellschaft
Diepgen Thomas, Arbeitsgemeinschaft Berufs- und Umweltdermatologie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft
Fölster-Holst Regina, Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Dermatologie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft
Heratizadeh Annice, Wissenschaftliche Dokumentation und Redaktion
Kahle Julia, Deutscher Allergie- und Asthmabund e.V.
Kapp Alexander, Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie
Nemat Katja, Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte e.V.
Ott Hagen, Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V.
Peters Eva, Deutsche Gesellschaft PM, APD
Schlaeger Martin, Berufsverband Deutscher Dermatologen e.V.
Schmid-Grendelmeier Peter, Schweizerische Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie
Schmitt Jochen, Deutsches Netzwerk Versorgungsforschung e.V.
Schwennesen Thomas, Deutscher Neurodermitis Bund e.V.
Staab Doris, Arbeitsgemeinschaft Neurodermitisschulung e.V.
Traidl-Hoffmann, Arbeitsgemeinschaft Allergologie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft
Werner Ricardo, AWMF Leitlinienberater (Moderation)
Wollenberg Andreas, Europäische Koordination Leitlinie „Neurodermitis“, European Dermatology Forum
Worm Margitta, Deutsche Kontaktallergiegruppe e.V.

Thomas Werfel,1 Annice Heratizadeh,1 Werner Abrerer,2 Frank Ahrens,3 Matthias Augustin,4 Tilo Biedermann,5 Thomas Diepgen,6 Regina Fölster-Holst,7 Julia Kahle,8 Alexander Kapp,1 Katja Nemat,9 Hagen Ott,10 Eva Peters,11 Martin Schlaeger,12 Peter Schmid-Grendelmeier,13 Jochen Schmitt,14 Thomas Schwennesen,15 Doris Staab,16 Claudia Traidl-Hoffmann,17 Ricardo Werner,18 Andreas Wollenberg,19 Margitta Worm,20

(1) Abteilung für Immundermatologie und experimentelle Allergologie, Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Medizinische Hochschule Hannover

(2) Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, Medizinische Universität Graz, Austria

(3) Kinderarzthaus AG, Zürich

(4) Kompetenzzentrum Versorgungsforschung in der Dermatologie (CVderm), Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen (IVDP), Universitätsklinikum Eppendorf, Hamburg

(5) Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, Technische Universität München

(6) Institut für Klinische Sozialmedizin, Hautklinik, Universitätsklinikum Heidelberg

(7) Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

(8) Deutscher Allergie- und Asthmabund (DAAB) e.V., Mönchengladbach

(9) Praxis für Kinderpneumologie und Allergologie, Kinderzentrum Dresden-Friedrichstadt (Kid), Dresden

(10) Fachbereich Pädiatrische Dermatologie und Allergologie, Kinder- und Jugendkrankenhaus Auf der Bult, Hannover

(11) Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, Universitätsklinikum Gießen, UKGM

(12) Praxis für Dermatologie, Oldenburg

(13) Allergiestation, Dermatologische Klinik, UniversitätsSpital Zürich, Schweiz

(14) Zentrum für Evidenzbasierte Gesundheitsforschung, Technische Universität Dresden

(15) Deutscher Neurodermitisbund (DNB) e.V., Hamburg

(16) Klinik für Pädiatrie m. S. Pneumologie und Immunologie, Charité Campus Virchow-Klinikum, Berlin

(17) Institut für Umweltmedizin, Universitätsklinikum Augsburg

(18) Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Division of Evidence-Based Medicine (dEBM), Charité - Universitätsmedizin Berlin

(19) Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Ludwigs-Maximilians-Universität, München

(20) Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité, Universitätsmedizin Berlin

3.10 Systemtherapeutika

Im Folgenden sind die wissenschaftliche Datenlage und die konsentierten Empfehlungen zur Systemtherapie bei Neurodermitis aufgeführt. Aufgrund der Neuzulassung von Dupilumab für die Behandlung mittelschwer bis schwer ausgeprägter Neurodermitis, die mit topischen Medikamenten alleine nicht ausreichend behandelbar ist, wurde dieser Teil der Leitlinie [1] jetzt aktualisiert. Zur Formulierung und Konsentierung von Empfehlungen wurde das in der Originalfassung der Leitlinie beschriebene strukturierte Verfahren verwendet. Die Konsensuskonferenz für das hier vorliegende Amendment zur Systemtherapie fand am 13.02.2019 unter neutraler Moderation nach dem nominalen Gruppenprozess durch Dr. med. R. N. Werner (AWMF Leitlinienberater) statt. Die Zusammensetzung der Leitliniengruppe sowie die Ziele und Zielgruppe der Leitlinie sind ebenfalls in der Originalfassung aus dem Jahr 2015 beschrieben [2]. Eine Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte, ihrer Bewertung und des Umgangs mit Interessenkonflikten im Rahmen der Erstellung von Empfehlungen

findet sich im Anhang 1. Eine Gesamtaktualisierung der Leitlinie ist für das Jahr 2020/2021 vorgesehen.

Die Indikation zur Systemtherapie und das Ansprechen des Patienten auf topische und systemische Therapie sollen in Klinik und Praxis in geeigneter Form erfasst und dokumentiert werden. Eine standardisierte Dokumentation der Indikation zur Systemtherapie bei Neurodermitis (s. Tab. 2) kann empfohlen werden.

Die objektiven Zeichen können durch klinische Schweregradscores wie den oSCORAD oder den EASI, die subjektiven Symptome z.B. durch den POEM erfasst werden. Die Barrierefunktion kann durch Einsatz eines Hautfunktionsgeräts über Bestimmung von TEWL und SC-Hydratation objektiviert werden. Zur Erfassung der Lebensqualität kann der DLQI eingesetzt werden. Zur Schweregradbestimmung im Zeitverlauf unter Praxisbedingungen kann der PO-SCORAD eingesetzt werden.

Tabelle 1. Empfehlungen wurden analog zur Originalfassung der Leitlinie [2] je nach Stärke wie folgt formuliert:

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

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

Tabelle 2. Checkliste: Indikationsstellung zur antientzündlichen Systemtherapie der Neurodermitis bei Erwachsenen. Diese Tabelle wurde bereits unter [3] publiziert.

Checkliste: Indikationsstellung zur antientzündlichen Systemtherapie der Neurodermitis bei Erwachsenen

Gemäß der gültigen AWMF-Leitlinie zur Neurodermitis besteht bei moderater **und/oder schwerer Neurodermitis,** die mit topischen Medikamenten alleine nicht ausreichend behandelbar ist, die Indikation für eine Systemtherapie. Für die Einleitung oder Fortführung einer Systemtherapie sind beim Patienten die folgenden Kriterien zu prüfen:

1. Allgemeine Voraussetzungen für die Systemtherapie			**Ja**	**Nein**
1	**Alter**	≥ 18 Jahre	**O**	
2	**Diagnose**	Klinisch gesicherte Neurodermitis	**O**	

2. Klinische Eignungskriterien für eine Systemtherapie			**Ja**	**Nein**
A	**Relevanter Objektiver Schweregrad**	**Liegt vor,** da mindestens eines der nachfolgenden Kriterien gegeben ist:	**O**	
		• Globaler Schweregrad (PGA) mind. 3 auf einer 5-teiligen Skala oder	O	O
		• **EASI >15** oder	O	O
		• **SCORAD >40 / oSCORAD >20** oder	O	O
		• Therapierefraktär befallene Körperoberfläche (BSA) von **>10%** oder	O	O
		• Therapierefraktäre Ekzeme an sensitiven/sichtbaren Arealen oder	O	O
		• Hohe Frequenz von Schüben (>10/J.) unter derzeitiger Therapie oder	O	O
B	**Relevante subjektive Belastung**	**Liegt vor,** da mindestens eines der nachfolgenden Kriterien gegeben ist:	**O**	
		• **DLQI >10** oder	O	O
		• **Pruritus >6** (auf VAS oder NRS von 0-10) oder	O	O
		• Relevante Störung des Nachtschlafs wegen Pruritus/Ekzem	O	O
C	**Fehlendes Therapie-Ansprechen**	**Andere Maßnahmen als Systemtherapie sind nicht hinreichend,** da mindestens eines der nachfolgenden Kriterien gegeben ist:	**O**	
		• Kein hinreichendes Ansprechen der Lokal- oder Phototherapie oder	O	O
		• Keine Aussicht auf Erfolg mit allein lokalen Maßnahmen oder	O	O
		• Patient hat schon eine indizierte Systemtherapie ohne Erfolg erhalten	O	O
		○ Kontraindikation / kein Ansprechen / Wirkverlust / NW		

3. Schlussfolgerungen		
D	➔ **Die Indikation für eine Systemtherapie ist gegeben, da jeweils mind. ein Kriterium aus A, B und C zutrifft:**	**O Ja**
E	➔ Folgende zugelassene Systemtherapeutika sind wegen bereits aufgetretener Nebenwirkungen, Kontraindikationen oder fehlender Nutzenerwartung nicht indiziert: _____	
F	➔ **Therapieeinleitung mit:** _____	
G	➔ **Einverständnis des Patienten nach Aufklärung liegt vor:** _____ (Ggf. Datum, Unterschrift)	**O Ja**

3.10 – 3.12: Für die Therapie der Neurodermitis zugelassene antiinflammatorische Medikamente

Es wird empfohlen, die Indikation zur Systemtherapie der Neurodermitis ausreichend zu dokumentieren (z.B. standardisiert wie in Tabelle 2 empfohlen).

(starker Konsens)

3.10 Orale Glukokortikosteroide

Kontrollierte klinische Studien zur Wirksamkeit

Es existieren keine kontrollierten Studien zur kurzfristigen oder längeren (d.h. länger als über einen Zeitraum von einer Woche) Anwendung von systemischen Glukokortikosteroiden (kontinuierlich oder intermittierend) im Vergleich zu Plazebo oder zur Anwendung von anderen systemischen Immunsuppressiva bei schwerer Neurodermitis.
Aufgrund unkontrollierter Beobachtungen („Erfahrungswissen“) und der antientzündlichen Wirkung ist von einer deutlichen Wirksamkeit auszugehen, allerdings besteht nach Absetzen der Therapie ein hohes Risiko für einen Relapse der Neurodermitis.

Zusammenfassende Beurteilung

Die Kurzzeittherapie mit oralen Glukokortikosteroiden führt zu deutlichen Therapieeffekten.

Therapieempfehlung

Die Kurzzeittherapie mit oralen Glukokortikosteroiden (d.h. wenige Wochen, Dosis ≤0.5mg/kgKG 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)

3.11. Dupilumab

Dupilumab ist ein für die Behandlung mittelschwer oder schwer ausgeprägter Neurodermitis, die mit topischen Medikamenten alleine nicht ausreichend behandelbar ist, seit September 2017 in Deutschland für Erwachsene (in der Schweiz seit April 2019) und seit August 2019 für Jugendliche ab 12 Jahren zugelassener monoklonaler Antikörper [4, 5]. Er richtet sich gegen die alpha-Kette des IL-4 Rezeptor Typ I und IL4/IL13 Rezeptor Typ II und blockiert so die Wirkung von zwei Schlüsselzytokinen der atopischen Entzündung.

Klinische Studien zur Wirksamkeit

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Dupilumab wurde in mehreren klinischen Studien belegt: In einer Phase IIb Dosisfindungsstudie wurden 379 erwachsene Patienten mit Neurodermitis und einem EASI-Score >16 über den Zeitraum von 16 Wochen in verschiedenen Dosierungen bzw. Dosierungsintervallen, beginnend mit 100 mg alle vier Wochen bis hin zu 300mg/Woche, behandelt [6]. In den vier Behandlungsgruppen ließ sich jeweils im Vergleich zur Placebogruppe eine signifikante

Verbesserung des Schweregrades der Neurodermitis (EASI Hautscore) beobachten (p<0.0001). Eine Nasopharyngitis war sowohl in der Verum- als auch in der Placebogruppe die häufigste Nebenwirkung (mit 28 % bzw. 26 %). Aus derselben Kohorte wurden in einer separaten Publikation Lebensqualitätsparameter und Juckreiz-Scores bestimmt und miteinander verglichen [7]. Die Behandlung mit Dupilumab führte zu einer signifikanten Reduktion des Juckreizes und der Schlafstörungen und erhöhte den Lebensqualitätsindex DLQI sowie andere Lebensqualitätsparameter. Die Ergebnisse von zwei parallel durchgeführten Phase-III-Studien [8] zeigten ein Ansprechen gemäß definiertem primären Endpunkt (d.h. nahezu oder vollständige Abheilung) auf Dupilumab bei 36 % bis 38 % der Patienten in beiden Studien. Der Hautscore (EASI) war in den Behandlungsgruppen bei signifikant mehr Patienten um 75 % reduziert als in den Placebogruppen (p < 0.001): Bei den Patienten, die alle zwei Wochen Dupilumab erhalten hatten, zeigte sich eine mittlere prozentuale Reduktion des EASI um 72.3±2.6 nach 16 Wochen, und in der Gruppe mit wöchentlicher Dupilumab-Gabe betrug die prozentuale EASI-Reduktion im Mittel 72.0±2.6. Dagegen wurde in den jeweiligen Placebogruppen eine mittlere prozentuale Abnahme des EASI-Scores von 37.6±3.3 („SOLO 1“ Studie) bzw. 67.1±2.5, 69.1±2.5, and 30.9±3.0 („SOLO 2“ Studie) beobachtet. Auch andere klinische Endpunkte wie Reduktion des Pruritus oder Symptome der Depression bzw. die Lebensqualität veränderten sich signifikant besser unter Behandlung: Eine Juckreiz-Reduktion von ≥ 4 Punkten („Numeric Rating Scale“, NRS 0-10) war bei 36-41% der Dupilumab-behandelten Patienten zu beobachten, während dies bei 10% (SOLO 1) bzw. 12% (SOLO 2) der Fall war. Im Hinblick auf eine Verbesserung der Lebensqualität gemessen anhand des DLQI (0-30 Punkte) rangierte die mittlere Reduktion dieses Scores bei den Dupilumab-behandelten Patienten zwischen -9.0±0.4 und -9.5±0.4 Punkten, während die mittlere Reduktion bei den Patienten aus den Placebogruppen -5.3±0.5 (SOLO 1) und -3.6±0.5 Punkten (SOLO 2) betrug.

Lokalreaktionen nach Injektionen (in den Dupilumab-Behandlungsgruppen 8-19%) und Konjunktivitis (infektiöse und unspezifische Konjunktivitis in den Dupilumab-Behandlungsgruppen 3-5%) waren die häufigsten Nebenwirkungen im Vergleich zur Placebogruppe (Reaktionsrate an der Injektionsstelle 6%; Rate der infektiösen und unspezifischen Konjuntivitis ≤1%).

In einer weiteren Studie („LIBERTY AD CHRONOS“) wurde der Antikörper über die Dauer von einem Jahr im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit moderater bis schwerer Neurodermitis eingesetzt [9]. Wiederum wurden die Patienten (n = 740) in drei Gruppen randomisiert, wie für die „SOLO“-Studien beschrieben. Zusätzlich zur Systemtherapie war in dieser Studie die Anwendung topischer Glukokortikosteroide, auch in Kombination mit topischen Calcineurininhibitoren bei Bedarf erlaubt. Die primären klinischen Endpunkte waren wiederum die (fast) komplette Abheilung der Hauterkrankung oder die 75%ige Verbesserung des Hautscores EASI nach 16 Wochen, wobei in dieser Studie die Patienten auch nach 52 Wochen verglichen und Sicherheitsaspekte ausgewertet wurden. Der primäre Endpunkt der (fast) kompletten Abheilung der Hauterkrankung wurde bei 39 % der Patienten in den Behandlungsgruppen und bei 12 % in der Placebogruppe erreicht, die 75%ige Reduktion des EASI wurde bei 64 % bzw. 69 % in beiden Behandlungsgruppen und 23 % in der Placebogruppe nach 16 Wochen erreicht; die Ergebnisse veränderten sich während der Beobachtung über ein Jahr nicht. Es wurden über den gesamten Behandlungszeitraum keine Laborabnormalitäten dokumentiert, Lokalreaktionen an der Injektionsstelle (15% und 19% in den Dupilumab-Studiengruppen versus 8% in der Placebogruppe [9]) und eine Konjunktivitis (14% und 19% in den Dupilumab-Studiengruppen versus 8% in der Placebogruppe [9]) waren die häufigsten Nebenwirkungen. In einer weiteren, monozentrischen Studie wurde eine Untergruppe von Patienten im Hinblick auf die Verbesserung der Lebensqualität ausgewertet, die mit Dupilumab wöchentlich behandelt worden waren [10]. Hier wurde ein für die Neurodermitis entwickeltes Lebensqualitätsinstrument Quality of Life Index of Atopic Dermatitis (QoLIAD) eingesetzt, das deutliche positive Effekte im Verlauf von 12 Wochen zeigte (QoLIAD Reduktion -64.0±6.91 unter Dupilumab versus -11.1±9.31 unter Placebo), die mit der Verbesserung des Hautzustandes und der Reduktion des Juckreizes korrelierten.

Im Jahr 2018 wurde eine kontrollierte Studie mit einem Kollektiv von Patienten mit moderat bis schwerer Neurodermitis publiziert, die nicht mehr auf Ciclosporin ansprachen oder bei denen der Wirkstoff kontraindiziert war [11]. Auch in dieser ausgewählten Subpopulation von AD Patienten

wirkte Dupilumab mit gleicher Effektivität wie in den anderen Phase-III-Studien.

Lokalreaktionen an der Injektionsstelle und die Entstehung oder die Verschlimmerung einer nicht-infektiösen Konjunktivitis stellen die beiden Nebenwirkungen dar, die im Studienprogramm in den Behandlungsgruppen häufiger aufgetreten waren als in den Placebogruppen. Die reale Häufigkeit dieser atypischen Konjunktivitis wird allerdings höher als in manchen Studien angenommen. In Abhängigkeit vom Studienprotokoll entwickelten bis zu 28% der Patienten eine atypische Konjunktivitis, wenige hiervon so schwer, dass die Therapie abgebrochen werden musste. Der Pathomechanismus dieser Roseazea-artigen, nicht infektiösen Konjunktivitis wird bislang noch nicht gut verstanden. Es handelt sich nach bisher vorliegenden Untersuchungen nicht um die typische Manifestation einer atopischen/allergischen Konjunktivitis. Darüber hinaus trat diese Nebenwirkung in den Studien zum allergischen Asthma bronchiale, bei dem Dupilumab ebenfalls sehr gut wirkt, bislang nicht auf. Zum Management dieser Nebenwirkung gehören Anfeuchten der Augenregion („künstliche Tränen“, Lidrandhygiene) [12], nach Ausschluss infektiöser Ursachen in Kooperation mit einem Augenarzt der kurzfristige Einsatz topischer Glukokortikosteroide (z. B. Fluorometholon-haltige Augentropfen mit ggf. einem Therapiewechsel auf Ciclosporin-haltige Augentropfen (bzw. Ciclosporin Emulsion 1mg/ml, 1x täglich) [13]. Fluorometholon 0.1% Augentropfen sind zugelassen für die Indikation „allergische Entzündung“. Fluorometholon in einer Konzentration von 0.1% zeigt im Vergleich zu anderen Glukokortikosteroiden eine schlechte Penetration ins Kammerwasser [14]. Tacrolimus-haltige Ophthalmika sind international erfolgreich eingesetzt worden [15] und in Japan als Fertigarzneimittel verfügbar, jedoch derzeit in Deutschland weder als Fertigarzneimittel noch als qualitätsgesicherte Magistralrezeptur für die Anwendung am Auge verfügbar.
Zusätzlich zu den o. a. Nebenwirkungen wird in der Fachinformation ein oraler Herpes als häufige Nebenwirkung aufgeführt, wobei die Studiendaten kein erhöhtes Risiko für ein Eczema herpeticatum unter einer Dupilumab-Therapie aufzeigen. Die Häufigkeit schwerer Herpesinfektionen der Haut wurde unter Dupilumab in den Zulassungsstudien sogar deutlich gesenkt [16].
Vor dem Hintergrund der Hemmung der IL-4/IL-13-Signalwege wird in der Fachinformation darauf hingewiesen, dass vorbestehende Helminthosen zunächst zu behandeln sind, bevor eine Therapie mit Dupilumab begonnen wird [17]. Im Hinblick auf die Laborwerte bei einer Dupilumab-Behandlung wird in der Fachinformation außerdem von einer transienten Eosinophilie bei <2% der Dupilumab-behandelten Patienten (versus <0.5% bei Patienten mit Placebogabe) bei Therapieeinleitung berichtet.

Im August 2019 erfolgte außerdem die Zulassung von Dupilumab für Jugendliche ≥12 Jahre mit mittelschwerer bis schwerer AD, die für eine Systemtherapie in Frage kommen. Im Studiendesign der Phase-III-Studie zu Dupilumab bei Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer AD war auch die Gabe topischer Glukokortikosteroide als Rescue-Therapie vorgesehen.[18] In dieser Studie („LIBERTY AD ADOL“) erhielten die Patienten über 16 Wochen je nach Körpergewicht alle 2 Wochen 200 mg Dupilumab bei einem Körpergewicht < 60 kg bzw. 300 mg Dupilumab bei einem Körpergewicht ≥ 60 kg (n = 82) eine Dosierung von 300 mg Dupilumab alle 4 Wochen (n = 84) oder Placebo (n=85). Danach wurden die Patienten in einer offenen Verlängerungsphase weiter beobachtet. Nach 16 Wochen bei einem 2-wöchigen Dosierintervall von 200 mg oder 300 mg Dupilumab zeigte ein Viertel (24.4%) der Teilnehmer keine oder minimale klinische Zeichen der AD (Investigator's Global Assessment (IGA) 0 oder 1). Den coprimären Endpunkt des Eczema Area and Severity Index (EASI)-75 erreichten 41.5% der mit Dupilumab alle zwei Wochen behandelten Patienten im Vergleich zu 8.2% der mit Placebo behandelten Patienten. Die mit Dupilumab behandelten Patienten zeigten außerdem eine signifikante Verringerung des Juckreizes. Unter Dupilumab erreichten 48.8% der Patienten auf der „Peak Pruritus Numerical Rating Scale (NRS)“ eine klinisch relevante Verbesserung des Juckreizes um ≥ 3 Punkte, während dies unter Placebo bei 9.4% der Patienten der Fall war. Eine Verbesserung spiegelte sich auch in der Lebensqualität der Patienten wider. 61% der mit Dupilumab im Vergleich zu 20% der mit Placebo behandelten Patienten erzielten eine klinisch bedeutsame Verbesserung der Lebensqualität um mindestens 6 Punkte auf dem Children’s Dermatology Life Quality Index (CDLQI). Sowohl die Wirksamkeit als auch das Sicherheitsprofil von Dupilumab war mit den Ergebnissen der Studien mit erwachsenen Patienten mit

AD vergleichbar. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Reaktionen an der Injektionsstelle, Konjunktivitis sowie Herpesvirus-Infektionen [19].

Lebendimpfstoffe und attenuierte Lebendimpfstoffe dürfen nicht zeitgleich mit Dupilumab angewendet werden. Totimpfungen sind unter Dupilumabtherapie möglich [4, 5]. Ein möglicher Einfluss von Dupilumab auf Impfantworten wurde in einer anderen Placebo-kontrollierten Studie mit 178 Patienten mit Dupilumab untersucht. Hier wurden die Impfantworten auf Tetanustoxoid und auf Meningokokkenpolysaccharid verglichen [20]. Es zeigten sich gute serologische Impfantworten bei über 80 % der Patienten in beiden Studiengruppen.

Zusammenfassende Beurteilung

- Im September 2017 wurde in Europa und in Deutschland (in der Schweiz seit April 2019) das Biologikum Dupilumab als First-line-Therapie für die Indikation einer mittelschweren bis schweren Neurodermitis im Erwachsenenalter und im Jugendlichenalter ab 12 Jahre zugelassen. Die zugelassene Dosierung beträgt im Erwachsenenalter und für Jugendliche im Alter von 12-17 Jahren und einem Körpergewicht ≥ 60kg KG 600 mg sowie für Jugendliche im Alter von 12-17 Jahren < 60kg KG 400mg als Initialdosis, gefolgt von 300 mg bzw. für Jugendliche (12-17 Jahre) < 60kg KG 200mg als Erhaltungsdosis alle 14 Tage subkutan.
- Das primäre Studienziel im Sinne einer vollständigen oder nahezu vollständigen Abheilung der AD (d.h. Erreichen eines IGA Scores von 0-1) nach 16 Wochen konnte in den Zulassungsstudien bei einer Rate von bei 36 % bis 38 % der erwachsenen Patienten und 24.4% der jugendlichen Patienten erreicht werden.
- Lokalreaktionen an der Injektionsstelle und die Entstehung oder die Verschlimmerung einer nicht-infektiösen Konjunktivitis sind die beiden einzigen Nebenwirkungen, die im Studienprogramm in den Behandlungsgruppen häufiger aufgetreten sind als in den Placebogruppen. Zum Management dieser Nebenwirkung gehören Anfeuchten der Augenregion („künstliche Tränen“, Lidrandhygiene), ein kurzfristiger Einsatz topischer Glukokortikosteroide (z. B. Fluorometholon-haltige Augentropfen) nach Ausschluss infektiöser Ursachen in Kooperation mit einem Augenarzt und ggf. Ciclosporin-haltige Augentropfen
- Gemäß Fachinformation können mit Dupilumab behandelte Patienten gleichzeitig inaktivierte oder Totimpfstoffe erhalten.

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)

3.12 Ciclosporin

Einleitung

Ciclosporin ist ein seit 1997 für die Behandlung der Neurodermitis zugelassener immunsuppressiver Wirkstoff. Analog zu den topischen Makroliden Tacrolimus und Pimecrolimus besteht auch hier der Wirkmechanismus in der Hemmung calcineurinabhängiger Signalwege und der daraus resultierenden Reduktion (pro-)inflammatorischer Zytokine wie IL-2 und Interferonen und damit einhergehend der T-Zell-Aktivierung.

Die Substanz muss, im Gegensatz zu Tacrolimus oder Pimecrolimus, systemisch verabreicht werden.

Die im Jahr 2009 aktualisierte Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft zum Einsatz von Ciclosporin A in der Dermatologie empfiehlt bei schwerer Neurodermitis eine Kurzzeit- bzw. Intervalltherapie. Dieses bedeutet, dass Therapieintervalle von circa vier Monaten anzustreben sind und die Substanz bei Rezidiven erneut eingesetzt werden kann [21]. In der Leitlinie wird hervorgehoben, dass bei den relativ häufig einsetzenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen wie Kreatininanstieg oder Hypertonie nicht gleich ein Therapieabbruch erwogen, sondern unter sorgfältigem Monitoring eine Dosisreduktion bzw. eine antihypertensive Therapie angestrebt werden soll

Auf die S1 Leitlinie zum Einsatz von Ciclosporin in der Dermatologie [21] wird verwiesen; hier werden insbesondere auch praktische Aspekte hervorgehoben.

Kontrollierte klinische Studien zur Wirksamkeit

Ciclosporin versus Plazebo

Acht RCT, deren Daten in einer Metaanalyse gepoolt werden konnten [22], zeigten deutliche Therapieeffekte für die Parameter befallene Fläche, Erythem, Schlaflosigkeit und Reduktion im Steroidverbrauch. Die Autoren der Metaanalyse folgern, dass Ciclosporin zweifellos im Vergleich zu Plazebo wirksam ist. Allerdings hält diese Wirkung nicht lange an. Die Scores erreichen die Ausgangsniveaus acht Wochen nach Beendigung der Therapie.

Nach Publikation der Metaanalyse finden sich drei weitere publizierte RCT:

Ciclosporin A versus Mycophenolsäure

In einer vergleichenden Studie zum Effekt von Ciclosporin A im Vergleich Mycophenolsäure wurde in Utrecht eine randomisierte, kontrollierte Langzeitstudie durchgeführt [23]. Es wurden 55 Patienten mit Neurodermitis zunächst mit Ciclosporin A (5 mg/kg KG) in einer sechswöchigen Initialphase behandelt. Danach wurden die Patienten in zwei Gruppen unterteilt und erhielten entweder Ciclosporin A (3 mg/kg KG) oder 1.440 mg Mycophenolsäure während einer Erhaltungsphase von 30 Wochen. Es schloss sich eine 12-wöchige Nachbehandlungsphase an. Während der ersten 10 Wochen nach Randomisierung war der Hautscore in der mit Mycophenolsäure behandelten Gruppe höher, das Gleiche galt für Serumspiegel des Entzündungsmarkers TARC. Sieben von 25 mit Mycophenolsäure behandelten Patienten benötigten zeitweilig zusätzlich orale Steroide. In der späteren Beobachtungsphase waren die Therapieeffekte von Ciclosporin und Mycophenolsäure gleich. Nach Absetzen der Behandlung war die Krankheitsaktivität bei den Patienten, die mit Ciclosporin A vorbehandelt worden waren, höher als bei den mit Mycophenolsäure behandelten Patienten.

Ciclosporin versus Methotrexat

In einer kleineren Multizenterstudie in Ägypten wurden Kinder (n=40; 8-14 Jahre) mit schwerer Neurodermitis in eine Ciclosporin (2,5mg/kg/Tag)- oder Methotrexat (7,5mg/kg/Tag)-Behandlungsgruppe randomisiert [24]. Der Behandlungszeitraum betrug 12 Wochen mit 12-wöchiger Follow-up Phase. Beide Behandlungsregime erwiesen sich als sicher und effektiv, wobei sich hinsichtlich der Hautverbesserung (SCORAD) kein signifikanter Unterschied ergab.

Zur Abschätzung der Wirksamkeit und Verträglichkeit liegen vergleichende Daten aus den Niederlanden zum „drug survival“ bei Patienten mit Neurodermitis für Methotrexat, Azathioprin und

Ciclosporin vor. Ciclosporin (zugelassen) hat ein schlechteres „drug survival“ als Methotrexat (nicht zugelassen). [25, 26].

Ciclosporin versus Prednisolon

In einer prospektiven Studie mit erwachsenen Patienten sollte vor dem Hintergrund der Versorgungsrealität, dass relativ viele Patienten mit Neurodermitis systemisch mit oralen Steroiden über längere Zeiträume behandelt werden, orales Prednisolon mit Ciclosporin A direkt verglichen werden. Aufgrund instabiler Krankheitsverläufe wurde die Studie vor Erreichung der angestrebten Fallzahl von 66 Patienten abgebrochen; die auswertbaren Daten von 38 Patienten sprachen für eine bessere klinische Wirkung von Ciclosporin bei Neurodermitis [27].

Dosierung von Ciclosporin in der Behandlung der Neurodermitis

In einer RCT wurde bei 106 Erwachsenen mit schwerer Neurodermitis ein Design mit körpergewichtsunabhängiger Dosierung geprüft [28]. Die Patienten erhielten entweder 150 mg/d oder 300 mg/d Ciclosporin in einer Mikroemulsion über zwei Wochen, danach erfolgte eine Dosisreduktion um 50 % und eine Nachuntersuchung nach acht Wochen. Die höhere Dosis hatte eine höhere klinische Wirksamkeit (Abnahme des total symptoms score, $p<0.5$). Ein Wirkeintritt konnte jeweils bei einem Teil der behandelten Patienten in beiden Gruppen nach zwei Wochen beobachtet werden. Aufgrund der häufigeren Kreatininanstiege ($p<0.1$) empfahlen die Autoren jedoch den Beginn der Therapie mit der niedrigeren Dosierung (150 mg/d entsprachen 2,2 mg/KG/d, 300 mg/d entsprachen 4,2 mg/KG/d).

Kontinuierliche versus intermittierende Behandlung der Neurodermitis bei Kindern bzw. Jugendlichen im Alter von 2-16 Jahren

Bei 40 Kindern (2 bis 16 Jahre) wurde eine repetitive Kurzzeittherapie mit einer kontinuierlichen Behandlung verglichen [29]. Hier fand sich eine signifikante Verbesserung von klinischem Score und Lebensqualität in beiden Gruppen ohne signifikante Unterschiede. Eine nachhaltigere Besserung wurde allerdings bei der kontinuierlichen Behandlung mit Ciclosporin beobachtet. Da die Kurzzeit-Intervalltherapie, die mit geringeren kumulativen Dosen von Ciclosporin verbunden war, bei einer Reihe von Patienten ausreichend war, wurde ein individuelles Vorgehen vorgeschlagen.

In einer Untersuchung aus Südkorea wurden über 60 Patienten (Kinder und Erwachsene; 9-68 Jahre) länger als 6 Monate behandelt und sorgfältig hinsichtlich der unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Ciclosporin A untersucht. Die mittlere initiale Dosis betrug 2.7±0.9mg/kg/Tag. Bei sehr deutlicher Wirksamkeit (Reduktion des Hautscores SCORAD um mehr als 60%) kam es lediglich zu einem Therapieabbruch aufgrund einer renalen Dysfunktion. Acht Patienten entwickelten eine gut behandelbare arterielle Hypertonie. Die Autoren schlussfolgern, dass die Langzeitbehandlung mit Ciclosporin effektiv und sicher ist [30].

Studiendaten zum „drug survival“ weisen daraufhin, dass ein geringeres „drug survival“ von Ciclosporin A mit einem höheren Patientenalter assoziiert ist, während eine mittlere bis hohe Initialdosis (> 3.5-5.0 mg/kgKG/Tag) mit einem höheren „drug survival“ verbunden ist [26].

Ciclosporin versus UV-Therapie

In einer offenen, randomisierten Studie mit jeweils 36 Patienten in parallelisierten Gruppen wurde eine Multicenterstudie durchgeführt [31]. Hier wurden jeweils achtwöchige Behandlungszyklen mit Ciclosporin und einer UVA (bis 16 J/cm^2) / UVB (bis 0,26 J / cm^2) Therapie (zwei bis drei Behandlungen pro Woche) verglichen. Ciclosporin führte zu signifikant mehr Tagen mit Remissionen als die UVA/UVB Behandlung über die Periode von einem Jahr.

Galenik von Ciclosporin

In einer Studie [32] wurde Ciclosporin in einer Mikroemulsion mit einer älteren Galenik verglichen. Die Mikroemulsion hatte den Vorteil des schnelleren Wirkbeginns und der höheren initialen Effektivität. Nach acht Wochen war die Wirksamkeit beider Zubereitungen gleich gut.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Sicherheitsprofil

Entscheidend für die Betreuung von Patienten, die Ciclosporin erhalten, sind engmaschige Kontrollen der Blutdruckwerte und Nierenfunktionsparameter, da Ciclosporin sowohl strukturelle als auch funktionelle Schäden der Nieren hervorrufen kann. Das Risiko für nephrotoxische unerwünschte Arzneimittelwirkungen steigt bei täglichen Dosen >5 mg/kg KG, erhöhten Serumkreatininwerten, Patienten mit höherem Lebensalter und langfristiger Behandlung.

In einer weiteren Studie wurden neu aufgetretene Infektionen unter der Behandlung mit Ciclosporin bei Neurodermitis bei 101 Patienten erfasst und mit einer gleich großen Zahl von Kontrollindividuen verglichen. Hierbei zeigte sich überraschend, dass die Inzidenz von Infektionserkrankungen in der Patientengruppe, die mit Ciclosporin A behandelt wurde, vom Trend her niedriger war. Das Eczema herpeticatum als häufigste Infektionserkrankung war unter Ciclosporin nicht erhöht [33].

Die Behandlung mit Ciclosporin A bei schwerer Neurodermitis ist relativ sicher. Allerdings müssen Nierenfunktion und Hypertonie sowie weitere Parameter leitliniengerecht regelmäßig kontrolliert werden. Gemäß der Originalfassung der S2k-Leitlinie Neurodermitis wird eine Induktionstherapie bei Neurodermitis empfohlen, wonach so lange mit einer wirksamen Dosis zwischen 2,5 – 5 mg /kg/KG täglich behandelt wird, bis eine weitgehende Besserung der Dermatose erreicht worden ist (stärkste Positivempfehlung [1]). Anschließend wird empfohlen, die Dosis schrittweise zu reduzieren. Nach Ansprechen kann eine Dosisreduktion auf die individuelle Erhaltungsdosis in zweiwöchigen Abständen (um 0,5-1,0mg/kgKG/Tag) empfohlen werden. Auch wenn eine Langzeittherapie grundsätzlich sicher ist, empfiehlt sich bei gutem Ansprechen der Hauterkrankung eine Intervalltherapie, um das Risiko von unerwünschten Langzeit-Arzneimittelwirkungen dieser immunsuppressiven Substanz zu minimieren. Ein abruptes Absetzen der Substanz ist ohne Gefahr von Reboundphänomenen möglich, aus praktischen Gründen wird jedoch in der S1 AWMF Leitlinie [21] eine schrittweise Reduktion empfohlen.

Zusammenfassende Beurteilung

RCT von Ciclosporin versus Plazebo zeigen einen deutlichen Therapieeffekt von Ciclosporin.

Die Dauer der Therapie richtet sich nach dem Behandlungserfolg und der Verträglichkeit. Hierbei kann eine Kurzzeit-Intervall-Therapie erfolgen, d.h. der Einsatz von Ciclosporin wird nach ausreichender Besserung schrittweise reduziert. Bei einer Langzeittherapie, welche insbesondere bei hoher Rezidivneigung indiziert sein kann, kann eine kontinuierliche Behandlung mit der individuell ermittelten niedrigsten wirksamen Dosis erfolgen.

Aufgrund des Spektrums unerwünschter Arzneimittelwirkungen ist es nicht sinnvoll, eine Langzeitbehandlung mit Ciclosporin bei Neurodermitis durchzuführen. Bei gutem Ansprechen wird eine Therapieunterbrechung nach 4-6 Monaten empfohlen. Spätestens nach einer Dauer von zwei Jahren sollte ein Auslassversuch unternommen werden [21].

Die Reduktion in der Dosis mit dem Ziel der besseren Langzeitverträglichkeit ist mit einer unsicheren Wirksamkeit verbunden und wird nicht empfohlen.

Ciclosporin in einer Mikroemulsion hat den Vorteil des schnelleren Wirkbeginns und der höheren initialen Effektivität, was bei Kurzzeitbehandlungen einen Vorteil darstellen kann.

Ciclosporin ist auch bei Kindern und Jugendlichen mit Neurodermitis wirksam. Da die Kurzzeit-Intervalltherapie, die mit geringeren kumulativen Dosen von Ciclosporin verbunden ist, bei vielen Patienten ausreicht, wird bei dieser (off label) Indikation ein individuelles Vorgehen vorgeschlagen.

Eine intermittierende Ciclosporinbehandlung über die Dauer von einem Jahr ist effektiver als eine intermittierende UVA/UVB-Behandlung mit zwei- bis dreimaliger Anwendung pro Woche.

Bei einer Langzeit-Therapie kommt der regelmäßigen Untersuchung der Nierenfunktionsparameter eine besondere Bedeutung zu. In der Langzeittherapie ist mit einem Anstieg des Serumkreatinins um > 30 % bei bis zu 50 % der Patienten zu rechnen, der in der Regel dosisabhängig und nach Absetzen reversibel ist. Die Behandlung mit Ciclosporin kann abrupt ohne die Gefahr eines Rebound-Phänomens beendet werden. Eine schrittweise Reduktion ("Ausschleichen") der Therapie kann aber unter Umständen das rasche Wiederauftreten eines Rezidivs verzögern.

Die Ergebnisse von Haeck et al. weisen auf einen grundsätzlich gleich starken Effekt von Mycophenolsäure und Ciclosporin A hin. Mycophenolsäure wirkt langsamer und länger, ist jedoch zur Behandlung der Neurodermitis (und auch zur Behandlung anderer Dermatosen) nicht zugelassen.
Aufgrund des Zulassungsstatus kann Ciclosporin A als First-line Therapie bei der Indikation Systemtherapie der Neurodermitis eingesetzt werden.
Die Nutzen/Nebenwirkungsratio ist für Ciclosporin (insbesondere aufgrund der bekannten Nephrotoxizität, der hypertensiven Nebenwirkungen, der Erhöhung von Infektionsrisiken und des erhöhten Karzinogeneserisikos bei Langzeittherapie) nach derzeitigem Kenntnisstand ungünstiger als für Dupilumab.
Bei der Behandlung einer Neurodermitis mit Ciclosporin ist die Bestimmung der Ciclosporin-Tal-Blutspiegel nicht notwendig und wird daher nicht empfohlen. Während der Behandlung mit Ciclosporin sollten Schutzimpfungen mit lebend attenuierten Impfstoffen vermieden werden (Fachinformation Ciclosporin dura Weichkapseln, Stand Juli 2019).

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/d 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 täglich 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 0,5-1,0mg/kgKG/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 Therpieoption erwogen werden (off-label <16 Jahre).

(starker Konsens)

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

(Konsens)

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

(starker Konsens)

3.13 – 3.16: Für die Therapie der Neurodermitis nicht zugelassene antiinflammatorische Medikamente

3.13 Azathioprin

Azathioprin wird in der Therapie der Neurodermitis im Erwachsenenalter in den angloamerikanischen Ländern seit vielen Jahren eingesetzt.

(Kontrollierte) klinische Studien zur Wirksamkeit

In einer randomisierten kontrollierten klinischen Studie mit einem Crossover-Design wurden 37 Patienten in der Altersgruppe 17 bis 73 Jahre untersucht [34]. Die Drop-out-Rate war mit 16 Patienten hoch, wobei 12 Patienten während der Behandlungsphase mit Azathioprin und vier während der Behandlung mit Plazebo aus der Studie ausschieden. Jeder Behandlungszeitraum betrug drei Monate, wobei Azathioprin in einer Dosierung von 2,5 mg/kg KG täglich eingesetzt wurde. Der Hautscore SASSAD fiel um 26 % während der Behandlung mit Azathioprin versus 3 % während der Behandlung mit Plazebo ($p < 0{,}01$). Juckreiz, Schlaflosigkeit und Müdigkeit verbesserten sich signifikant während der aktiven Behandlungszeit, nicht jedoch in der Behandlung mit Plazebo.

In einer weiteren doppelblinden, plazebokontrollierten Studie [35] wurden in Parallelgruppen im ambulanten Bereich 63 Patienten mit einer aktiven Neurodermitis untersucht. Azathioprin wurde hier bei 42 Patienten und Plazebo bei 21 Patienten, über den Zeitraum von zwölf Wochen angewendet. Nach einer Einleitungsphase wurde die Erhaltungsdosis von der Existenz eines Thiopurinmethyltransferase (TPMT) Polymorphismus abhängig gemacht, der als Schlüsselfaktor die Azathioprin induzierte Myelotoxizität anzeigen kann. Patienten mit einer normalen TPMT Aktivität erhielten als Erhaltungsdosis 2,5 mg/kg/KG Azathioprin, während Patienten mit einer reduzierten TPMT Aktivität (heterozygoter Phänotyp) eine Erhaltungsdosis von 1,0 mg /kg KG erhielten. Insgesamt zeigte sich in dieser Studie eine deutliche therapeutische Wirkung von Azathioprin in beiden Patientenuntergruppen (Abnahme der Krankheitsaktivität über 12 Wochen in der Behandlungsgruppe um 37% versus 20% in der Plazebogruppe). Keiner der Patienten entwickelte Symptome der Myelotoxizität.

In einer retrospektiven Studie konnte von insgesamt 48 Kindern und Jugendlichen (6-16 Jahre) mit schwerer Neurodermitis bei 28 eine sehr gute Verbesserung und bei 13 eine gute Verbesserung nach drei Monaten Behandlung beobachtet werden, während bei 7 Kindern und Jugendlichen ein geringes bzw. kein Therapieansprechen verzeichnet wurde. Bei keinem der Patienten wurde während der Therapie eine Neutropenie beobachtet. Bei allen Patienten war vor Behandlungsbeginn die TPMT Aktivität bestimmt worden. Die initiale Therapiedosis lag bei 2mg/kg KG täglich, bei 14 Patienten wurde die Dosis aufgrund eines unzureichenden Therapieansprechens im Verlauf auf 3mg/kg/KG täglich erhöht. Die mittlere Dauer bis zum Eintreten eines Therapieeffekts lag bei vier Wochen [36].

In einem systematischen Übersichtsartikel aus dem Jahr 2011 [37] wurden 43 Publikationen erfasst, die den Effekt von Azathioprin bei Neurodermitis untersuchten. Die Autoren kommen zum Schluss, dass es einen hohen Evidenzgrad für die Aussage gibt, dass Azathioprin einen moderaten therapeutischen Effekt bei schwerer Neurodermitis hat. Zur Vorhersage der Myelotoxizität durch Azathioprin wird die Bestimmung der Thiopurinmethyltransferase (TPMT)-Aktivität empfohlen.

In einem Fallbericht weisen die Autoren auf eine lebensgefährliche Ausprägung einer Myelotoxizität in Folge einer Behandlung mit Azathioprin bei Neurodermitis bei normaler TPMT-Aktivität hin [38].

Hon et al. werteten retrospektiv 17 Fälle aus, in denen Azathioprin (mittlere Dosis 1.2 – 3.5 mg/kg täglich) bei Kindern und jungen Erwachsenen (9.3 Jahre – 22.1 Jahre) mit therapierefraktärer Neurodermitis eingesetzt worden war [39]. Eine signifikante Verbesserung des Hauzustandes war sowohl nach drei als auch nach sechs Monaten zu beobachten. Bei einer Patientin zeigte Azathioprin keinen ausreichenden Therapieerfolg, so dass dieses nach vier Monaten abgesetzt wurde. In dieser Studie zeigten Patientinnen nach sechs Monaten Therapie eine bessere Wirksamkeit.
In einer aktuelleren Untersuchung wurden zwölf Kinder mit schwerer Neurodermitis mit Azathioprin behandelt und prospektiv verfolgt [40]. Die Kinder und Jugendlichen waren 2 bis 18 Jahre alt und hatten eine moderate bis schwere Neurodermitis mit einem SCORAD-Index > 25. Patienten mit einer normalen Thiopurinmethyltransferase (TPMT)-Aktivität wurden mit einer Dosis von 2,5 mg/kg Körpergewicht pro Tag behandelt. Die Therapie führte zur deutlichen klinischen Verbesserung bei elf der zwölf Patienten.

Azathioprin versus Mycophenolatmofetil

In einer retrospektiven Auswertung von 28 pädiatrischen Patienten mit Neurodermitis aus North Carolina, USA, mit strukturiertem telefonischem Interview nach Behandlung wurden Behandlungseffekte und unerwünschte Arzneimittelwirkungen der Wirkstoffe Azathioprin und Mycophenolatmofetil miteinander verglichen. Insgesamt wurden 28 Patienten mit Azathioprin und 12 Patienten mit Mycophenolatmofetil behandelt, wobei es in beiden Fällen in über 60% zu einer deutlichen Verbesserung des Hautzustandes kam. Auch war der Anteil von kutanen Infektionen in beiden Behandlungsgruppen gleich groß, während Laborabnormalitäten in der mit Azathioprin behandelten Gruppe häufiger beobachtet wurden [41].

Azathioprin versus Methotrexat und Ciclosporin

Zur Abschätzung der Wirksamkeit und Verträglichkeit liegen vergleichende Daten aus den Niederlanden zum „drug survival“ bei Patienten mit Neurodermitis für Methotrexat, Azathioprin und Ciclosporin vor. Azathioprin (nicht zugelassen) und Ciclosporin (zugelassen) haben ein schlechteres „drug survival“ als Methotrexat (nicht zugelassen) [25, 26].

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Sicherheitsprofil

Berth-Jones et al. folgerten, dass Azathioprin eine wirksame und nützliche Substanz zur Behandlung der schweren Neurodermitis bei einer allerdings recht hohen Rate unerwünschter Arzneimittelwirkungen ist [34]. Insbesondere müssen Leukozyten und Leberenzyme während der Behandlung kontrolliert werden. Aus der Liste der unerwünschten Arzneimittelwirkungen ließ sich entnehmen, dass bei der hohen Dosierung insbesondere gastrointestinale Probleme bei 14 Patienten auftraten; eine Leukopenie trat bei zwei Patienten auf und veränderte Leberenzyme bei acht Patienten.

Zusammenfassende Beurteilung

Azathioprin ist zur Behandlung der schweren Neurodermitis geeignet.

Therapieempfehlung

Azathioprin kann (off label) 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 täglich 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) als gleichwertig gegenüber Ciclosporin A (in-label).

3.14 Mycophenolat Mofetil (MMF)

MMF ist als Immunsuppressivum zur Behandlung einer Nephritis bei systemischen Lupus erythematodes und in der Transplantationsmedizin zugelassen.

Kontrollierte klinische Studien zur Wirksamkeit

Es liegen keine randomisierten, kontrollierten, klinischen Studien zum Einsatz von Mycophenolat Mofetil bei Neurodermitis vor.
Es wurde eine Reihe von positiven Fallberichten, bzw. positiven klinischen Studien mit offenem Design publiziert:

- Benez et al. [42]: MMF-Dosis 2g/Tag Monat 1-5, 1g/Tag Monat 6-16 bzw. 2g/Tag für 12 Monate,
- Grundmann-Kollmann et al. [43]: MMF-Dosis 2g/Tag für 2 bzw. 4 Wochen,
- Grundmann-Kollmann et al. [44]: MMF-Dosis 2x1g/Tag Woche 1-4, 2x500mg/Tag Woche 5-8,
- Hansen et al. [45]: MMF-Dosis 2x1g/Tag für 12 Wochen,
- Neuber et al. [46]: MMF-Dosis 1g/Tag Woche 1, 2g/Tag Woche 2-12.

Während Mycofenolatmofetil in einer ganzen Reihe von offenen Beobachtungen als effizient für die Neurodermitis im Erwachsenalter beschrieben worden ist, wurden in einer retrospektiven Analyse aus New York 14 Kinder, die mit Mycofenolatmofetil behandelt worden waren, charakterisiert [47]. Acht dieser Kinder zeigten während der Behandlungszeit eine komplette bzw. mehr als 95%ige Abheilung ekzematöser Hautveränderungen, fünf weitere verbesserten sich deutlich. Die maximalen Effekte traten langsam (im Mittel nach neun Wochen) ein. Bei insgesamt niedrigen Dosierungen (zwischen 30 bis 50 mg pro kg Körpergewicht) traten bei diesen Patienten keine ernsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen auf.
In einer im Jahr 2009 publizierten Fallserie bekamen Erwachsene (n=10) mit schwerer Neurodermitis 720 mg Mycofenolsäure, eine Weiterentwicklung des Mycofenolat Mofetils, das erst im Magen zur aktiven Mycofenolsäure hydrolisiert werden muss, zweimal täglich über die Dauer von sechs Monaten verordnet. Alle Patienten hatten bereits andere orale Immunsuppressiva bekommen, die aufgrund von unerwünschten Arzneimittelwirkungen oder Nichtwirksamkeit abgesetzt worden waren. Die Substanz erwies sich als wirksam im Hinblick auf die Reduktion des Ekzemscores und der Besserung von *In-vitro*-Parametern, die eine allergische Entzündung anzeigen. Allerdings ergab sich während der sechsmonatigen Behandlungszeit keine Reduktion im Verbrauch topischer Glukokortikostoide. Kein

Patient brach die klinische Studie ab und es kam zu keinen relevanten unerwünschten Arzneimittelwirkungen [48].
In einer Untersucher-verblindeten, randomisierten kontrollierten Studie wurde Mycophenolatmofetil („enteric-coated mycophenolate sodium“, EC-MPS) bei fünfzig erwachsenen Patienten mit schwerer Neurodermitis mit Ciclosporin A verglichen [49]. Nach einer 6-wöchigen Initialbehandlungphase mit Ciclosporin A (5mg/kg) erhielten die Patienten entweder Ciclosporin A (3mg/kg) oder EC-MPS (1440mg) über eine Erhaltungsphase von 30 Wochen. Es folgte dann eine 12-wöchige Nachbbeobachtungsphase. Beide Substanzen waren in der Erhaltungsphase gleich effektiv, wobei eine klinische Verbesserung unter EC-MPS vergleichsweise später eintrat. Nach Beendigung der Behandlung hielt der Therapieeffekt von EC-MPS länger an [49].

Weitere Studiendaten

Mycophenolsäurespiegel im Blut variieren deutlich. Niedrige Blutspiegel und eine erhöhte Enzymaktivität korrelieren mit dem Vorhandensein von UGT1A9-Polymorphismen. In einer retrospektiven Studie aus Utrecht wurden 65 erwachsene Patienten mit Neurodermitis, die mit Mycophenolsäure behandelt worden waren, als „Responder“ oder „Nonresponder“ in Bezug auf die Therapie mit Mycophenolsäure klassifiziert [50]. UGT1A9-Polymorphismen wurden mittels PCR bestimmt. Bei „Nonrespondern“ wurde ein signifikant höherer Anteil von Patienten mit UGT1A9-Polymorphismen identifiziert. Umgekehrt waren 86 % aller Patienten mit einem UGT1A9-Polymorphismus Nonresponder. In einer binären logistischen Regressionsanalyse wurden Odds-Ratios von 8,65 (95 % KI 0,93 – 80,17) für das Risiko „Nonresponder auf Mycophenolsäure“ errechnet.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Sicherheitsprofil

Sowohl für Mycophenolsäure als auch für Mycophenolat-Mofetil wurde in „Rote-Hand-Briefen“ darauf hingewiesen, dass die Substanzen beim Menschen stark teratogen wirken und bei Exposition in der Schwangerschaft Fehlgeburten und kongenitale Missbildungen erhöht. Die Substanz ist bei Frauen im gebärfähigen Alter kontraindiziert, die keine hochwirksame Verhütungsmethode verwenden. Sie soll bei Frauen im gebärfähigen Alter ohne Vorlage eines Schwangerschafts-Testergebnisses nicht begonnen werden, um eine unbeabsichtigte Anwendung während der Schwangerschaft auszuschließen und sie soll von stillenden Müttern nicht angewendet werden. Eine zuverlässige Kontrazeption soll nicht nur während der Behandlung, sondern auch für sechs Wochen nach Beendigung der Behandlung angewendet werden. Sexuell aktiven Männern wird als Vorsichtsmaßnahme empfohlen, während der Behandlung und für mindestens 90 Tage nach Beendigung der Behandlung Kondome zu benutzen. Es wird für Partnerinnen von männlichen Patienten, die mit der Substanz behandelt werden, empfohlen, während der Behandlung und noch insgesamt 90 Tage nach der letzten Dosis eine hochwirksame Verhütungsmethode anzuwenden.

Bei MMF-Einnahme stehen Beschwerden im Magen- und Darmbereich, d.h. Übelkeit oder Durchfälle, im Vordergrund. Außerdem kann die Zahl der Leukozyten sowie der Thrombozyten absinken. Gerade die unerwünschten Arzneimittelwirkungen im Magen- und Darmbereich treten aber vor allem bei Behandlungsbeginn auf und sistieren in vielen Fällen im Verlauf.

Zusammenfassende Beurteilung

Positive klinische Fallberichte bzw. positive klinische Studien mit offenem Design sprechen für eine mögliche Wirksamkeit von MMF bei Neurodermitis.
Ähnlich wie Methotrexat stellt auch Mycofenolatmofetil eine Therapiealternative im Off-Label-Bereich bei der schweren Neurodermitis dar.

Therapieempfehlung

Im Einzelfall, kann Mycophenolat Mofetil (off label) zur Therapie der chronischen, schweren Neurodermitis, insbesondere zur Erhaltungstherapie, erwogen werden.

(Konsens)

MMF 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)

3.15 Methotrexat (MTX)

Das Immunsuppressivum wird häufig zur Behandlung der Psoriasis eingesetzt, zur Therapie der Neurodermitis ist es nicht etabliert.

(Kontrollierte) klinische Studien zur Wirksamkeit

Methotrexat bei Erwachsenen

Weatherhead et al. untersuchten in einer offenen Studie 12 erwachsene Patienten über eine Periode von 24 Wochen mit ansteigender Dosierung von MTX, beginnend mit 10 mg pro Woche und wöchentlicher Steigerung von 2,5 mg bis zur klinischen Wirksamkeit [51]. Nach 24 Wochen kam es zu einer 52%igen Besserung der Hautscores (SASSAD). Die mediane Dosis betrug 15 mg MTX/Woche. 9 Patienten hatten eine bleibende Besserung auch noch 12 Wochen nach Beendigung der Therapie.
In einer offenen Studie im Jahr 2008 wurde erstmals die Effizienz von Methotrexat an einer Fallserie publiziert. In einer Folgeuntersuchung aus Israel wurden neun Patienten mit Manifestation der Neurodermitis oder „idiopathischem Ekzem“ mit Methotrexat 10-20 mg oral einmal wöchentlich behandelt [52]. Bereits nach drei bis sieben Tagen wurde bei allen Patienten eine Besserung des Hautzustandes beobachtet. Sechs der neun Patienten hatten eine komplette Remission nach drei Monaten Behandlungszeit, die anderen drei Patienten zeigten eine deutliche Verbesserung.
In einer retrospektiven Analyse wurden Daten von 20 erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Neurodermitis, welche kein Therapieansprechen auf topische Glukokortikosteroide, Antihistaminika and „second-line Behandlungen“ gezeigt hatten, mit Methotrexat 10-25mg oral oder intramuskulär (mit Folsäure 5mg 1x Woche) wöchentlich über 8-12 Wochen behandelt [53]. Nach zwei Wochen bis drei Monaten zeigte sich bei 16 von 20 Patienten eine Besserung des Hautzustandes (SCORAD) und der Lebensqualität (DLQI), wobei drei von fünf Patienten, die erhöhte Leberenzyme unter der Therapie zeigten, diese beenden mussten. Ein Patient entwickelte außerdem eine periphere Neuropathie, die sich nach Absetzen der Therapie zurückbildete.

Methotrexat bei Kindern

In einer retrospektiven Analyse wurden 47 Verläufe von MTX-Behandlungen bei irischen Kindern mit Neurodermitis untersucht [54]. Nach einer Testdosis von einmalig 5 mg wurden die Kinder hier mit 0,3–0,5 mg/kg einmal pro Woche behandelt. Nur Kinder, die mindestens drei Monate mit MTX behandelt wurden, wurden wegen des langsamen Wirkungsbeginns in die Auswertung aufgenommen. Der globale Hautscore IGA sank unter Behandlung mit MTX von 4,25 auf 2,8 Punkte nach 3- bis 5-monatiger Behandlungsdauer und weiterhin auf 1,9 Punkte bei Patienten, die länger als 10 Monate behandelt wurden. Auch Indikatoren der Lebensqualität verbesserten sich deutlich zusammen mit dem Hautscore. Die Behandlung wurde gut vertragen, so dass die Autoren schlussfolgern, dass MTX eine effektive und sichere Behandlungsmethode bei schwer betroffenen Kindern mit AD darstellt.

Methotrexat versus Azathioprin

42 erwachsene Patienten mit schwerer Neurodermitis wurden randomisiert und über 12 Wochen entweder mit Methotrexat (10-22,5 mg/Woche) oder mit Azathioprin (1,5-2,5 mg/kg/Tag) behandelt

und dann über weitere 12 Wochen nachbeobachtet. Die Untersucher waren bei Erstellung des Hautscores verblindet. Die klinischen Effekte waren vergleichbar: Nach 12 Wochen hatte sich der Hautscore unter Methotrexat um durchschnittlich 42% und unter Azathioprin um 39% gebessert. Die Rate unerwünschter Arzneimittelwirkungen unterschied sich ebenfalls nicht [55].
Zur Abschätzung der Wirksamkeit und Verträglichkeit liegen vergleichende Daten aus den Niederlanden zum „drug survival“ bei Patienten mit Neurodermitis für Methotrexat, Azathioprin und Ciclosporin vor. Methotrexat (nicht zugelassen) hat ein besseres „drug survival“ als Ciclosporin (zugelassen) oder Azathioprin (nicht zugelassen) [25, 26].

Zusammenfassende Beurteilung

Eine offene klinische Studie spricht für eine mögliche Wirksamkeit von MTX bei Neurodermitis.
Bezüglich der Kontraindikationen (insbesondere Schwangerschaft; Kinderwunsch (auch bei Männern), Nieren- und Leberschädigungen etc.) wird auf die aktuelle Fachinformation verwiesen.

Therapieempfehlung

Der Einsatz von Methotrext (off-label) kann zur langfristigen Therapie der chronischen, schweren Neurodermitis erwogen werden.

(starker Konsens)

3.16 Alitretinoin

Alitretinoin ist zur Behandlung von chronischen Handekzemen zugelassen und wirkt bei hyperkeratotischen Formen besonders gut. In einer Fallserie wurden sechs erwachsene Patienten mit Neurodermitis mit 30 mg Alitretinoin über 12 Wochen zusätzlich zur topischen Therapie mit Prednicarbat, Mometason oder Tacrolimus behandelt, die alleine zuvor nicht ausreichend gewirkt hatte [56]. Die Behandlung führte sowohl zur deutlichen Besserung der palmaren als auch der extrapalmaren Läsionen bei den Patienten. Die Hautscores verbesserten sich insgesamt um >50%, keiner der Patienten klagte über Hauttrockenheit. Drei der sechs Patienten entwickelten Kopfschmerzen. Alitretinoin war in dieser offenen Fallserie von sechs Patienten mit Neurodermitis gut verträglich. Der Einsatz bei atopischem Handekzem ist aufgrund der zuvor durchgeführten kontrollierten Studien, aber auch aufgrund dieser Beobachtung möglich. Kontrollierte Studien sind allerdings notwendig, um einen Plazeboeffekt hinsichtlich der Besserung des extrapalmaren Hautzustands sicher auszuschließen.

Empfehlung

Die Therapie (off label) des Handekzems im Rahmen der zugelassenen Indikation kann auch dann erwogen werden, wenn gleichzeitig eine Neurodermitis vorliegt.

(starker Konsens)

Bei Vorliegen eines atopischen Handekzems kann Alitretinoin als Systemtherapie erwogen werden.

(starker Konsens)

3.17 Verfügbare Biologika ohne Zulassung zur Therapie bei Neurodermitis

Monoklonale anti-IgE Antikörper

Anti-IgE (Omalizumab) ist zur Behandlung des allergischen Asthma bronchiale und bei schwerer Urtikaria zugelassen.

Kontrollierte klinische Studien zur Wirksamkeit

Krathen et al. (2005) therapierten drei Patienten über den Zeitraum von vier Monaten mit Omalizumab. In dieser Fallserie wurde kein Effekt auf die Neurodermitis beobachtet [57].
Vigo et al. (2006) beobachteten in einer Fallserie von fünf Patienten zum Teil deutliche klinische Effekte auf die Neurodermitis [58].
Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist es unklar, ob der therapeutische Effekt in der letztgenannten Fallserie mit dem insgesamt etwas niedrigerem Gesamt-IgE in Verbindung steht. In beiden Studien lag die Dosis von Omalizumab deutlich unterhalb der empfohlenen Dosis beim allergischen Asthma bronchiale. Das Gesamt-IgE lag bei den untersuchten Patienten mit Neurodermitis so hoch, dass eine Dosis-adaptierte Verwendung von Omalizumab nicht möglich war.
Belloni et al. publizierten für den anti-IgE-Antikörper Omalizumab eine weitere Fallserie von elf Patienten [59]. Etwa die Hälfte besserte sich zum Teil sehr deutlich unter der (im Bezug auf die Dosisempfehlung beim allergischen Asthma bronchiale unterdosierten) Therapie mit dem Antikörper. Prädiktive Parameter für das mögliche Ansprechen von Patienten mit Neurodermitis auf Omalizumab konnten nicht herausgearbeitet werden.
In einer aus Wien publizierten kontrollierten Studie wurde Omalizumab oder Plazebo über 16 Wochen bei 20 Patienten mit extrinsischer Form einer Neurodermitis eingesetzt [60]. Immunologische Parameter zeigten, dass Omalizumab Effekte auf IgE-Rezeptoren in Blut und Haut hat. Klinisch führte die Applikation des Antikörpers dagegen nicht zur Besserung des Ekzem-Scores, sondern nur zu vereinzelten Verbesserungen von Atopie-Patchtest-Reaktionen. Die Autoren schlussfolgern vorsichtig, dass therapeutische Effekte eventuell bei verzögert einsetzenden Reaktionen möglich sind.
In einer Fallserie wurden vier Patienten mit Omalizumab in Kombination mit intravenösen Immunglobulinen (IVIG) behandelt. Es wurden 300mg Omalizumab s.c zusammen mit 10g IVIG i.v. appliziert. Bereits nach sechs Wochen hatte sich der Hautzustand bei drei der vier Patienten um mehr als 50 % verbessert [61].

Zusammenfassende Beurteilung

Die Wirksamkeit von Omalizumab auf die Neurodermitis ist nicht gesichert; positive Effekte wurden kasuistisch berichtet.

Therapieempfehlung

Die Therapie der Neurodermitis mit Omalizumab wird nicht empfohlen.

(starker Konsens)

Ustekinumab

Ustekinumab ist für die Therapie der Psoriasis, Psoriasisarthritis und chronisch entzündliche Darmerkrankungen zugelassen. „Ustekinumab wird zur Induktionstherapie bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris empfohlen, wenn andere Therapieformen keinen ausreichenden Therapieerfolg gezeigt haben, unverträglich oder kontraindiziert sind," [62].

Eyerich et al. untersuchten drei Patienten, bei denen die beiden Hautkrankheiten Neurodermitis und Psoriasis gleichermaßen diagnostiziert worden waren [63]. Die Behandlung von psoriasiformen Hautveränderungen mit einem TNF-alpha-Hemmer führte zur Abheilung der psoriasiformen Läsionen mit gleichzeitiger Exazerbation von ekzematösen Hautveränderungen. Der anti-IL-12/IL-23 Antikörper Ustekinumab führte dagegen zur Besserung sowohl von psoriasiformen als auch von ekzematösen Hautveränderungen.
Aus einer Fallserie wurden außerdem Daten aus Irland mit 10 Patienten mit schwerer Neurodermitis publiziert, von denen vier Patienten komplett oder nahezu komplett unter Therapie abheilten [64].

In einer größeren Placebo-kontrollierten japanischen Studie wurden insgesamt 79 erwachsene Patienten mit Neurodermitis in drei Gruppen randomisiert (Ustekinumab 45 mg, 90 mg oder Placebo) [65]. Die Veränderungen im Hautscore EASI nach 12 Wochen stellten das primäre Studienziel dar. In den drei Behandlungsarmen kam es im Mittel zur Reduktion des Hautscores zwischen 37,5 % und 39,8 % ohne signifikante Unterschiede zwischen Behandlungs- und Placebogruppe. Auch andere Studienparameter wie Juckreizreduktion, Veränderung der Lebensqualität und Veränderungen eines globalen Untersuchungscores unterschieden sich nach 12 Wochen nicht signifikant.

In einer US-amerikanischen Phase-II-Studie wurden 33 Patienten mit moderater bis schwerer Neurodermitis entweder mit Ustekinumab oder mit Placebo behandelt [66]. Nach 16 Wochen fand ein Tausch („Crossover“) der Behandlungsmodalitäten statt, die letzte Behandlung erfolgte nach 20 Wochen. Eine topische Therapie mit Glukokortikosteroiden war erlaubt. Der Anteil von Patienten in der Behandlungsgruppe, die eine Verringerung des SCORAD um 50 % nach 12, 16 und 20 Wochen erreichten, war im Vergleich zu Placebo in dieser Studie höher. Allerdings war die Differenz zwischen den Gruppen nicht statistisch signifikant. Die begleitend bestimmten Profile der Entzündungsmuster wiesen auf einen deutlichen therapeutischen Effekt der Behandlung mit Ustekinumab auf Th17-, aber auch auf Th2-Zytokine hin. Es wurden keine klinisch relevanten Nebenwirkungen dokumentiert.

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)

Weitere Biologika

Aufgrund von positiven Fallberichten bestehen limitierte Erfahrungen für den Einsatz von Ustekinumab, Rituximab und Tocilizumab bei Neurodermitis.

Rituximab

In einer Pilotstudie mit sechs Patienten führten zwei intravenöse Applikationen mit Rituximab im Abstand von zwei Wochen zu einer deutlichen Verbesserung der Neurodermitis [67]. Allerdings war der Hautscore vor Beginn der Therapie mit 30 (von 107) SCORAD-Punkten bei den Patienten im Mittel nicht sehr hoch, so dass abzuwarten bleibt, ob die Behandlung auch bei schwerer Neurodermitis effektiv ist. Auch stellten die geringe Patientenzahl und fehlende Placebokontrollen Einschränkungen der Aussagekraft dieser Studie dar. In einer Kasuistik aus dem Jahr 2010 wurde eine schwer betroffene Patientin mit Neurodermitis mit diesem Antikörper erfolgreich behandelt [68]: Bereits nach der ersten Infusionen reduzierte sich der Befall der Körperoberfläche von 80% auf 5% und sie erlebte keine erneuten Schübe ihrer Erkrankung. Allerdings wurde vor der zweiten geplanten Infusionen, das heißt 14 Tage nach der ersten Infusion, eine Schwangerschaft festgestellt. 36 Wochen nach einer unkomplizierten Schwangerschaft wurden Zwillinge via Sectio geboren. Die beiden Jungen waren zum Zeitpunkt der Publikation acht Monate alt und wiesen keine Erkrankungen auf.

Tocilizumab

Der anti-IL-6-Rezeptor-Antagonist Tocilizumab ist in Kombination mit Methotrexat für die Behandlung erwachsener Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis als Third-Line-Therapie zugelassen.

Tocilizumab wurde in einer Dosierung von 8 mg/kg KG einmal pro Monat erfolgreich bei drei Patienten mit schwerer, therapierefraktärer Neurodermitis eingesetzt [69]. Der Hautscore verbesserte sich bei zwei Patienten um mehr als 80% und einem Patienten um 51% innerhalb von drei bis sechs Monaten. Allerdings entwickelten zwei der drei Patienten eine bakterielle Superinfektion.

Empfehlung

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

(starker Konsens)

Apremilast

Ein topischer Phosphodiesterase (PDE)4-Inhibitor steht in den USA, nicht jedoch in Europa zur Therapie der Neurodermitis zur Verfügung. Daher werden hier Daten zur systemischen Anwendung des PDE4-Inhibitors (mit Zulassung zur Behandlung bei Psoriasis und einer Psorasisarthritis) bei Neurodermitis zusammengefasst.

Aus einer Fallserie wurden Daten von vier Patienten, die bei chronischer schwerer Neurodermitis mit dem für die Psoriasis zugelassenen PDE-4 Inhibitor Apremilast systemisch behandelt wurden, sowie ein fünfter atopischer Patient mit schwerem mit Hand- und Fußekzem veröffentlicht [49]. Die Patienten mit AD hatten zuvor bereits andere Systemtherapeutika verabreicht bekommen. Apremilast wurde gemäß der Empfehlung bei Psoriasis dosiert, innerhalb der ersten 2 bis 4 Wochen berichteten alle Patienten über eine deutliche Verbesserung von Rötung, Schuppung und Trockenheit im Bereich der Hautläsionen. Auch der assoziierte Pruritus verbesserte sich, die vom Behandler bestimmten Hautscores reduzierten sich um circa 75 %. Der fünfte Patient mit Hand- und Fußekzem zeigte den größten Heilungserfolg (d. h. Abheilung der Hautläsionen um circa 90 %).

Zum Einsatz im Kindesalter wurde eine Kasuistik eines 8-jährigen Jungen veröffentlicht. Hier lag der Gesamt-IgE-Wert bei 11.769 U/ml, der relative Anteil der Eosinophilen betrug 8 %. Es waren Vortherapien mit topischen Glukokortikosteroiden, topischen Calcineurininhibitoren, systemischen Glukokortikosteroiden und Mycophenolat-Mofetil durchgeführt worden, ohne dass es zu einer befriedigenden Besserung der Hauterkrankung gekommen war. Auch eine Therapie mit Omalizumab, das wegen eines gleichzeitig bestehenden schweren Asthmas bronchiale eingesetzt wurde, hatte nicht zur weiteren Verbesserung der Hauterkrankung geführt. Apremilast wurde in einer Dosierung von 30 mg / Tag eingesetzt. Die Substanz führte zu einer raschen und deutlichen Besserung des Juckreizes innerhalb von zwei Wochen und einer Verbesserung der entzündlichen Hautveränderungen am Stamm.

In einer weiteren Studie wurde der Einsatz von Apremilast im Verleich zu Placebo bei Neurodermitis prospektiv getestet (https://clinicialtrials.gov), die Daten wurden bislang nicht publiziert.

Empfehlung

Die Therapie der Neurodermitis mit Apremilast wird nicht empfohlen.

(starker Konsens)

Stufe 4: Persistierende, schwer ausgeprägte Ekzeme oder Ekzeme, die mit topischen Maßnahmen alleine nicht ausreichend behandelbar sind	Erforderliche Maßnahmen der vorherigen Stufen + Systemische immunmodulierende Therapie (mit Dupilumab oder Ciclosporin oder ggf. off label Therapeutika)*

Stufe 3: Moderate Ekzeme	Erforderliche Maßnahmen der vorherigen Stufen + höher potente topische Glukokortikosteroide und/oder topische Calcineurininhibitoren*** * ***

Stufe 2: Leichte Ekzeme	Erforderliche Maßnahmen der vorherigen Stufen + Niedriger potente topische Glukokortikosteroide und/oder topische Calcineurininhibitoren*** * ***

Stufe 1: Trockene Haut	Topische Basistherapie Vermeidung oder Reduktion von Triggerfaktoren

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.

Literaturliste S2k-Leitlinie Neurodermitis, Aktualisierung Systemtherapie 2020

1 Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T, Diepgen T, Folster-Holst R, Gieler U, Kahle J, Kapp A, Nast A, Nemat K, Ott H, Przybilla B, Roecken M, Schlaeger M, Schmid-Grendelmeier P, Schmitt J, Schwennesen T, Staab D, Worm M. S2k guideline on diagnosis and treatment of atopic dermatitis--short version. J Dtsch Dermatol Ges. 2016; 14: 92-106.

2 Werfel T, Aberer W, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T, Diepgen T, Fölster-Hölst R, Gieler U, Heratizadeh A, Kahle J, Kapp A, Nast A, Nemat K, Ott A, Przybilla B, Roecken M, Schlaeger M, Schmid-Grendelmeier P, Schmitt J, Schwennesen T, Staab D, Worm M. S2k Leitlinie Neurodermitis. AWMF online: AWMF Leitlinienregister Nr. 013/027. 2015.

3 Augustin M, Werfel T, von Kiedrowski R. Checkliste: Indikationsstellung zur Systemtherapie der Neurodermitis bei Erwachsenen. https://www.teledermatologikum.de/wp-content/uploads/AtopiTool-Checkliste-AM-Therapie-Neurodermitis.pdf, 2018.

4 Fachinformation Dupixent® 300mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Oktober 2019.

5 Fachinformation Dupixent® 200mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Oktober 2019.

6 Thaci D, Simpson EL, Beck LA, Bieber T, Blauvelt A, Papp K, Soong W, Worm M, Szepietowski JC, Sofen H, Kawashima M, Wu R, Weinstein SP, Graham NM, Pirozzi G, Teper A, Sutherland ER, Mastey V, Stahl N, Yancopoulos GD, Ardeleanu M. Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. Lancet (London, England). 2016; 387: 40-52.

7 Simpson EL, Gadkari A, Worm M, Soong W, Blauvelt A, Eckert L, Wu R, Ardeleanu M, Graham NM, Pirozzi G, Sutherland ER, Mastey V. Dupilumab therapy provides clinically meaningful improvement in patient-reported outcomes (PROs): A phase IIb, randomized, placebo-controlled, clinical trial in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis (AD). Journal of the American Academy of Dermatology. 2016; 75: 506-15.

8 Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, Silverberg JI, Deleuran M, Kataoka Y, Lacour JP, Kingo K, Worm M, Poulin Y, Wollenberg A, Soo Y, Graham NM, Pirozzi G, Akinlade B, Staudinger H, Mastey V, Eckert L, Gadkari A, Stahl N, Yancopoulos GD, Ardeleanu M. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. The New England journal of medicine. 2016.

9 Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, Simpson EL, Papp KA, Hong HC, Rubel D, Foley P, Prens E, Griffiths CEM, Etoh T, Pinto PH, Pujol RM, Szepietowski JC, Ettler K, Kemeny L, Zhu X, Akinlade B, Hultsch T, Mastey V, Gadkari A, Eckert L, Amin N, Graham NMH, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD, Shumel B. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2017; 389: 2287-303.

10 Tsianakas A, Luger TA, Radin A. Dupilumab treatment improves quality of life in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from a randomized, placebo-controlled clinical trial. Br J Dermatol. 2018; 178: 406-14.

11 de Bruin-Weller M, Thaci D, Smith CH, Reich K, Cork MJ, Radin A, Zhang Q, Akinlade B, Gadkari A, Eckert L, Hultsch T, Chen Z, Pirozzi G, Graham NMH, Shumel B. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFE). Br J Dermatol. 2018; 178: 1083-101.

12 Wohlrab J, Werfel T, Wollenberg A. Pathomechanism of dupilumab-associated inflammatory eye symptoms. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019.

13 Wohlrab J, Wollenberg A, Reimann H, Pleyer U, Werfel T. [Interdisciplinary recommendations for action in dupilumab-related inflammatory eye diseases]. Hautarzt. 2019; 70: 64-67.

14 McGhee CN, Watson DG, Midgley JM, Noble MJ, Dutton GN, Fern AI. Penetration of synthetic corticosteroids into human aqueous humour. Eye (Lond). 1990; 4 (Pt 3): 526-30.

15 Wollenberg A, Ariens L, Thurau S, van Luijk C, Seegraber M, de Bruin-Weller M. Conjunctivitis occurring in atopic dermatitis patients treated with dupilumab-clinical characteristics and treatment. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018; 6: 1778-80 e1.
16 Fleming P, Drucker AM. Risk of infection in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab: A meta-analysis of randomized controlled trials. J Am Acad Dermatol. 2018; 78: 62-69 e1.
17 Fachinformation: Dupixent® 300 mg

Injektionslösung in einer Fertigspritze. Sanofi, 2019.
18 Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, Boguniewicz M, Sher L, Gooderham MJ, Beck LA, Guttman-Yassky E, Pariser D, Blauvelt A, Weisman J, Lockshin B, Hultsch T, Zhang Q, Kamal MA, Davis JD, Akinlade B, Staudinger H, Hamilton JD, Graham NMH, Pirozzi G, Gadkari A, Eckert L, Stahl N, Yancopoulos GD, Ruddy M, Bansal A. Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents With Uncontrolled Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatol. 2019.
19 Cork MJ, Thaci D, Eichenfield LF, Arkwright PD, Hultsch T, Davis JD, Zhang Y, Zhu X, Chen Z, Li M, Ardeleanu M, Teper A, Akinlade B, Gadkari A, Eckert L, Kamal MA, Ruddy M, Graham NMH, Pirozzi G, Stahl N, DiCioccio AT, Bansal A. Dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate-to-severe atopic dermatitis: results from a phase IIa open-label trial and subsequent phase III open-label extension. Br J Dermatol. 2020; 182: 85-96.
20 Blauvelt A, Simpson EL, Tyring SK, Purcell LA, Shumel B, Petro CD, Akinlade B, Gadkari A, Eckert L, Graham NMH, Pirozzi G, Evans R. Dupilumab does not affect correlates of vaccine-induced immunity: A randomized, placebo-controlled trial in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol. 2019; 80: 158-67 e1.
21 Mrowietz U, Klein CE, Reich K, Rosenbach T, Ruzicka T, Sebastian M, Werfel T. Cyclosporine therapy in dermatology. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG. 2009; 7: 474-9.
22 Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. Health technology assessment (Winchester, England). 2000; 4: 1-191.
23 Haeck IM, Knol MJ, ten Berge O, van Velsen SGA, de Bruin-Weller MS, Bruijnzeel-Koomen C. Enteric-coated mycophenolate sodium versus cyclosporin A as long-term treatment in adult patients with severe atopic dermatitis: A randomized controlled trial. Journal of the American Academy of Dermatology. 2011; 64: 1074-84.
24 El-Khalawany MA, Hassan H, Shaaban D, Ghonaim N, Eassa B. Methotrexate versus cyclosporine in the treatment of severe atopic dermatitis in children: a multicenter experience from Egypt. European Journal of Pediatrics. 2013; 172: 351-56.
25 Gerbens LAA, Hamann SAS, Brouwer MWD, Roekevisch E, Leeflang MMG, Spuls PI. Methotrexate and azathioprine for severe atopic dermatitis: a 5-year follow-up study of a randomized controlled trial. Br J Dermatol. 2018; 178: 1288-96.
26 van der Schaft J, Politiek K, van den Reek J, Christoffers WA, Kievit W, de Jong E, Bruijnzeel-Koomen C, Schuttelaar MLA, de Bruin-Weller MS. Drug survival for ciclosporin A in a long-term daily practice cohort of adult patients with atopic dermatitis. Br J Dermatol. 2015; 172: 1621-27.
27 Schmitt J, Schakel K, Folster-Holst R, Bauer A, Oertel R, Augustin M, Aberer W, Luger T, Meurer M. Prednisolone vs. ciclosporin for severe adult eczema. An investigator-initiated double-blind placebo-controlled multicentre trial. Br J Dermatol. 2010; 162: 661-68.
28 Czech W, Brautigam M, Weidinger G, Schopf E, Grp AS. A body-weight-independent dosing regimen of cyclosporine microemulsion is effective in severe atopic dermatitis and improves the quality of life. Journal of the American Academy of Dermatology. 2000; 42: 653-59.
29 Harper JI, Ahmed I, Barclay G, Lacour M, Hoeger P, Cork MJ, Finlay AY, Wilson NJE, Graham-Brown RAC, Sowden JM, Beard AL, Sumner MJ, Berth-Jones J. Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy. Br J Dermatol. 2000; 142: 52-58.
30 Haw S, Shin MK, Haw CR. The Efficacy and Safety of Long-term Oral Cyclosporine Treatment for Patients with Atopic Dermatitis. Annals of Dermatology. 2010; 22: 9-15.

31 Granlund H, Erkko P, Remitz A, Langeland T, Helsing P, Nuutinen M, Reitamo S. Comparison of cyclosporin and UVAB phototherapy for intermittent one-year treatment of atopic dermatitis. Acta Derm-Venereol. 2001; 81: 22-27.
32 Zurbriggen B, Wuthrich B, Cachelin AB, Wili PB, Kagi MK. Comparison of two formulations of cyclosporin A in the treatment of severe atopic dermatitis - A double-blind, single-centre, cross-over pilot study. Dermatology. 1999; 198: 56-60.
33 Kim SW, Park YW, Kwon IH, Kim KH. Cyclosporin Treatment of Atopic Dermatitis: Is It Really Associated with Infectious Diseases? Annals of Dermatology. 2010; 22: 170-72.
34 Berth-Jones J, Takwale A, Tan E, Barclay G, Agarwal S, Ahmed I, Hotchkiss K, Graham-Brown RAC. Azathioprine in severe adult atopic dermatitis: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial. Br J Dermatol. 2002; 147: 324-30.
35 Meggitt SJ, Gray JC, Reynolds NJ. Azathioprine dosed by thiopurine methyltransferase activity for moderate-to-severe atopic eczema: a double-blind, randomised controlled trial. Lancet. 2006; 367: 839-46.
36 Murphy LA, Atherton D. A retrospective evaluation of azathioprine in severe childhood atopic eczema, using thiopurine methyltransferase levels to exclude patients at high risk of myelosuppression. Br J Dermatol. 2002; 147: 308-15.
37 Schram ME, Borgonjen RJ, Bik C, van der Schroeff JG, van Everdingen JJE, Spuls PI, Dutch Soc Dermatology V. Off-label Use of Azathioprine in Dermatology A Systematic Review. Archives of Dermatology. 2011; 147: 474-88.
38 Wee JS, Marinaki A, Smith CH. Lesson of the Week Life threatening myelotoxicity secondary to azathioprine in a patient with atopic eczema and normal thiopurine methyltransferase activity. British Medical Journal. 2011; 342.
39 Hon KLE, Ching GKW, Leung TF, Chow CM, Lee KKC, Ng PC. Efficacy and tolerability at 3 and 6 months following use of azathioprine for recalcitrant atopic dermatitis in children and young adults. Journal of Dermatological Treatment. 2009; 20: 141-45.
40 Caufield M, Tom WL. Oral azathioprine for recalcitrant pediatric atopic dermatitis: Clinical response and thiopurine monitoring. Journal of the American Academy of Dermatology. 2013; 68: 29-35.
41 Waxweiler WT, Agans R, Morrell DS. Systemic Treatment of Pediatric Atopic Dermatitis with Azathioprine and Mycophenolate Mofetil. Pediatric Dermatology. 2011; 28: 689-94.
42 Benez A, Fierlbeck G. Successful long-term treatment of severe atopic dermatitis with mycophenolate mofetil. Br J Dermatol. 2001; 144: 638-39.
43 Grundmann-Kollmann M, Korting HC, Behrens S, Leiter U, Krahn G, Kaufmann R, Peter RU, Kerscher M. Successful treatment of severe refractory atopic dermatitis with mycophenolate mofetil. Br J Dermatol. 1999; 141: 175-76.
44 Grundmann-Kollmann M, Kaufmann R, Zollner TM. Treatment of atopic dermatitis with mycophenolate mofetil. Br J Dermatol. 2001; 145: 351-52.
45 Hansen ER, Buus S, Deleuran M, Andersen KE. Treatment of atopic dermatitis with mycophenolate mofetil. Br J Dermatol. 2000; 143: 1324-26.
46 Neuber K, Schwartz I, Itschert G, Dieck AT. Treatment of atopic eczema with oral mycophenolate mofetil. Br J Dermatol. 2000; 143: 385-91.
47 Heller M, Shin HT, Orlow SJ, Schaffer JV. Mycophenolate mofetil for severe childhood atopic dermatitis: experience in 14 patients. Br J Dermatol. 2007; 157: 127-32.
48 van Velsen SGA, Haeck IM, Bruijnzeel-Koomen C, de Bruin-Weller MS. First experience with enteric-coated mycophenolate sodium (Myfortic((R))) in severe recalcitrant adult atopic dermatitis: an open label study. Br J Dermatol. 2009; 160: 687-91.
49 Abrouk M, Farahnik B, Zhu TH, Nakamura M, Singh R, Lee K, Lucking SM, Blossom J, Liao W, Koo J, Bhutani T, Shinkai K, Nguyen T. Apremilast treatment of atopic dermatitis and other chronic eczematous dermatoses. J Am Acad Dermatol. 2017; 77: 177-80.
50 Thijs JL, Van Der Geest BAM, Van Der Schaft J, Van Den Broek MP, Van Seggelen WO, Bruijnzeel-Koomen CAF, Hijnen DJ, Van Schaik RH, De Bruin-Weller MS. Predicting therapy response

to mycophenolic acid using UGT1A9 genotyping: towards personalized medicine in atopic dermatitis. J Dermatolog Treat. 2017; 28: 242-45.

51 Weatherhead SC, Wahie S, Reynolds NJ, Meggitt SJ. An open-label, dose-ranging study of methotrexate for moderate-to-severe adult atopic eczema. Br J Dermatol. 2007; 156: 346-51.

52 Zoller L, Ramon M, Bergman R. Low dose methotrexate therapy is effective in late-onset atopic dermatitis and idiopathic eczema. Israel Medical Association Journal. 2008; 10: 413-14.

53 Lyakhovitsky A, Barzilai A, Heyman R, Baum S, Amichai B, Solomon M, Shpiro D, Trau H. Low-dose methotrexate treatment for moderate-to-severe atopic dermatitis in adults. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2010; 24: 43-49.

54 Dvorakova V, O'Regan GM, Irvine AD. Methotrexate for Severe Childhood Atopic Dermatitis: Clinical Experience in a Tertiary Center. Pediatr Dermatol. 2017; 34: 528-34.

55 Schram ME, Roekevisch E, Leeflang MMG, Bos JD, Schmitt J, Spuls PI. A randomized trial of methotrexate versus azathioprine for severe atopic eczema. J Allergy Clin Immunol. 2011; 128: 353-59.

56 Grahovac M, Molin S, Prinz JC, Ruzicka T, Wollenberg A. Treatment of atopic eczema with oral alitretinoin. Br J Dermatol. 2010; 162: 217-18.

57 Krathen RA, Hsu S. Failure of omalizumab for treatment of severe adult atopic dermatitis. Journal of the American Academy of Dermatology. 2005; 53: 338-40.

58 Vigo PG, Girgis KR, Pfuetze BL, Critchlow ME, Fisher J, Hussain I. Efficacy of anti-IgE therapy in patients with atopic dermatitis. Journal of the American Academy of Dermatology. 2006; 55: 168-70.

59 Belloni B, Ziai M, Lim A, Lemercier B, Sbornik M, Weidinger S, Andres C, Schnopp C, Ring J, Hein R, Ollert M, Mempel M. Low-dose anti-IgE therapy in patients with atopic eczema with high serum IgE levels. J Allergy Clin Immunol. 2007; 120: 1223-25.

60 Heil PM, Maurer D, Klein B, Hultsch T, Stingl G. Omalizumab therapy in atopic dermatitis: depletion of IgE does not improve the clinical course - a randomized, placebo-controlled and double blind pilot study. Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 2010; 8: 990-98.

61 Toledo F, Silvestre JF, Munoz C. Combined therapy with low-dose omalizumab and intravenous immunoglobulin for severe atopic dermatitis. Report of four cases. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2012; 26: 1325-27.

62 Nast A, Amelunxen L, Augustin M, Boehncke WH, Dressler C, Gaskins M, Harle P, Hoffstadt B, Klaus J, Koza J, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K, Rosenbach T, Rzany B, Schlaeger M, Schmid-Ott G, Sebastian M, von Kiedrowski R, Weberschock T. S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris Update - Kurzfassung Teil 1 - Systemische Therapie. J Dtsch Dermatol Ges. 2018; 16: 645-70.

63 Eyerich S, Onken AT, Weidinger S, Franke A, Nasorri F, Pennino D, Grosber M, Pfab F, Schmidt-Weber CB, Mempel M, Hein R, Ring J, Cavani A, Eyerich K. Mutual Antagonism of T Cells Causing Psoriasis and Atopic Eczema. N Engl J Med. 2011; 365: 231-38.

64 Nic Dhonncha E, Clowry J, Dunphy M, Buckley C, Field S, Paul L. Treatment of severe atopic dermatitis with ustekinumab: a case series of 10 patients. Br J Dermatol. 2017; 177: 1752-53.

65 Saeki H, Kabashima K, Tokura Y, Murata Y, Shiraishi A, Tamamura R, Randazzo B, Imanaka K. Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with severe atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study. Br J Dermatol. 2017; 177: 419-27.

66 Khattri S, Brunner PM, Garcet S, Finney R, Cohen SR, Oliva M, Dutt R, Fuentes-Duculan J, Zheng X, Li X, Bonifacio KM, Kunjravia N, Coats I, Cueto I, Gilleaudeau P, Sullivan-Whalen M, Suarez-Farinas M, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Efficacy and safety of ustekinumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. Exp Dermatol. 2017; 26: 28-35.

67 Simon D, Hosli S, Kostylina G, Yawalkar N, Simon HU. Anti-CD20 (rituximab) treatment improves atopic eczema. J Allergy Clin Immunol. 2008; 121: 122-28.

68 Ponte P, Lopes MJP. Apparent safe use of single dose rituximab for recalcitrant atopic dermatitis in the first trimester of a twin pregnancy. Journal of the American Academy of Dermatology. 2010; 63: 355-56.

69 Navarini AA, French LE, Hofbauer GFL. Interrupting IL-6-receptor signaling improves atopic dermatitis but associates with bacterial superinfection. J Allergy Clin Immunol. 2011; 128: 1128-30.

70 Werfel T, Aberer W, Augustin M, Biedermann T, Fölster-Holst R, Friedrichs F, Gieler U, Heratizadeh A, Kapp A, Przybilla B, Rietschel E, Schlaeger M, Schmid-Grendelmeier P, Sitter H, Staab D, Szczepanski R, Vieluf D, Voigtmann I, Worm M. Leitlinie Neurodermitis. AWMF online: AWMF Leitlinienregister Nr. 013/027, 2008: S2.

In diese aktualisierte Fassung der Leitlinie wurden Teile der Version aus dem Jahr 2008 [1, 70] übernommen. Neuere Passagen zu Umfang, Konzept, Fallzahlen und Ergebnissen publizierter klinischer Studien wurden teilweise aus verschriftlichten Vortragspräsentationen übernommen. (Werfel, Tagungshandbücher Derma Update 2009-2019).

Anhang 1

Darstellung der Interessenkonflikte mit Themenbezug zur Leitlinie

Es erfolgt nur die Darstellung von Angaben, die einen thematischen Bezug zur Leitlinie aufweisen.

Name: Univ.-Prof. Dr. med. univ. Aberer, Werner Gegenwärtiger Arbeitgeber / Institution: Medizinische Universität Graz Früherer Arbeitgeber / Institutionen (innerhalb der letzten drei Kalenderjahre): - Funktion in der Leitliniengruppe: Mandatsträger der Österreichischen Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie											
Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Mitgliedschaft/ Funktion in Interessenverbänden:	Schwerpunkte wissenschaftlicher Tätigkeiten, Publikationen	Schwerpunkte klinischer Tätigkeiten	Federführende Beteiligung an Fortbildungen/Ausbildungsinstituten	Persönliche Beziehungen (als Partner oder Verwandter 1. Grades) zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft	Bewertung
CSL-Behring Novartis Shire	ThermoFisher Scientific	ThermoFisher Scientific	Novartis Shire	AbbVie	Keine	Vorstandsmitglied der Öst. Ges. Dermatologie u. Venerologie Ekzeme, Neurodermitis, Allergie; Mitglied Öst. Ges. Allergie u. Immunologie Dermatologie Allergologie	Ganzes Spektrum der Allergologie, Schwerpunkt Dermatologie	Ganzes Spektrum der Allergologie, Schwerpunkt Dermatologie	Keine	Keine	Keine Konsequenz

Name: Dr. med. Ahrens, Frank Gegenwärtiger Arbeitgeber / Institution: Altonaer Kinderkrankenhaus von 1859 Früherer Arbeitgeber / Institutionen (innerhalb der letzten drei Kalenderjahre): - Funktion in der Leitliniengruppe: Mandatsträger der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin											
Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Mitgliedschaft/ Funktion in Interessenverbänden:	Schwerpunkte wissenschaftlicher Tätigkeiten, Publikationen	Schwerpunkte klinischer Tätigkeiten	Federführende Beteiligung an Fortbildungen/Ausbildungsinstituten	Persönliche Beziehungen (als Partner oder Verwandter 1. Grades) zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft	Bewertung
Keine	Keine	Novartis	Keine	Keine	keine	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine Konsequenz

Name: Prof. Dr. med. Augustin, Matthias Gegenwärtiger Arbeitgeber / Institution: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen Früherer Arbeitgeber / Institutionen (innerhalb der letzten drei Kalenderjahre): - Funktion in der Leitliniengruppe: Mandatsträger der Arbeitsgemeinschaft Gesundheitsökonomie und Evidenzbasierte Medizin der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft											
Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Mitgliedschaft/ Funktion in Interessenverbänden:	Schwerpunkte wissenschaftlicher Tätigkeiten, Publikationen	Schwerpunkte klinischer Tätigkeiten	Federführende Beteiligung an Fortbildungen/Ausbildungsinstituten	Persönliche Beziehungen (als Partner oder Verwandter 1. Grades) zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft	Bewertung
Keine	Keine	Keine	Keine	Keine	keine	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine Konsequenz

Name: Prof. Dr. med. Biedermann, Tilo Gegenwärtiger Arbeitgeber / Institution: Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, Technische Universität München Früherer Arbeitgeber / Institutionen (innerhalb der letzten drei Kalenderjahre): - Funktion in der Leitliniengruppe: Mandatsträger der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung											
Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Mitgliedschaft/ Funktion in Interessenverbänden:	Schwerpunkte wissenschaftlicher Tätigkeiten, Publikationen	Schwerpunkte klinischer Tätigkeiten	Federführende Beteiligung an Fortbildungen/Ausbildungsinstituten	Persönliche Beziehungen (als Partner oder Verwandter 1. Grades) zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft	Bewertung
ALK-Abelló, Mylan, Novartis, Sanofi	Novartis	Sanofi-Genzyme, ALK-Abelló, Mylan, Novartis, Sanofi-Regeneron	ALK-Abelló	Celgene, Sanof-Regeneron, Novartis	keine	Beitrat DGAKI Generalsekretär DDG	Immunologie, Allergologie, Dermatologie	Immunologie, Allergologie, Dermatologie	Keine	keine	Interessenkonflikt ja Relevanz: moderat Konsequenz: Einschränkung Ebene 2, Stimmenthaltung

Name: Prof. Dr. med. Diepgen, Thomas Gegenwärtiger Arbeitgeber / Institution: Universität Heidelberg Früherer Arbeitgeber / Institutionen (innerhalb der letzten drei Kalenderjahre): Universitätsklinikum Heidelberg Funktion in der Leitliniengruppe: Mandatsträger der Arbeitsgemeinschaft Berufs- und Umweltdermatologie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (ABD)											
Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Mitgliedschaft/ Funktion in Interessenverbänden:	Schwerpunkte wissenschaftlicher Tätigkeiten, Publikationen	Schwerpunkte klinischer Tätigkeiten	Federführende Beteiligung an Fortbildungen/Ausbildungsinstituten	Persönliche Beziehungen (als Partner oder Verwandter 1. Grades) zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft	Bewertung
keine	Leo Pharma; Almirall; Loreal; Proctor & Gamble	Galderma; Almirall;	Keine mit Auftragsinstituten	Keine	Keine	keine	Allergologie, Epidemiologie	Berufdermatologie, Allerlogogie	Keine	Keine	Keine Konsequenz

Name: Dr. med. Heratizadeh, Annice
Gegenwärtiger Arbeitgeber / Institution: Medizinische Hochschule Hannover
Früherer Arbeitgeber / Institutionen (innerhalb der letzten drei Kalenderjahre): -
Funktion in der Leitliniengruppe: wissenschaftliche Redaktion

Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Mitgliedschaft/ Funktion in Interessenverbänden:	Schwerpunkte wissenschaftlicher Tätigkeiten, Publikationen	Schwerpunkte klinischer Tätigkeiten	Federführende Beteiligung an Fortbildungen/Aus-bildungsinstituten	Persönliche Beziehungen (als Partner oder Verwandter 1. Grades) zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft	Bewertung
Keine	Pierre-Fabre, Beiersdorf, Novartis	Hans Karrer, Meda Pharma, Leo Pharma, Nutricia, Sanofi, Novartis, Lilly, Beiersdorf	Sanofi	Keine	Keine	Mitglied DGAKI und EAACI; AGNES: Seit 02/2015 Vorstandsmitglied, Vorsitzende der AGNES e. V. ; seit 10/2019 Mitglied der Eur. Task Force for Atopic Dermatits, Mitglied der ISAD-OPENED (Europäisch, Patientenschulung bei AD), Mitglied der Schriftleitung „Allergologie“	Translationale Forschungsprojekte zur allergenspezifischen Immunantwort bei Atopischer Dermatitis, Versorgungsforschung: Patientenschulung bei AD und Psoriasis	Prüfärztin und stellvertretende Principal Investigator In klinischen AMG-Studien zur AD	Keine	keine	Interessenkonflikt ja Relevanz: moderat Konsequenz: Keine, da nicht stimmberechtigt

Name: Prof. Dr. med. Fölster-Holst, Regina Gegenwärtiger Arbeitgeber / Institution: Land Schleswig-Holstein, UKSH, Campus Kiel, Dermatologie Früherer Arbeitgeber / Institutionen (innerhalb der letzten drei Kalenderjahre): - Funktion in der Leitliniengruppe: Mandatsträger der Arbeitsgemeinschaft Padiatrische Dermatologie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft											
Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Mitgliedschaft/ Funktion in Interessenverbänden:	Schwerpunkte wissenschaftlicher Tätigkeiten, Publikationen	Schwerpunkte klinischer Tätigkeiten	Federführende Beteiligung an Fortbildungen/Ausbildungsinstituten	Persönliche Beziehungen (als Partner oder Verwandter 1. Grades) zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft	Bewertung
Keine	Johnson&Johnson	Novartis; Nutrica	Leo Pharma, Sanofi	Keine	Keine	Executive Board of the European Society for Pediatric Dermatology	Neurodemitis; Kinderdermatologe; Parasitosen	Neurodemitis; Kinderdermatologe; Parasitosen	Novartis	Keine	Interessenkonflikt ja Einschränkung gering, da kein direkter Themenbezug Konsequenz keine

Name: Dipl.oec.troph. Kahle, Julia Gegenwärtiger Arbeitgeber / Institution: Deutscher Allergie- und Asthmabund e.V. Früherer Arbeitgeber / Institutionen (innerhalb der letzten drei Kalenderjahre): - Funktion in der Leitliniengruppe: Mandatsträger Deutscher Allergie- und Asthmabund e.V.											
Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Mitgliedschaft/ Funktion in Interessenverbänden:	Schwerpunkte wissenschaftlicher Tätigkeiten, Publikationen	Schwerpunkte klinischer Tätigkeiten	Federführende Beteiligung an Fortbildungen/Ausbildungsinstituten	Persönliche Beziehungen (als Partner oder Verwandter 1. Grades) zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft	Bewertung
Keine	keine	Schulungszentrum Schulze	Keine	Keine	Keine	AG Neurotermitisschulung AGNES e.V., Working Group atopic dermatitis der EFA	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine Konsequenz

Name: Prof. Dr. med. habil. Kapp, Alexander Gegenwärtiger Arbeitgeber / Institution: Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie Früherer Arbeitgeber / Institutionen (innerhalb der letzten drei Kalenderjahre): - Funktion in der Leitliniengruppe: Mandatsträger der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie e.V.											
Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Mitgliedschaft/ Funktion in Interessenverbänden:	Schwerpunkte wissenschaftlicher Tätigkeiten, Publikationen	Schwerpunkte klinischer Tätigkeiten	Federführende Beteiligung an Fortbildungen/Ausbildungsinstituten	Persönliche Beziehungen (als Partner oder Verwandter 1. Grades) zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft	Bewertung
Keine	Keine	Keine	Keine	Keine	Sanofi	Mitglied DGAKI, AeDA, EAACI, AAAAI, DDG, EDF	Atopische Dermatitis, Urticaria, allergische Entzündung	Behandlung von Patienten mit atopischer Dermatitis	Keine	Keine	Interessenkonflikt ja Relevanz: moderat Konsequenz: Einschränkung Ebene 2, Stimmenthaltung

Name: Dr. med. Nemat, Katja Gegenwärtiger Arbeitgeber / Institution: Selbständig: Kinderpneumologie/Allergologie am Kinderzentrum Dresden, Anstellung: Universitäts Allergie Centrum (UAC) Dresden, Universitätsklinikum Dresden Früherer Arbeitgeber / Institutionen (innerhalb der letzten drei Kalenderjahre): - Funktion in der Leitliniengruppe: Mandatsträger des Berufsverbands der Kinder- und Jugendärzte e.V.											
Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Mitgliedschaft/ Funktion in Interessenverbänden:	Schwerpunkte wissenschaftlicher Tätigkeiten, Publikationen	Schwerpunkte klinischer Tätigkeiten	Federführende Beteiligung an Fortbildungen/Ausbildungsinstituten	Persönliche Beziehungen (als Partner oder Verwandter 1. Grades) zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft	Bewertung
Keine	Sanofi-Genzyme	GWT Dresden, Kid e.V., Intercom Dresden, Dt. Akademie für Entwicklungsförderung, AHH e.V., Di-Text, HAL-Allergy, AeDA, LETI, Verband Allergologen Brandenburg, Bencard, Phadia-ThermoFisher, Nutricia, LaRochePosay/Loreal, Städtisches Klinikum Dresden	Helmholtz-Institut München, GPA	Novartis, Stallergenes	Keine	AeDA/Vorstand, APPA/Vorstand, BVKJ (Mandat LL Neurodermitis), Mitgliedschaft EAACI, DGAKI, BAPP, DGKJ, GPP	Pädiatrische Allergologie (Nahrungsmittelallergien, Atopisches Ekzem, SIT)	Schwerpunkte klin. Tätigkeiten: Pädiatrische Allergologie: Asthma/Atemwegsallergien/SIT, Atopisches Ekzem, Nahrungsmittelallergien	Eigene Fortbildungskurse Neurodermits, Weiterbildungskurse APPA und Lehrtätigkeit am UniversitätsAllergieCentrum Dresden, Weiterbildungsbefugnis der SLAEAK, Mitglied Prüfungskommission SP Kinderpneumologie und ZB Allergologie der SLAEK	Keine	Interessenkonflikt ja Relevanz: moderat Konsequenz: Einschränkung Ebene 2, Stimmenthaltung

Name: PD Dr. med. Ott, Hagen Gegenwärtiger Arbeitgeber / Institution: Kinderkrankenhaus auf der Bult Früherer Arbeitgeber / Institutionen (innerhalb der letzten drei Kalenderjahre): - Funktion in der Leitliniengruppe: Mandatsträger der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V.											
Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Mitgliedschaft/ Funktion in Interessenverbänden:	Schwerpunkte wissenschaftlicher Tätigkeiten, Publikationen	Schwerpunkte klinischer Tätigkeiten	Federführende Beteiligung an Fortbildungen/Ausbildungsinstituten	Persönliche Beziehungen (als Partner oder Verwandter 1. Grades) zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft	Bewertung
Keine	Keine	Infectopharm Novartis	Keine	Scioderm, Amryt, Appenrodt-Stiftung	Keine	Vorstandsmitglied GPA, Sprecher wiss. AG Arznei-mittel-allergie in der GPA, Vorstands-mitglied Norddeutsche AG Pädiatrische Allergologie und Pneumo-logie (NAPPA), Mitglied DGAKI, Sprecher Sek-tion Pädiatrie der DGAKI, Mitglied wiss. Beirat der deutschen Selbsthilfegruppe Vor-standsmitglied der AG Pädi-atrische Der-matologie der DDG, Epder-molysis bullo-sa (IEB-De-bra),Mitglied BVKJ, DGKJ, DDG	Keine	Allergologie, Kinderdermatologie, Kinderheilkunde	Jahrestagung Kinderdermatologie 2018, Allergologie Kompaktkurs der NAPPA 2018, Consilium live 2018, Deutscher Allergiekongress 2019	Keine	Interessenkonflikt ja Einschränkung gering, da kein direkter Themenbezug Konsequenz keine

Name: Prof. Dr. med. Peters, Eva Gegenwärtiger Arbeitgeber / Institution: 50 % JLU Giesen und 50 % Charité Berlin Früherer Arbeitgeber / Institutionen (innerhalb der letzten drei Kalenderjahre): - Funktion in der Leitliniengruppe: Mandatsträger Deutsche Gesellschaft PM, APD											
Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Mitgliedschaft/ Funktion in Interessenverbänden:	Schwerpunkte wissenschaftlicher Tätigkeiten, Publikationen	Schwerpunkte klinischer Tätigkeiten	Federführende Beteiligung an Fortbildungen/Ausbildungsinstituten	Persönliche Beziehungen (als Partner oder Verwandter 1. Grades) zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft	Bewertung
Keine	Keine	Novartis	Keine	Keine	Keine	Keine	Psychodermatologie, Stressforschung, Psychoneuroimmunologie	Psychodermotologie, Psychoonkologie, Dermatologie, Psychosomatik	Keine	keine	Interessenkonflikt ja Einschränkung gering, da kein direkter Themenbezug Konsequenz keine,

Name: Dr. Schlaeger, Martin Gegenwärtiger Arbeitgeber / Institution: selbständiger Hautarzt in Praxis Früherer Arbeitgeber / Institutionen (innerhalb der letzten drei Kalenderjahre): - Funktion in der Leitliniengruppe: Mandatsträger des Berufsverbandes Deutscher Dermatologen											
Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Mitgliedschaft/ Funktion in Interessenverbänden:	Schwerpunkte wissenschaftlicher Tätigkeiten, Publikationen	Schwerpunkte klinischer Tätigkeiten	Federführende Beteiligung an Fortbildungen/Ausbildungsinstituten	Persönliche Beziehungen (als Partner oder Verwandter 1. Grades) zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft	Bewertung
Schiedsstelle der ÄK Niedersachsen	Keine	Keine	S3 LL Psoriasis, S2k Kinder Psoriasis 2014 - 2017	Keine	Keine	BVDD, Beauftragter für LL und QM	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine Konsequenz

Name: Prof. Dr. med. Schmid-Grendelmeier, Peter Gegenwärtiger Arbeitgeber / Institution: Universitätsspital Zürich, Dermatologische Klinik, Allergiestation Früherer Arbeitgeber / Institutionen (innerhalb der letzten drei Kalenderjahre): - Funktion in der Leitliniengruppe: Mandatsträger Schweizerische Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie											
Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Mitgliedschaft/ Funktion in Interessenverbänden:	Schwerpunkte wissenschaftlicher Tätigkeiten, Publikationen	Schwerpunkte klinischer Tätigkeiten	Federführende Beteiligung an Fortbildungen/Ausbildungsinstituten	Persönliche Beziehungen (als Partner oder Verwandter 1. Grades) zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft	Bewertung
Sanofi	Sanofi, GSK, Galderma	Sanofi	keine	AbbVie, Lilly	Keine	Vice Presidet EAACI Education and Speciality, Treasurer Int. Society Atopic Dermatitis ISAD, Speaker und Mitglied Direktorium CK-Care Davos	Neurodermitis, topische Dermatosen, Mastozytose	Allergien aller Art, Neurodermitis, andere Ekzeme, Urtikaria, Mastozytose	Leiter Lehre Dermatologische Klinik Universitätsspital Zürich	Keine	Interessenkonflikt ja Relevanz: moderat Konsequenz: Einschränkung Ebene 2, Stimmenthaltung

Name: Prof. Dr. med. Schmitt, Jochen Gegenwärtiger Arbeitgeber / Institution: Technische Universität Dresden, Medizinische Fakultät Früherer Arbeitgeber / Institutionen (innerhalb der letzten drei Kalenderjahre): - Funktion in der Leitliniengruppe: Methodiker											
Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Mitgliedschaft/ Funktion in Interessenverbänden:	Schwerpunkte wissenschaftlicher Tätigkeiten, Publikationen	Schwerpunkte klinischer Tätigkeiten	Federführende Beteiligung an Fortbildungen/Ausbildungsinstituten	Persönliche Beziehungen (als Partner oder Verwandter 1. Grades) zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft	Bewertung
keine	Lilly	Keine	keine	Sanofi	Keine	DDG, DNVF	Keine	Keine	Keine	Keine	Interessenkonflikt ja Relevanz: moderat Konsequenz: Einschränkung Ebene 2, Stimmenthaltung

Name: Schwennesen, Thomas Gegenwärtiger Arbeitgeber / Institution: Deutscher Neurodermitis Bund e.V. Früherer Arbeitgeber / Institutionen (innerhalb der letzten drei Kalenderjahre): - Funktion in der Leitliniengruppe: Vertreter der Selbsthilfe											
Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Mitgliedschaft/ Funktion in Interessenverbänden:	Schwerpunkte wissenschaftlicher Tätigkeiten, Publikationen	Schwerpunkte klinischer Tätigkeiten	Federführende Beteiligung an Fortbildungen/Ausbildungsinstituten	Persönliche Beziehungen (als Partner oder Verwandter 1. Grades) zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft	Bewertung
Keine	Keine	keine	keine	keine	Keine	Deutscher Neurodermitis Bund e.V.	Keine	Keine	Keine	keine	keine

Name: PD Dr. med. Staab, Doris Gegenwärtiger Arbeitgeber / Institution: Charité Universitätsmedizin Berlin Früherer Arbeitgeber / Institutionen (innerhalb der letzten drei Kalenderjahre): - Funktion in der Leitliniengruppe: Mandatsträgerin der Arbeitsgemeinschaft Neurodermitisschulung e. V.											
Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Mitgliedschaft/ Funktion in Interessenverbänden:	Schwerpunkte wissenschaftlicher Tätigkeiten, Publikationen	Schwerpunkte klinischer Tätigkeiten	Federführende Beteiligung an Fortbildungen/Ausbildungsinstituten	Persönliche Beziehungen (als Partner oder Verwandter 1. Grades) zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft	Bewertung
Keine	Keine	Unna Akademie Hamburg	Keine	Pflegeberatungsprojekt	keine	Vorsitzende AGNES	Patientenschulung	Pädiatrische Pneumologie und Allergologie	Keine	Keine	Keine Konsequenz

Name: Prof. Dr. med. Werfel, Thomas Gegenwärtiger Arbeitgeber / Institution: Medizinische Hochschule Hannover Früherer Arbeitgeber / Institutionen (innerhalb der letzten drei Kalenderjahre): - Funktion in der Leitliniengruppe: Mandatsträger Deutsche Dermatologische Gesellschaft, Koordinator											
Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Mitgliedschaft/ Funktion in Interessenverbänden:	Schwerpunkte wissenschaftlicher Tätigkeiten, Publikationen	Schwerpunkte klinischer Tätigkeiten	Federführende Beteiligung an Fortbildungen/Ausbildungsinstituten	Persönliche Beziehungen (als Partner oder Verwandter 1. Grades) zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft	Bewertung
Keine	Allmirall, ALK, Scherax, Bencard, Lilly, MSD, Novartis, Sanofi-Regeneron, Roche, Stallergenes	AbbVie, ALK, Scherax, Leo, Meda, Novartis, Pfizer, Sanofi-Regeneron	Keine	AbbVie, Leo, Novartis, Sanofi-Regeneron	Keine	Präsident DGAKI, Vorstand DDG, bis 2018 ESDR, bis 2017 ExCom ass EAACI, weiterhin ADF, ABD, BVDD	Immundermatologie, exp. Allergologie, PUBMED Werfel-T not Werfel-TA	Dermatologie und Allergologie	Med. Hochschule Hannover, Humanmedizin	Keine	Interessenkonflikt ja Relevanz: moderat Konsequenz: Einschränkung Ebene 2, Stimmenthaltung und Limitierung der Leitungsfunktion

Name: Prof. Dr. med. Traidl-Hoffmann, Claudia Gegenwärtiger Arbeitgeber / Institution: Klinikum rechts der Isar Früherer Arbeitgeber / Institutionen (innerhalb der letzten drei Kalenderjahre): - Funktion in der Leitliniengruppe: Mandatsträger Arbeitsgemeinschaft Allergologie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft											
Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Mitgliedschaft/ Funktion in Interessenverbänden:	Schwerpunkte wissenschaftlicher Tätigkeiten, Publikationen	Schwerpunkte klinischer Tätigkeiten	Federführende Beteiligung an Fortbildungen/Ausbildungsinstituten	Persönliche Beziehungen (als Partner oder Verwandter 1. Grades) zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft	Bewertung
Keine	Keine	Sanofi-Aventis, Novartis Pharma, Töpfer, Bencard, Nutricia. L'oreal, La RochePosay	keine	Asana BioSciences, LLC	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine	keine	Interessenkonflikt ja Relevanz: moderat Konsequenz: Einschränkung Ebene 2, Stimmenthaltung

Name: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Wollenberg, Andreas Gegenwärtiger Arbeitgeber / Institution: Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Ludwig-Maximilians-Universität München Früherer Arbeitgeber / Institutionen (innerhalb der letzten drei Kalenderjahre): - Funktion in der Leitliniengruppe:											
Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Mitgliedschaft/ Funktion in Interessenverbänden:	Schwerpunkte wissenschaftlicher Tätigkeiten, Publikationen	Schwerpunkte klinischer Tätigkeiten	Federführende Beteiligung an Fortbildungen/Ausbildungsinstituten	Persönliche Beziehungen (als Partner oder Verwandter 1. Grades) zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft	Bewertung
Almirall, Chugai, Galapagos, Galderma, Hans Karrer, MedImmune, Pierre Fabre,Sanofi	Galderma, LEO, MedImmune, Novartis, Pfizer, Regeneron, Sanofi, Santen, Sienna	Bioderma, Chugai, Galderma, LEO, Lilly, Loreal, Maruho, Novartis, Pierre Fabre, Pfizer, Sanofi	LEO	LEO	Keine	European Academy of Dermatology and EADV Member State committee; European Task Force on Atopic Dermatitis ETFAD- Head International Society of Atopic Dermatitis ISD – Secretary	Therapie des atopischen Ekzems; Pathogenese des atopischen Ekzems; Patientenschulungen zum Thema atopischen Ekzem	Oberarzt Station für konservative und pädiatrische Dermatologie; Leitung Neurodermatitis-Spezialsprechstunde; Leitung Dermato-Allergologisches Studienzentrum	Keine	Keine	Interessenkonflikt ja Relevanz moderat Konsequenz: Einschränkung Ebene 2, Stimmenthaltung

Name: Prof. Dr. med. Worm, Margitta Gegenwärtiger Arbeitgeber / Institution: Charité Universitätsmedizin, Berlin, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie Früherer Arbeitgeber / Institutionen (innerhalb der letzten drei Kalenderjahre): - Funktion in der Leitliniengruppe: Mandatsträger der Deutschen Kontaktallergiegruppe e.V.											
Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Mitgliedschaft/ Funktion in Interessenverbänden:	Schwerpunkte wissenschaftlicher Tätigkeiten, Publikationen	Schwerpunkte klinischer Tätigkeiten	Federführende Beteiligung an Fortbildungen/Ausbildungsinstituten	Persönliche Beziehungen (als Partner oder Verwandter 1. Grades) zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft	Bewertung
ALK, Novartis, Meda Pharma, Bencard Allergie	ALK, Novartis, Meda Pharma, Bencard Allergie	ALK, Novartis, Meda Pharma, Bencard Allergie	DKG, IVDK	Allergopharma. Stallergenes	Keine	BDG, DDG, DGAKI (Mitglied des Vorstands), EAACI	Kontaktallergie, atopisches Ekzem, Anaphylaxie	Allergologie und Autoimmunerkrankungen	Weiterbildungsermächtigung Allergologie	keine	Interessenkonflikt ja Einschränkung gering, da kein direkter Themenbezug Konsequenz keine

Name: Dr. Werner, Ricardo Niklas Gegenwärtiger Arbeitgeber / Institution: Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie Früherer Arbeitgeber / Institutionen (innerhalb der letzten drei Kalenderjahre): 01 – 12/2017: Ärztezentrum Nollendorfplatz Berlin Funktion in der Leitliniengruppe: Moderator, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.											
Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Mitgliedschaft/ Funktion in Interessenverbänden:	Schwerpunkte wissenschaftlicher Tätigkeiten, Publikationen	Schwerpunkte klinischer Tätigkeiten	Federführende Beteiligung an Fortbildungen/Ausbildungsinstituten	Persönliche Beziehungen (als Partner oder Verwandter 1. Grades) zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft	Bewertung
Keine	Keine	AIDS-Hilfe e.V.	Keine	Keine	Keine	DDG, Deutsche STI Gesellschaft, Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin	Systematische Reviews, Metaanalysen, Leitlinienentwicklung, Versorgungsforschung	Dermatologie, Venerologie	Keine	Keine	Keine Konsequenz

Versions-Nummer: **3.1**

Erstveröffentlichung: **07/2002**

Überarbeitung von: **03/2015**

Nächste Überprüfung geplant: **03/2020**

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

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online