Corticosteroid therapy in the treatment of pediatric patients with atopic dermatitis

Abstract

Health political background

In developed countries 2.5% of the population - mainly children - are affected by atopic dermatitis. During the past few years its prevalence amongst school children has risen decisively and now lies between 8% to 16%. It is the most frequent chronic skin disease amongst school-aged children.

Scientific background

Current methods of treating atopic dermatitis among children focus on containing and preventing the illness’s further progression. Preventing dry skin, relieving symptoms (such as pruritis and inflammation of the skin) and identifying and avoiding provocating factors are elementary goals of treatment. Successful treatment can substantially increase the children’s quality of life. Possible therapies of children affected by atopic dermatitis include both topically and systemically applied pharmaceuticals. During the past ten years the use of corticosteroids has been the standard topical anti-inflammatory therapy in case of aggravating inflammations. In 2002 a new group of pharmaceutical substances (topical calcineurin inhibitors tacrolimus and pimecrolimus) was authorised in Germany for topical anti-inflammatory treatment of patients. Because of its high prevalence atopic dermatitis represents a major expense factor to the German health care system. In 1999 the costs of the treatment of atopic dermatitis with corticosteroids in Germany amounted to 230 million Euro. If other direct costs for the treatment are included, for example hospitalisation or doctor appointments, the total costs amount to 3.57 billion Euro.

Research question

How effective and efficient are topical anti-inflammatory treatments of children with atopic dermatitis?

Methods

A systematic literature search was performed in 35 international databases which yielded 1335 articles. Following a two-part selection process according to predefined criteria 24 publications were included in the assessment.

Results

Of 19 randomised controlled clinical trials, which were included in the assessment, only two evaluated the effect of topical corticosteroids in comparison to tacrolimus, which is one of the calcineurin inhibitors. Both studies show that tacrolimus is more effective than hydrocortisone.
acetate in children with moderate to severe atopic dermatitis. No study was found that directly compares corticosteroids with pimecrolimus in the treatment of paediatric patients with atopic dermatitis. However, two trials show that an intermittent treatment with pimecrolimus can reduce the need for topical corticosteroids. Two publications focusing on the costs of atopic dermatitis, provide model calculations comparing the use of topical corticosteroids and calcineurin inhibitors. The calculations show that the treatment with pimecrolimus is inferior to the treatment with topical corticosteroids in children with mild to moderate atopic dermatitis. Furthermore the treatment with tacrolimus appears to be more expensive however also more effective in comparison to topical corticosteroids.

**Discussion**

During the past five decades topical corticosteroids have represented the first choice therapy when it comes to atopic dermatitis. Their effectiveness has been proven by several studies. Amongst newer generations of topical corticosteroids the occurrence of adverse side effects seems to be less frequent. Due to the fact that they have only recently been authorised experience with tacrolimus and pimecrolimus is limited. So far the only adverse side effect of the calcineurin inhibitors appears to be a burning sensation of the skin. One point for discussion concerns the economical aspects of the treatment of atopic dermatitis. The cost-effectiveness of pimecrolimus has been based on the calculated costs per quality-adjusted life year, which were lower than the frequently hawked value of 50,000 USD. It is up to policy makers to decide on the actual value of a quality-adjusted life year.

**Conclusions/recommendations**

From a medical as well as an economical viewpoint, there appears to be insufficient evidence stating that inflammatory steroid-free substances are more effective and/or efficient than topical corticosteroids. Based on the results of the studies that have been included in this assessment therapies based on calcineurin inhibitors seem to constitute a good alternative in case a child is unresponsive or intolerable to topical corticosteroids and for the treatment of intertriginous areas.

**Zusammenfassung**

**Gesundheitspolitischer Hintergrund**

In den Industrienationen sind ca. 2,5% der Bevölkerung – der Großteil davon Kinder – von Neurodermitis betroffen. Mit einer Prävalenz bis zum Schulanfang von 8% bis 16% stellt die Neurodermitis die häufigste chronische Hauterkrankung in Deutschland im Kindesalter dar.

**Wissenschaftlicher Hintergrund**

Im Mittelpunkt der Behandlung von Kindern mit Neurodermitis steht das Bemühen, das Austrocknen der Haut zu vermeiden, die Symptome (wie z. B. den Juckreiz und die Hautentzündungen) zu vermindern und Provokationsfaktoren zu identifizieren und zu vermeiden, um eine Verbesserung der Lebensqualität der Patienten zu erreichen und die Hauterkrankung unter Kontrolle zu halten. Zu den Behandlungsmöglichkeiten der Neurodermitis zählen sowohl topisch (äußerlich) als auch systemisch (innerlich) anwendbare Medikamente. Zur topischen antiinflammatorischen Behandlung der Neurodermitis ist der Einsatz von Kortikosteroiden eine seit Jahrzehnten durchgeführte Standardtherapie.
2002 wurde außerdem eine neue Wirkstoffgruppe, die Calcineurininhibitoren (die Wirkstoffe Tacrolimus und Pimecrolimus), die zur topischen antientzündlichen Behandlung angewandt wird, in Deutschland zugelassen. Die Neurodermitis stellt aufgrund ihrer hohen Prävalenz einen relevanten Kostenfaktor für das deutsche Gesundheitssystem dar. Für 1999 wurden allein die Kosten für die Behandlung von Neurodermitispatienten mit Kortikosteroiden auf 230 Millionen Euro pro Jahr für das deutsche Gesundheitssystem geschätzt. Werden andere direkte Kosten wie die für Krankenhausaufenthalte oder Arztpraxengebühren eingeschlossen, ergeben sich Kosten von ca. 3,57 Billionen Euro.

Fragestellung

Wie sind die Effektivität und die Effizienz der topischen antientzündlichen Behandlung der Neurodermitis im Kindesalter zu beurteilen?

Methodik

Die systematische Literatursuche (in 35 internationalen Datenbanken) ergibt 1335 Zusammenfassungen. Nach einem zweiteiligen Selektionsprozess mit definierten Kriterien verbleiben 24 Artikel zur Bewertung.

Ergebnisse

Von den 19 medizinischen bewerteten Volltexten liegen nur zwei zum direkten Vergleich der Effektivität und Sicherheit von Tacrolimus und Kortikosteroiden vor. Die beiden Studien besagen, dass Tacrolimus salbe stärker wirksam ist als Hydrokortisonacetat. Studien zum direkten Vergleich von Pimecrolimus mit Kortikosteroiden gibt es nicht. Zwei randomisierte kontrollierte Studien haben gezeigt, dass die intermittierende Anwendung von Pimecrolimus den Verbrauch von Kortikosteroiden reduzieren kann. Von den bewerteten ökonomischen Studien liegen zwei Modellrechnungen vor, die topische Kortikosteroide und Calcineurininhibitoren direkt vergleichen. Die zwei Modellrechnungen kommen zu dem Ergebnis, dass die Anwendung von topischen Kortikosteroiden bei Kindern mit milder bis moderater Neurodermitis effektiver und kostengünstiger ist als die Anwendung mit Pimecrolimus. Die Behandlung mit Tacrolimus weist zwar höhere Kosten, aber auch eine höhere Effektivität auf.

Diskussion

Topische Kortikosteroide haben fünf Jahrzehnte lang die Therapie der Patienten mit Neurodermitis maßgeblich bestimmt und sind durch mehrere Studien nachweislich indiziert. Die Wirksamkeit der neueren topischen Calcineurininhibitoren wurde bereits in mehreren Studien belegt. Weil Tacrolimus und Pimecrolimus erst vor wenigen Jahren zugelassen wurden, fehlen für diese Calcineurininhibitoren noch größere Erfahrungen aus der Praxis. In Bezug auf die ökonomischen Aspekte ist zu beachten, dass häufig argumentiert wird, Pimecrolimus sei kostenefektiv, da die berechneten qualitätsbereinigten Lebensjahre unterhalb des immer wieder kolportierten Werts von 50.000 USD liegen. Letztendlich liegt es aber immer im Ermessen der jeweiligen Entscheidungsträger in einer Gesellschaft, wie viel ihnen ein qualitätsbereinigtes Lebensjahr wert ist.
Schlussfolgerungen

Sowohl aus medizinischer als auch aus ökonomischer Sicht liegen derzeit noch nicht ausreichend Beweise vor, dass es für die Therapie von Kindern mit Neurodermitis neben Kortikosteroiden andere antientzündliche Präparate gibt, die effektiver und/oder effizienter sind. Für die Behandlung von Kindern mit Neurodermitis, die Kortikosteroide nicht vertragen oder nicht auf sie ansprechen, oder mit Läsionen an „hautempfindlichen“ Lokalisationen, scheinen Calcineurininhibitoren eine gute Alternative darzustellen.

Schlüsselwörter: Neurodermitis, Kortikosteroide, Calcineurininhibitoren, Tacrolimus, Pimecrolimus, Pädiatrie
Executive Summary

1. Health political background

In developed countries around 2.5% of the population – the majority children – is diagnosed with atopic dermatitis. In Germany already around 2% to 10% of the population is affected. According to the guidelines of the German dermatologic society and the professional organisation of German dermatologists the prevalence of atopic dermatitis in school children has risen during the last few years. It is now between 8% to 16%, meaning that it is the most frequent chronic skin disease at school age.

2. Scientific background

Atopic dermatitis has a variety of clinical presentations: Differences can be seen in the age-related course of the disease as well as in the incidence of primary and secondary signs and symptoms. For most children with atopic dermatitis the itching sensation (pruritis), which is generally most severe in the evening and at night, is the symptom which causes the most distress. There does not exist one precise cause for atopic dermatitis, but it rather develops as a result of a combination of congenital and physiological factors and environmental influences.

Current methods of treating atopic dermatitis among children focus on containing and preventing the illness’s further progression. Preventing dry skin, relieving symptoms (such as pruritis and inflammation of the skin) and identifying and avoiding provoking factors are elementary goals of treatment. Successful treatment can substantially increase the children’s quality of life. Possible therapies of children affected by atopic dermatitis include both topically and systemically applied pharmaceuticals. During the past ten years the use of corticosteroids has been the standard topical anti-inflammatory therapy in case of aggravating inflammations. A few years ago a new group of pharmaceutical substances (the topical calcineurin inhibitors tacrolimus and pimecrolimus) was approved for the topical anti-inflammatory treatment of patients with atopic dermatitis.

Because of its high prevalence, atopic dermatitis forms a relevant expense factor for the German health care system. In 1999 the costs of the treatment of atopic dermatitis with corticosteroids in Germany amounted to 230 million Euro. If other direct costs for the treatment of atopic dermatitis, for example for hospitalisation or doctors visits, are included the total costs amount to 3.57 billion Euro. In addition to these costs patients (or their parents) also have to pay different forms of co-payments. Based on the fact that the prevalence of atopic dermatitis continues to rise, it is expected that the costs that can be accounted to this disease will further increase.

3. Research questions

The central questions in this study are the following: How clinically effective are corticosteroids compared to other anti-inflammatory pharmaceuticals in the treatment of pediatric patients with atopic dermatitis? What are the risks associated with these therapies? How economically effective are corticosteroids compared to other anti-inflammatory pharmaceuticals in the treatment of pediatric patients with atopic dermatitis? What ethical, social and juristical aspects are to be considered?

4. Methods

This Health Technology Assessment was conducted by applying the methods for a systematic literature review. The systematic literature search (DIMDI-HTA-superbase as well as HTA- and Cochrane-databases) yielded 1335 abstracts. Following a two-part selection process according to predefined criteria 19 medical, five economic and eight ethical publications were included in the assessment. Relevant legal acts regarding juridical aspects were also searched. Information extraction and assessment of the selected studies were performed according to predefined criteria. 26 publications were added by hand search.

5. Results

Even though topical corticosteroids are commonly used in the treatment of paediatric patients with atopic dermatitis, a surprisingly small number of randomised controlled clinical trials evaluating their effectiveness in this group of patients were identified. Most of the studies concerning the topical application of corticosteroids on children with atopic dermatitis have been published before the year 2000 and are of poor methodological quality. Of the 19 randomised controlled clinical trials which were included in the assessment seven evaluated topical corticosteroids in comparison to placebo, other topical corticosteroids or tacrolimus, which is one of the calcineurin inhibitors. One of these studies concluded that in the treatment of children who are older than two years the topical corticosteroid fluocinolone acetonide is more effective compared to placebo. The authors found no proof for adverse local side effects or for adrenal suppression attributable to the Fluocinolone Acetonide therapy. A second trial demonstrated that in adult as well as pediatric patients (older than three months), once the disease has been stabilized, the risk of relapse of atopic dermatitis can be significantly reduced by extended intermittent dosing with fluticasone propionate. With regard to side effects (such as skin atrophy) no differences were found between fluticasone propionate and placebo in this study. Three selected studies comprised a comparison among different kinds of corticosteroids. These studies compared Hydrocortisone with betamethasone valerate, fluticasone propionate and desonide respectively. Hydrocortisone is one of the most applied milder corticosteroids. Based on...
these studies, the application of hydrocortisone in the treatment of small children can be considered as safe. From one of the studies, it can be concluded that treatment with betamethasone valerate over a short period is as effective as applying the milder corticosteroid hydrocortisone over a longer time period. Compared to fluticasone propionate and desonide hydrocortisone appears to be less effective. Due to the small number of randomised controlled clinical trials of sufficient quality within this field, not all available corticosteroids were analysed in the assessment. Two trials which were documented by the same author and which contain a comparison of corticosteroids with tacrolimus were selected. Both these studies showed, through comparing disease severity scores and affected body surface areas, that tacrolimus is more effective than hydrocortisone acetate in children with moderate to severe atopic dermatitis. However, the children treated with tacrolimus more often experienced a burning sensation on the skin. In most cases this adverse local side effect disappeared after three to four days of treatment. Other side effects showed no differences between tacrolimus and hydrocortisone acetate. No studies comparing corticosteroids with pimecrolimus in the treatment of paediatric patients with atopic dermatitis were found. Two studies showed that in treating children with moderate to severe atopic dermatitis tacrolimus is significantly more effective than placebo. On the other hand, in one of the two studies the incidence of a burning skin, of varicella and of pruritis was higher in the group of patients treated with tacrolimus. No differences were measured between the three available concentrations of tacrolimus. The observed tacrolimus blood concentrations in these studies were consistent with minimal absorption of the substance through the affected skin.

Seven of the included studies compared the calcineurin inhibitor pimecrolimus with placebo. Some of these studies also included children under two years of age, whereas in Germany pimecrolimus is currently only authorized for the treatment of children aged above two years. In three studies the median reductions of the disease severity scores were larger following treatment with pimecrolimus compared to placebo. In three other studies the effectiveness of pimecrolimus was assessed on the basis of the incidence of disease flares and the time passed between the onset of the therapy and the occurrence of the first flare. In all three studies the number of patients not experiencing a flare within six or twelve months after therapy start was significantly larger in the pimecrolimus group. Likewise, the median time passed until the first flare was significantly longer in the pimecrolimus group compared to the placebo group. With regard to treatment side effects no differences were found. In addition, the authors of two of the studies conclude that intermittent treatment with pimecrolimus can reduce the need for topical corticosteroids. Only one study directly compared tacrolimus with pimecrolimus. No significant differences were found between the two calcineurin inhibitors in this study.

Two studies analysed possible changes in the quality of life experienced by the children affected by atopic dermatitis or by their parents due to the treatment with tacrolimus or pimecrolimus. More than half of the children treated with tacrolimus reported positive effects of the therapy on their quality of life. Treatment with pimecrolimus appeared to have a beneficial effect on the parents’ quality of life. Fourteen publications were used for the description of the economic background, of which nine were engaged with the costs of atopic dermatitis. Of the five other studies that were included two are systematic reviews. One of these two systematic reviews included only studies considering cost-effectiveness in paediatrics, which were all available as original papers. The authors of the second systematic review made a comprehensive model calculation for tacrolimus and pimecrolimus compared with topical corticosteroids. From this model calculation it was concluded that Pimecrolimus, when applied in the treatment of children with mild to moderate atopic dermatitis, is inferior to topical corticosteroids, in that the costs for a treatment with Pimecrolimus are higher whereas the effect is less. The treatment with Tacrolimus appeared also to be more expensive than that with topical corticosteroids, but also more effective. The incremental costs per quality-adjusted life year varied, depending on the treatment strategy and the affected part of the body, from 9083 GBP to 35,669 GBP. The other three economic studies also contain model calculations. In one of these studies the costs and utility of pimecrolimus are evaluated in comparison to corticosteroids. In addition, they calculate the incremental costs of pimecrolimus vs. placebo per quality-adjusted life year. The authors of this study conclude that in the treatment of children with mild to moderate atopic dermatitis the application of Pimecrolimus is inferior to that of topical corticosteroids.

The two other studies provide a calculation of the cost-effectiveness of Pimecrolimus in comparison to placebo and corticosteroids. Both studies calculate in a Markov-model the incremental costs per quality-adjusted life year of pimecrolimus vs. placebo and corticosteroids. Topical corticosteroids were, in both studies, only applied in case of disease flares of a predefined severity. During the treatment with corticosteroids, Pimecrolimus was not applied. One of the studies calculated for the children included in the study population total incremental costs of 1267 USD from the viewpoint of the Canadian legislators or 1185 USD from the viewpoint of the Canadian society. The incremental quality-adjusted life year was found to be 0.3. From the viewpoint of the Canadian legislators the incremental costs per quality-adjusted life year were estimated to be 40,000 USD, from the viewpoint of the Canadian society this was 38,000 USD. According to the other study, from the viewpoint of the American society the calculated incremental costs per quality-adjusted life year amounted to 34,108 USD. The social and ethical aspects of atopic dermatitis mostly concern psychosomatics, improving of the quality of life...
of the patients and instructing patients and their relatives. With regard to the psychosomatic aspects the relation between the child and its parents is of particular importance. Instructing patients and their relatives can teach them how to deal with the disease and the psychosocial limitation it causes in everyday life. Regarding the quality of life it has been proven that treatment with the newer substances tacrolimus and pimecrolimus can have a positive effect.

In addition to the conventional treatment with corticosteroids and calcineurin inhibitors patients often opt for "off label use" pharmaceuticals. In most cases these pharmaceuticals are not reimbursed and have to be paid for by the patients, or their parents, themselves.

6. Discussion

For five decades topical corticosteroids has been the first choice therapy in the treatment of atopic dermatitis patients. Their effectiveness has been proven by several studies. In the treatment of children the long term application of topical corticosteroids or the application of topical corticosteroids on sensitive skin areas has been associated with side effects such as skin atrophy. Today, with the newer generations of topical corticosteroids the occurrence of these adverse side effects appears to be less frequent.

The effectiveness of the topical calcineurin inhibitors has also been proven in a number of studies. But since they have only been authorised a few years ago, experiences both tacrolimus and pimecrolimus are far less than those with topical corticosteroids. So far, the only adverse side effect of the calcineurin inhibitors appears to be a burning sensation of the skin, which tends to decrease and disappear over time. In the case of tacrolimus, the longest run time of the studies assessed was twelve weeks. Therefore, no conclusions could be drawn concerning the long-term application of tacrolimus. Likewise we lack evidence concerning the possible carcinogenicity of calcineurin inhibitors in humans.

Only two studies were identified which provided a direct comparison of calcineurin inhibitors (tacrolimus) and corticosteroids. According to the authors of these studies tacrolimus is more effective than hydrocortisone acetate in the treatment of children with moderate to severe atopic dermatitis. Randomised controlled trials comparing corticosteroids with pimecrolimus were not found. Two of the assessed studies however concluded that the intermittent treatment with pimecrolimus can reduce the need for topical corticosteroids.

In relation to the economic aspects of the treatment of atopic dermatitis a point for discussion concerns the argument of the authors of two economic studies, who say that pimecrolimus is cost-effective because the calculated costs per quality-adjusted life year are lower than the frequently hawked value of 50,000 USD, whereas in the end it is up to policy makers to decide on the actual value of a quality-adjusted life year.

Considering the ethical and social aspects of atopic dermatitis, it is clear that atopic dermatitis can be quite burdensome on patients quality of life and that patients often face social exclusion in their everyday life. The latter could at least be reduced through providing the people who are not affected with more information about the disease, for example in school settings. Considering juridical aspects, treatment alternatives to the already mentioned conventional treatment should be considered.

7. Conclusions/recommendations

From a medical as well as an economical viewpoint, there appears to be insufficient evidence stating that inflammatory steroid-free substances are more effective and/or efficient than topical corticosteroids. Based on the results of the studies that have been included in this assessment therapies based on calcineurin inhibitors seem to constitute a good alternative in case a child is unresponsive or intolerable to topical corticosteroids and for the treatment of intertriginous areas.

Kurzfassung

1. Gesundheitspolitischer Hintergrund

In den Industrienationen sind ca. 2,5% der Bevölkerung – der Großteil davon Kinder – von Neurodermitis betroffen. In Deutschland leiden zwischen 2% und 10% der Bevölkerung mehr oder weniger stark an dieser Erkrankung, Nach Angaben der Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und des Berufsverbandes Deutscher Dermatologen (BVDD) ist in Deutschland die Prävalenz der Neurodermitis bis zum Schulanfang in den letzten Jahrzehnten deutlich gestiegen und liegt derzeit zwischen 8% bis 16%. Damit stellt sie die häufigste chronische Hauterkrankung im Kindesalter dar.

2. Wissenschaftlicher Hintergrund

Die Manifestation der Neurodermitis ist äußerst variabel: Klinische Unterschiede lassen sich sowohl im altersabhängigen Verlauf als auch im zeitgleichen Auftreten von verschiedenen primären und sekundären Symptomen erkennen. Der quälende Juckreiz tritt sowohl tagsüber, am stärksten aber abends und in der Nacht auf. Er ist für die meisten betroffenen Kinder das zentrale Problem der Neurodermitis.

Es gibt keine generelle Ursache für Neurodermitis, vielmehr spielen mehrere Einzelfaktoren zusammen. Zu diesen gehören sowohl endogene (persönliche) Faktoren (wie erbliche Veranlagung oder psychische Faktoren) als auch Umweltinflüsse (wie Allergene und Hautreizungen). Das Hauptziel der Therapie im Fall einer Neurodermitis ist es, die Hauterkrankung unter Kontrolle zu bekommen und zu reduzieren. Im Mittelpunkt der Behandlung von Kindern mit atopischer Dermatitis steht das Vermeiden des Austrocknens der Haut, das Erleichtern der Symptome...
(wie zum Beispiel des Juckreizes und der Hautentzündungen) und das Identifizieren und Vermeiden von Provokationsfaktoren. Diese Maßnahmen werden gesetzt, um eine Verbesserung der Lebensqualität der Kinder zu erreichen. Die Behandlung muss individuell auf die betroffenen Kinder abgestimmt werden. Zu den Behandlungsmöglichkeiten der Neurodermitis zählen sowohl topisch (äußerlich) als auch systemisch (innerlich) anwendbare Medikamente. Zur topischen antinfiammatorischen Behandlung der Neurodermitis ist der Einsatz von Kortikosteroidpräparaten eine seit Jahrzehnten durchgeführte Standardtherapie. Vor einigen Jahren wurde außerdem eine neue Wirkstoffgruppe, die Calcineurininhibitoren (die Wirkstoffe Tacrolimus und Pimecrolimus), die zur topischen antientzündlichen Behandlung angewandt wird, zugelassen.

Die Neurodermitis stellt aufgrund ihrer hohen Prävalenz einen relevanten Kostenfaktor für das deutsche Gesundheitssystem dar. Für 1999 wurden allein die Kosten für die Behandlung von Neurodermitispatienten mit Kortikosteroiden auf 230 Millionen Euro pro Jahr für das deutsche Gesundheitssystem geschätzt. Schließt man andere direkte Kosten wie die für Krankenhausaufenthalte oder Arztpraxenübungen, kommt man auf ca. 3,57 Billionen Euro. Hinzu kommen verschiedenste Formen von Selbstbeteiligung. Aufgrund der steigenden Prävalenz der Neurodermitis ist mit einem weiteren Anstieg der Kosten für das Gesundheitssystem zu rechnen.

3. Forschungsfragen

Als Forschungsfragen sind zu nennen: Welche medizinische Effektivität weisen die verschiedenen antientzündlichen topischen Wirkstoffen zur Behandlung der Neurodermitis in der Pädiatrie auf? Welche Risiken weisen diese therapeutischen Maßnahmen auf? Wie ist die ökonomische Effizienz der verschiedenen antientzündlichen topischen Wirkstoffe zur Behandlung der Neurodermitis in der Pädiatrie zu beurteilen? Welche ethischen, sozialen und juristischen Aspekte sind zu berücksichtigen?

4. Methodik

Vorliegender HTA-Bericht verfolgt die Methodik eines systematischen Literaturreviews. Aus der systematischen Literatursuche (DIMDI-HTA-Superbase sowie HTA- und Cochrane-Datenbanken, August 2006) resultieren 1335 Zusammenfassungen. Nach einem zweiteiligen Selektionsprozess nach einheitlichen, vorab definierten Kriterien verbleiben 19 Volltexte für die Beantwortung der medizinischen Fragestellung, fünf Texte werden für die ökonomische Fragestellung bewertet und acht Artikel werden der Behandlung der ethischen Aspekte zugeordnet. Für die Behandlung der juristischen Aspekte werden relevante Gesetzes texte herangezogen. Diese Literatur wird gemäß festgelegter Kriterien bewertet. 26 Publikationen werden entsprechend durch Handsuche ergänzt.

5. Ergebnisse

Obwohl topische Kortikosteroide häufig in der Pädiatrie angewendet werden, wurden in den letzten Jahren nur rasend wenige randomisierte kontrollierte Studien (RCT) zu deren Effektivität bei Kindern publiziert. Der Hauptteil der klinischen Studien zur topischen Anwendung von Kortikosteroiden bei Neurodermitis wird im Berichtszeitraum bis 2000 dargestellt und ist von mangelhafter Qualität. Von den insgesamt 19 RCT, die für den medizinischen Teil der Themenstellung von inhaltlicher Relevanz sind, untersuchen sieben die Effektivität von Kortikosteroiden in der Behandlung von Kindern mit Neurodermitis, entweder im Vergleich zu Placebo, zu anderen topischen Kortikosteroiden oder zu Tacrolimus (einem der Calcineurininhibitoren).

Ein RCT weist nach, dass im Vergleich zu Placebo, Fluocinolonaclonidon (ein topisches Kortikosteroid) bei Kindern ab zwei Jahren einen größeren Therapieeffekt zeigt. Des Weiteren werden in dieser Studie keine Beiwirkungen (wie lokale Nebenwirkungen oder für eine Hemmung der Hypophysennebennierenausgabe infolge der Fluocinolonaclonidontherapie) gefunden. In einer zweiten Studie wird gezeigt, dass sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern (ab drei Monaten) nach Stabilisierung der Neurodermitis, das Risiko eines Rezidivs durch eine längere intermittierende Anwendung (über vier Wochen) gesehen werden kann. Hinsichtlich Nebenwirkungen (wie Hautverdünnung) der Medikation, können bei längerer intermittierender Anwendung keine Unterschiede zwischen Fluocinonapropionat und Placebo gefunden werden. Zum Vergleich von verschiedensten Corticosteroiden untereinander werden nur drei RCT bewertet. In diesen Studien wird die Behandlung mit Hydrokortison bei Kindern im Vergleich zu Betamethasonvalerat, Fluticasponapropionat bzw. Desonid evaluiert. Hydrokortison ist eines der meistangewendeten milden topischen Kortikosteroiden. Die Anwendung dieses Wirkstoffs kann auf Basis der Studien auch bei kleinen Kindern als sicher betrachtet werden. Aus einer der Studien ergibt sich, dass eine kurze Behandlung mit Betamethasonvalerat gleich effektiv ist, wie eine längere Anwendung des milden Kortikosteroids Hydrokortison. Im Vergleich zu Fluticasponapropionat bzw. Desonidasalbe erscheint Hydrokortison weniger wirksam. Da es nur eine geringen Anzahl an qualitativ hochwertigen Studien zum Vergleich von verschiedenen topischen Kortikosteroiden gibt, werden in diesem HTA-Bericht nicht alle Kortikosteroid analysiert.

Es werden zwei RCT, beide mit demselben Erstaute, der einen Vergleich von Kortikosteroiden mit Tacrolimus salbe enthalten, bewertet. In beiden Studien zeigt sich, einerseits die Tacrolimus salbe signifikant wirksamer als Hydrokortisonacetat, da die mediane Reduktion des EASI-Score (Index für die betroffene Körperoberfläche und den Schweregrad des Ekzems), des mEASI-Score (eines modifizierten EASI-Score) und der betroffenen Körperober-
flächen bei den mit Tacrolimus behandelten Kindern größer war. Andererseits wird in den beiden Tacrolimusgruppen signifikant öfter ein brennendes Gefühl in der Haut gemeldet. Bei den meisten Kindern geht diese unerwünschte Nebenwirkung nach drei bis vier Tagen zurück. Bei anderen Nebenwirkungen der Therapie zeigen sich keine Unterschiede zwischen Tacrolimus und Hydrokortisonacetat. Es liegen keine RCT zu einem klinischen Vergleich von Kortikosteroiden vs. Pimecrolimus in der Behandlung von Kindern mit Neurodermitis vor.

Zwei Studien zeigen bei Kindern mit moderater bis schwerer Neurodermitis ein signifikant besseres Ansprechen auf die Therapie bei einer Behandlung mit Tacrolimus (0,03%, 0,1% und 0,3%) im Vergleich zu Placebo. Allerdings ist in einer der beiden Studien die Inzidenz von brennender Haut, von Varicella und von Juckreiz in der 0,03-%-Tacrolimus-höher als in der Placebogruppe. Zwischen den drei Wirkstoffmengen ergeben sich keine signifikanten Unterschiede. Die Aufnahme von Tacrolimus im Blut der Patienten scheint vereinbar mit einer minimalen systemischen Aufnahme des Wirkstoffs.

Zum Vergleich von Pimecrolimus mit Placebo liegen sieben Studien vor. Einige der oben genannten Studien haben in ihr Patientenkollektiv Kinder unter zwei Jahren aufgenommen. Zurzeit liegt in Deutschland aber noch keine offizielle Zulassung für Pimecrolimus zur Behandlung von Neurodermitis bei Kleinkindern (unter zwei Jahren) vor. Bei drei der Studien sind die Veränderungen der Neurodermitis und die mediane Reduktion des EASI-Score, des mEASI-Score und des IGA (Investigator Global Assessment)-Score bei der Behandlung mit Pimecrolimus im Vergleich zu Placebo größer. In drei RCT wird die Effektivität von Pimecrolimus im Vergleich zu Placebo anhand der Inzidenz von Schüben und dem Zeitraum bis zum ersten Schub ab dem Beginn der Therapie beurteilt. In allen drei Studien ist der Anteil von Patienten ohne Schübe innerhalb von sechs bzw. zwölf Monaten signifikant größer in der Gruppe, die mit Pimecrolimus statt Placebo behandelt wird. Ebenso ist die mediane Zeit bis zum ersten Schub in der Pimecrolimus-signifikant länger als in der Placebogruppe. Es zeigt sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Nebenwirkungen. Zusätzlich besagen zwei der Studien, dass die Anwendung von Pimecrolimus den Verbrauch von Kortikosteroiden (die in den Studien zugelassen waren im Falle von Schüben) reduziert. Zum direkten Vergleich der Calcineurininhibitoren Tacrolimus und Pimecrolimus liegt eine Studie vor, die keine signifikanten Unterschiede in der Effektivität der beiden Behandlungen nachweisen kann.

In zwei Studien werden mögliche Veränderungen der Lebensqualität der betroffenen Kinder und ihrer Eltern durch Pimecrolimus bzw. Tacrolimus untersucht. Mehr als die Hälfte der mit Tacrolimus behandelten Patienten erfahren positive Effekte auf den Schweregrad des Juckreizes, auf das Selbstbewusstsein, die Gemütslage, das Schlafen und die Leistungen in der Schule. Pimecrolimus zeigt auch eine signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo in der Verbesserung der Lebensqualität der Eltern von Kindern mit Neurodermitis.

Von den insgesamt 14 für die ökonomische Themenstellung im weiteren Sinn relevanten Studien befassen sich neun mit den Kosten der Neurodermitis. Diese Studien werden für die Hintergrunddarstellung herangezogen. Bei den anderen fünf Texten handelt es sich bei zwei Publikationen um systematische Reviews. Einer dieser systematischen Reviews, behandelt in Bezug auf die Kosten- effektivität bei Kindern nur Studien, die für den gegenständlichen Bericht als Originalarbeiten vorliegen, wesentlich bei diesen Bericht hier nicht näher eingegangen wird. Im zweiten systematischen Review wird eine umfangreiche Modellrechnung für Tacrolimus und Pimecrolimus bei Kindern und Erwachsenen modelliert. Die Modellrechnung kommt zu dem Ergebnis, dass die Anwendung von Pimecrolimus bei Kindern mit milder bis moderater Neurodermitis durch die Anwendung mit topischen Kortikosteroiden dominiert wird. Das heißt, die Kosten von Pimecrolimus sind, bei einer geringeren Effektivität, höher. Die Behandlung mit Tacrolimus weist in dieser Modellrechnung zwar höhere Kosten, aber auch eine höhere Effektivität als Kortikosteroide auf. Die inkrementellen Kosten pro qualitätsbereinigtem Lebensjahr (QALY) bewegen sich je nach Behandlungsstrategie und Körperregion (Gesicht oder Ganzkörper) zwischen 9083 GBP und 35.669 GBP.

Die anderen drei Studien sind ebenfalls Modellrechnungen. Eine dieser Studien vergleicht ebenfalls Kosten und Nutzen von Pimecrolimus vs. Kortikosteroiden. Zusätzlich werden die inkrementellen Kosten pro QALY von Pimecrolimus vs. Placebo berechnet. Diese Studie kommt zum Ergebnis, dass die Anwendung von Pimecrolimus bei Kindern mit milder bis moderater Neurodermitis durch die Anwendung mit topischen Kortikosteroiden dominiert wird.

Die beiden anderen Studien berechnen die Kosteneffektivität von Pimecrolimus vs. Placebo (das heißt, die inkrementellen Kosten pro QALY für Pimecrolimus vs. Placebo). Beide berechnen in einem Markov-Modell die inkrementelle Kosteneffektivität von Pimecrolimus vs. Placebo. Beide Strategien wird das Kortikosteroid erst ab einem definierten Schweregrad verabreicht. Während der Behandlung mit dem Kortikosteroid erfolgt keine Behandlung mehr mit Pimecrolimus. Eine der Studien berechnet für die teilnehmenden Kinder inkrementelle Kosten aus Sicht des kanadischen Gesetzgebers von 1267 USD und aus Sicht der gesamten Gesellschaft von 1185 USD. Die inkrementellen Kosten von Pimecrolimus liegen bei 0,3. Die inkrementellen Kosten pro QALY liegen aus Sicht des kanadischen Gesetzgebers bei 40.000 USD und aus Sicht der gesamten Gesellschaft bei 38.000 USD.

Die andere Studie berechnet die inkrementellen Kosten pro QALY für die betroffenen Kinder mit 34.108 USD. Die soziale und ethische Diskussion geht vor allem auf psychosomatische Aspekte, die Verbesserung der Lebensqualität und Neurodermitisschulungen ein. Im Hinblick auf die psychosomatischen Aspekte bei Neurodermitismanifestationen spielt vor allem die Beziehung zu den Eltern eine große Rolle.
In den Neurodermitischulungen lernen Patienten als auch Angehörige einen besseren Umgang im täglichen Leben mit der Erkrankung als auch mit psychosozialen Einschränkungen.

In Bezug auf die Lebensqualität wird festgestellt, dass eine Behandlung mit den beiden neueren Wirkstoffen Tacrolimus und Pimecrolimus eine positive Auswirkung auf die Lebensqualität der Patienten mit sich bringt. Zusätzlich zu herkömmlichen Behandlungen mit Calcineurininhibitoren (Tacrolimus und Pimecrolimus) und Kortisontherapie entscheiden sich Patienten häufig für eine Therapie mit rezeptfreien „Off Label Use“-Arzneimitteln, die jedoch in den meisten Fällen von den Patienten selbst bezahlt werden müssen.

6. Diskussion

Topische Kortikosteroide haben fünf Jahrzehnte lang die Therapie der Patienten mit Neurodermitis maßgeblich bestimmt und sind durch mehrere Studien nachweislich indiziert. Bei Kindern besteht bei längerer Anwendung von potenzen topischen Kortikosteroiden und Anwendung auf sensible Hautarealen die Gefahr von Nebenwirkungen wie z. B. Hautatrophie. Derzeit, mit den neueren Kortikosteroide, kommen, die früher zum Teil ausgeprägten Nebenwirkungen seltener vor.

Die Wirksamkeit der neueren topischen Calcineurininhibitoren wurde bereits in mehreren Studien belegt. Weil Tacrolimus und Pimecrolimus erst vor wenigen Jahren zugelassen wurden, fehlen für diese Calcineurininhibitoren noch größere Erfahrungen aus der Praxis. Bisher scheint deren einzige Nebenwirkung das mit der Zeit nachlassende Brennen auf der Haut bei/nach Anwendung zu sein. Für Tacrolimus war die längste Laufzeit der hier bewerteten Studien nur zwölf Wochen, weshalb über die Effekte einer Langzeitanwendung von Tacrolimus keine schlüssigen Aussagen erfolgen können. Die Datenlage zur möglichen Photokarzinogenität der Anwendung von Calcineurininhibitoren bei Menschen ist noch sehr dünn, weshalb die Bedeutung der Befunde der tierexperimentellen Studien für Menschen noch unklar ist.

Zum direkten Vergleich der Effektivität und Sicherheit von Tacrolimus und Kortikosteroiden liegen nur zwei Studien vor. Laut den Autoren dieser Studien ist bei Kindern mit moderater bis schwer ausgeprägter Neurodermitis die Tacrolimusgabe stabiler wirksam als Hydrokor-tisonacetat. Studien zum direkten Vergleich von Pimecrolimus mit Kortikosteroiden gibt es leider nicht. Zwei RCT haben gezeigt, dass die intermittierende Anwendung von Pimecrolimus den Verbrauch von Kortikosteroiden reduzieren kann.

In Bezug auf die ökonomischen Aspekte ist zu diskutieren, dass vonseiten der Autoren Ellis et al. und Coyle et al. argumentiert wird, Pimecrolimus sei kosteneffektiv, da die berechneten QALY unterhalb des immer wieder kolportierten Wert von 50.000 USD liegen. Letztendlich liegt es aber immer im Ermessen der jeweiligen Entscheidungsträger in einer Gesellschaft, wie viel ihnen ein QALY wert ist.

Hinsichtlich der ethischen und sozialen Aspekte wird angemerkt, dass Neurodermitispatienten häufig unter Ausgrenzung im Alltag leiden. Diese soziale Ausgrenzung könnte durch bessere Aufklärung vermieden werden. In Bezug auf die juristischen Aspekte, bietet sich an, Alternativbehandlungen als anerkannte Behandlungsmöglichkeiten in die Therapie miteinzubeziehen.

7. Schlussfolgerung/Empfehlung

Sowohl aus medizinischer als auch aus ökonomischer Sicht liegen derzeit noch nicht ausreichend Beweise dafür vor, dass es für die Therapie von Kindern mit Neurodermitis neben Kortikosteroiden andere antientzündliche topische steroidfreie Präparate gibt, die effektiver und/oder effizienter sind. Aufgrund der in diesem HTA-Bericht analysierten und zusammengefassten Studienergebnisse stellen in der Behandlung von Kindern mit Neurodermitis Calcineurininhibitoren eine gute Alternative zu Kortikosteroiden dar, wenn das Kind keine Kortikosteroide verträgt oder nicht (mehr) ausreichend auf die Therapie mit diesen anspricht und bei der Behandlung von Läsionen an hautempfindlichen Lokalisationen.

Erratum

Abstract Englisch/Results: The calculations show that the treatment with pimecrolimus is inferior to the treatment with topical corticosteroids in children with mild to moderate atopic dermatitis.

Korrespondenzadresse:
Mag. Barbara Fröschl
Gesundheit Österreich GmbH, Geschäftsbereich ÖBIG, Stubenring 6, Wien, Tel.: +43-1-51561 150
froeschl@oebig.at

Bitte zitieren als
Fröschl B, Arts D, Leopold C. Topische antientzündliche Behandlung der Neurodermitis im Kindesalter. GMS Health Technol Assess. 2007;3:Doc09.

Artikel online frei zugänglich unter
http://www.eimgs.de/erj/journals/hta/2007-3/hta000044.shtml

Veröffentlicht mit Erratum: 22.04.2008

Der vollständige HTA-Bericht steht zum kostenlosen Download zur Verfügung unter:
http://gripsdb.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta186_bericht_de.pdf

Copyright
©2007 Fröschl et al. Dieser Artikel ist ein Open Access-Artikel und steht unter den Creative Commons Lizenzbedingungen (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.de). Er darf vervielfältigt, verbreitet und öffentlich zugänglich gemacht werden, vorausgesetzt dass Autor und Quelle genannt werden.