

Stellungnahme der GD Gesellschaft für
Dermopharmazie e. V.

Topische Basistherapie bei Neurodermitis – Evidenzbasierte Beratung in der Apotheke

GD Gesellschaft für Dermopharmazie
Gustav-Heinemann-Ufer 92
50968 Köln
Tel.: 02162/67454
Fax: 02162/80589
E-Mail: webmaster@gd-online.de



In Deutschland und in anderen europäischen Ländern leiden bis zu 20 Prozent aller Kinder sowie zwischen zwei und acht Prozent aller Erwachsenen zumindest zeitweilig unter einer auch als „atopisches Ekzem“ oder „atopische Dermatitis“ bezeichneten Neurodermitis ([1-3] und dort zitierte Literatur). Dabei handelt es sich um eine chronische oder chronischrezidivierende, nicht kontagiöse Hauterkrankung, deren klassische Morphologie und Lokalisation altersabhängig unterschiedlich ausgeprägt ist und die zumeist mit starkem Juckreiz einhergeht.

Die Erkrankung weist unterschiedliche Schweregrade auf, wobei die Mehrheit der Patienten unter einer leichteren Form der Neurodermitis leidet. Je nach Lokalisation und Ausdehnung kann es sich bei der Neurodermitis jedoch auch um eine schwere Hauterkrankung handeln, die die Lebensqualität deutlich und langfristig mindert ([1-3] und dort zitierte Literatur). Häufigere Komplikationen der Neurodermitis stellen Superinfektionen durch *Staphylococcus aureus*, virale Infektionen oder Mykosen dar [1-4].

Leitlinien als Beratungsgrundlagen zur Therapie der Neurodermitis

Da die Neurodermitis in unterschiedlichsten klinischen Erscheinungsformen auftritt und der Erkrankung eine vielseitige, noch nicht in allen Einzelheiten aufgeklärte Pathogenese zugrunde liegt, stellt ihre Therapie eine große Herausforderung dar. Konsentiierte Expertenempfehlungen zur Therapie, die auch für die Beratung in der Apotheke genutzt werden können, geben eine von der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und anderen deutschsprachigen Fachgesellschaften herausgegebene S2K-Leitlinie [3] sowie eine vom „European Dermatology Forum“ (EDF) und anderen europäischen Fachorganisationen in zwei Teilen veröffentlichte europäische S2k-Leitlinie [1, 2].

Die vorliegende Stellungnahme bezieht sich im Wesentlichen auf die europäische Leitlinie, da diese zuletzt im Mai 2018 aktualisiert wurde. Die letzte Fassung der DDG-Leitlinie, die unter der Website der „Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften“ (AWMF) veröffentlicht wurde und deren Gültigkeit im November 2018

bis zum 30. März 2020 verlängert wurde, bildet dagegen noch den Stand des Wissens von März 2015 ab. Sie wird deshalb zurzeit überarbeitet.

Sowohl die DDG- als auch die europäische Leitlinie empfehlen, bei Neurodermitis eine der klinischen Ausprägung angepasste Stufentherapie durchzuführen. Dabei werden in beiden Leitlinien die Schweregrade 1 („Trockene Haut“ bzw. „baseline“), 2 („Leichte Ekzeme“ bzw. „mild“), 3 („Moderate Ekzeme“ bzw. „moderate“) und 4 („Persistierende, schwer ausgeprägte Ekzeme“ bzw. „severe“) unterschieden. Die europäische Leitlinie differenziert die Schweregrade 2 bis 4 zusätzlich über den von der „European Task Force of Atopic Dermatitis“ (ETFAD) entwickelten und in zahlreichen klinischen Studien benutzten SCORAD (Scoring of atopic dermatitis). Außerdem gibt sie für die Schweregrade 3 und 4 gesonderte Empfehlungen zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern.

Nomenklatur und regulatorischer Status von topischen Basistherapeutika

Ein zentrales Element in der Behandlung der Neurodermitis, das in den beiden genannten Leitlinien ausführlich beschrieben und bei allen Schweregraden der Erkrankung empfohlen wird, ist die topische Basistherapie. Darunter ist die Anwendung von Externa zu verstehen, die entweder keine oder keine pharmakologisch aktiven Wirkstoffe enthalten. Regulatorisch kann es sich bei den Produkten um Arzneimittel (Fertigarzneimittel oder Rezepturarzneimittel), stoffliche Medizinprodukte oder kosmetische Mittel (Kosmetika) handeln ([1, 5] und dort zitierte Literatur).

Die wirkstofffreien, sogenannten „Basissalben“, „Basisfettsalben“, „Basiscremes“ und

„Basislotionen“ („blande“ Externa) wurden früher meist als registrierte Fertigarzneimittel vermarktet. Mit Ablauf der Nachzulassungsfrist wurden viele dieser Produkte jedoch vom Markt genommen. Andere wurden einem regulatorischen Produktwechsel („product switch“) unterzogen und werden seitdem, nicht selten in identischer Zusammensetzung, als Medizinprodukte oder als Kosmetika vermarktet. Rezeptur- oder defekturmäßig hergestellte Basistherapeutika können dagegen prinzipiell weiter als Arzneimittel in Verkehr gebracht werden, weil für sie keine Zulassungspflicht besteht.

In der englischsprachigen Literatur – so auch in der europäischen Neurodermitis-Leitlinie – werden die topischen Basistherapeutika meist unabhängig von ihrem regulatorischen Status als „Emollients“ (deutsch: Emollienzien) bezeichnet. In Ergänzung dazu hat die europäische Leitlinie in der Ausgabe von Mai 2018 den neuen Begriff „Emollients plus“ eingeführt. Darunter versteht sie topische Basistherapeutika mit Zusätzen von speziellen Wirksubstanzen, die nicht für arzneiliche Zwecke verwendet werden. Die betreffenden Produkte können deshalb prinzipiell als Medizinprodukte oder als Kosmetika in Verkehr gebracht werden.

Nicht als „Emollients plus“ gelten die als „Moisturizer“ bezeichneten Formulierungen, bei denen hydrationsfördernde Wirkstoffe („Humactants“), wie Harnstoff oder Glycerin, in die jeweilige Grundlage eingearbeitet sind. Ein im Jahr 2017 erschienener Cochrane-Review hat jedoch deutlich gemacht, dass die englischsprachigen Termini „Emollient“ und „Moisturizer“ im Zusammenhang mit der Ekzemtherapie wechselnd und nicht klar definiert verwendet werden [6, 7]. Die

meisten der als Fertigprodukte vermarkteten „Moisturizer“ sind heute ebenfalls als Medizinprodukte oder als Kosmetika in Verkehr.

Zur Abschwächung des Risikos, dass die zur topischen Basistherapie bei Neurodermitis angebotenen Kosmetika als räsentationsarzneimittel aufgefasst werden könnten, empfiehlt die GD, diese Produkte als „Dermokosmetika zur Anwendung bei Neurodermitis“ bzw. als „Dermocosmetics for use in atopic eczema“ zu bezeichnen. Unter diesem Titel wird die GD demnächst eine eigene Leitlinie herausgeben, in der auch die Problematik der regulatorischen Abgrenzung von Dermokosmetika zu Arzneimitteln und zu Medizinprodukten beleuchtet wird.

Klinische Bedeutung der topischen Basistherapie bei Neurodermitis

Primäres Ziel der topischen Basistherapie bei Neurodermitis ist es, Störungen der Hautbarriere zu beheben, die zu Hauttrockenheit (Xerose) und als Folge davon zu Hautirritationen, Juckreiz und einer Ausbreitung des krankheitsrelevanten Erregers *Staphylococcus aureus* führen können [1, 3, 8]. Die Galenik des verwendeten Produkts sollte immer auf den individuellen Hautzustand abgestimmt sein, wobei in Akutphasen des Ekzems eher hydrophile und im chronischen Stadium sowie bei Winterklima eher lipidreichere Formulierungen hilfreich sind. Nähere Informationen zur Auswahl von hautzustandsgerechten Grundlagen finden sich in der sogenannten „Topika-Leitlinie“ der DDG [5], an deren Erarbeitung auch die GD beteiligt war.

Die Verwendung topischer Basistherapeutika ist im Regelfall bereits von Geburt an angezeigt.

So wurde in Studien belegt, dass bei prädisponierten Säuglingen durch die frühzeitige Anwendung solcher Produkte die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Neurodermitis um bis zu 50 Prozent reduziert werden kann [9, 10]. Zudem konnte in einer placebokontrollierten Doppelblindstudie bei zwei- bis sechsjährigen Kindern schon nach vierwöchiger Anwendung einer 15 Prozent Glycerin enthaltenden O/W-Creme eine über mehrere Wochen anhaltende Verbesserung von bereits bestehender Hauttrockenheit gezeigt werden [11].

Weitere Studien zur hydrationsfördernden Wirkung von glycerinhaltigen Topika bestätigen diesen Befund sowohl für die Anwendung bei Kindern als auch bei Erwachsenen [12-14]. Glycerin wird deshalb in der europäischen Neurodermitis-Leitlinie, in der Neurodermitis-Leitlinie der DDG, in der Topika-Leitlinie der DDG und in einem von anderen Experten herausgegebenen Positionspapier zur Diagnostik und Therapie der Xerose als feuchtigkeitsspendender Zusatz für topische Basistherapeutika empfohlen [1, 3, 5, 8].

Interessant für das therapeutische Management der Neurodermitis ist auch die in kontrollierten Studien gewonnene Erkenntnis, dass glycerinhaltige Topika Ekzemschüben vorbeugen und den Bedarf der Patienten an topischen Glukokortikoiden senken können [15-17]. Da Glycerin – anders als der besonders häufig in Moisturizern eingesetzte Harnstoff – im Regelfall keine Hautirritationen verursacht, empfiehlt die europäische Neurodermitis-Leitlinie glycerinhaltige Topika auch zur Anwendung bei Säuglingen und Kleinkindern [1].

Neben den oben zitierten Studien finden sich in der Literatur noch zahlreiche weitere Studien

zur Wirksamkeit von Emollienten und Moisturizern bei Neurodermitis. So wurden allein für den erwähnten Cochrane-Review insgesamt 160 Studien betrachtet, von denen 77 für qualitative Aussagen und 26 für die durchgeführte Metaanalyse herangezogen wurden. Zu den interessantesten Ergebnissen der Metaanalyse gehört der Befund, dass sich für glycerinhaltige Cremes und für Zubereitungen mit anderen hydrationsfördernden Zusätzen die höchste Evidenz bei der Beurteilung der Wirksamkeit durch die Studienärzte fand [6, 7].

Topische Basistherapeutika mit speziellen Wirksubstanzen („Emollients plus“)

Ergänzend zu den oben besprochenen topischen Basistherapeutika finden sich im Markt zunehmend auch Medizinprodukte und kosmetische Zubereitungen mit Zusätzen von Stoffen oder Stoffgemischen, denen spezielle Wirkungen bei Neurodermitis zugesprochen werden. Für diese Produktkategorie wurde in der letzten Fassung der europäischen Neurodermitis-Leitlinie der neue Begriff „Emollients plus“ eingeführt. Als Beispiele aus dieser Kategorie erwähnt die Leitlinie Produkte mit Zusätzen von proteinfreiem Junghaferextrakt und von bakteriellen Lysaten aus *Aquaphilus dolomiae* oder *Vitreoscilla filiformis*.

Junghafer enthält als Aktivsubstanzen Saponine, Flavonoide und Riboflavine. Sein aufwendiger Extraktionsprozess, das Wirkprinzip der darin enthaltenen Aktivstoffe und die Rationale für den Einsatz von Junghaferextrakt enthaltenden Topika bei Neurodermitis werden in einer neueren Übersichtsarbeit ausführlich beschrieben [18]. Für eine als Kosmetikum vermarktete, konservierungsmittelfreie, sterile

O/W-Creme mit Junghaferextrakt wurde in einer offenen klinischen Studie an Kindern im Alter von sechs Monaten bis sechs Jahren festgestellt, dass die Creme bei Anwendung im Anschluss an eine 14-tägige Therapie mit topischen Glukokortikoiden eine mehrwöchige Erhaltung des durch die Glukokortikoide verbesserten Hautzustands bewirkt [19].

Ein aussagekräftiger Wirksamkeitsnachweis liegt auch für eine konservierungsmittelfreie O/W-Emulsion mit einem Lysat aus *Aquaphilus dolomiae* vor. So wurde in einer kontrollierten klinischen Studie nachgewiesen, dass die Formulierung bei Kindern im Alter von ein bis vier Jahren mit Neurodermitis des Schweregrads 2 nach zweimal täglicher Anwendung über 28 Tage den Zustand der Hautbarriere verbessert und gleichzeitig eine übermäßige Besiedlung der Ekzemherde mit *Staphylococcus aureus* verhindert [20]. Der letztgenannte Effekt wird auf eine Stabilisierung des Hautmikrobioms durch das Bakterienlysat zurückgeführt ([1, 20] und dort zitierte Literatur). Ein vergleichbarer Wirksamkeitsnachweis ist auch für Lysate aus *Vitreoscilla filiformis* publiziert [21].

Fazit und Empfehlungen für die Beratung in der Apotheke

Die topische Basistherapie gilt als Fundament in der Behandlung der Neurodermitis, die in Leitlinien und anderen maßgeblichen Publikationen bei allen Schweregraden und bei allen klinischen Erscheinungsformen der Neurodermitis empfohlen wird ([22] und dort zitierte Literatur). Sie dient primär dem Erhalt einer intakten bzw. der Wiederherstellung einer gestörten Hautbarriere und sollte auch dann durchgeführt werden, wenn bei schwereren Ekzemformen gleichzeitig wirkstoffhaltige topische und/oder systemische Arzneimittel

angewendet werden. Selbst bei einer Behandlung mit einem Biologikum wie Dupilumab sollte auf eine begleitende topische Basistherapie nicht verzichtet werden.

Zur Förderung der Adhärenz der Patienten an eine topische Basistherapie ist eine gute Zusammenarbeit von Hautärzten und Apotheken wichtig. Wird zum Beispiel vom Hautarzt oder vom Kinderarzt ein spezielles Präparat zur Basistherapie verordnet oder empfohlen, so ist es Aufgabe des beratenden Personals in der Apotheke, dem Betroffenen die richtige Anwendung und die erforderliche Auftragsmenge dieses Präparats zu erläutern.

Fehlt dagegen eine konkrete ärztliche Empfehlung für die Basistherapie, so sollte die Apotheke dem Betroffenen in eigener Regie ein geeignetes Präparat empfehlen. Dabei ist darauf zu achten, dass das galenische System des empfohlenen Präparates an den jeweiligen Hautzustand angepasst ist. Außerdem sollten im Sinne einer evidenzbasierten Therapie nur solche Präparate empfohlen werden, für die aussagekräftige Studiendaten zur Wirksamkeit und zur Verträglichkeit vorliegen.

Literatur

1. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T et al: Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 32 (2018) 657-682
2. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T et al: Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 32 (2018) 850-878

3. Werfel T, Aberer W, Ahrens F et al: Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis]. Stand: 31.03.2015. www.awmf.org
4. Biedermann T: Dissecting the role of infections in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 86 (2006) 99-109
5. Wohlrab J, Staubach P, Augustin M et al: S2k-Leitlinie zum Gebrauch von Präparationen zur lokalen Anwendung auf der Haut (Topika). Stand: 01.11.2017. www.awmf.org
6. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Arents BWM: Emollients and moisturizers for eczema: abridged Cochrane systematic review including GRADE assessments. *Br J Dermatol* 177 (2017) 1256-1271
7. Bayerl C: Nutzen von Hautpflegepräparaten bei Ekzemen – Was ist evidenzbasiert? Vortrag bei der 23. GDJahrestagung, Düsseldorf, 25.-27.03.2019. Abstract: www.gd-online.de
8. Augustin M, Wilsmann-Theis D, Körber A et al: Positionspapier – Diagnostik und Therapie der Xerosis cutis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 16 (2018), Suppl 4, 3-35
9. Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM et al: Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol* 134 (2014) 818-823
10. Horimukai K, Morita K, Narita M et al: Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 134 (2014) 824-830
11. Boralevi F, Saint Aroman M, Delarue A et al: Long-term emollient therapy improves xerosis

in children with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 28 (2014) 1456–1462

12. Blanchet-Bardon C, Tadini G, Machado Matos M et al: Association of glycerol and paraffin in the treatment of ichthyosis in children: an international, multicentric, randomized, controlled, double-blind study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 26 (2012) 1014–1019
13. Lodén M, Andersson AC, Anderson C et al: A double-blind study comparing the effect of glycerin and urea on dry, eczematous skin in atopic patients. *Acta Derm Venereol*. 82 (2002) 45–47
14. Cristaudo A, Francesconi L, Ambrifi M et al: Efficacy of an emollient dermoprotective cream in the treatment of elderly skin affected by xerosis. *G Ital Dermatol Venereol* 150 (2015) 297–302
15. Tiplica GS, Kaszuba A, Malinauskiene L et al: Prevention of flares in children with atopic dermatitis with regular use of an emollient containing glycerol and paraffin – a randomized controlled study. *Pediatr Dermatol* 34 (2017) 282–289
16. Tiplica GS, Boralevi F, Konno P et al: The regular use of an emollient improves symptoms of atopic dermatitis in children – a randomized controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 32 (2018) 1180–1187
17. Rossi AB, Bacquey A, Nocera T et al: Efficacy and tolerability of a medical device repairing emollient cream associated with a topical corticosteroid in adults with atopic dermatitis – an open-label, intra-individual randomized controlled study. *Dermatol Ther*

(Heidelb) 8 (2018) 217–228

18. Wollenberg A, Fölster-Holst R, Saint Aroman M et al: Effects of a protein-free oat plantlet extract on microinflammation and skin barrier function in atopic dermatitis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 32 (2018), Suppl 1, 1–15
19. Mengeaud V, Phulpin C, Bacquey A et al: An innovative oat-based sterile emollient cream in the maintenance therapy of childhood atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 32 (2015) 208–215
20. Bianchi P, Theunis J, Casas C et al: Effects of a new emollient-based treatment on skin microflora balance and barrier function in children with mild atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 33 (2016) 165–71
21. Gueniche A, Knaudt B, Schuck E et al: Effects of a new emollient-based treatment on skin microflora balance and barrier function in children with mild atopic dermatitis – a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Br J Dermatol* 159 (2008) 1357–1363
22. Knop M, Gürtler A, Heratizadeh A et al: Externe Therapie des atopischen Ekzems. *Hautarzt* 69 (2018) 210–216

Verfahren zur Konsensbildung

Die Stellungnahme richtet sich primär an Apotheker/-innen und deren beratendes Personal. Sie wurde gemeinsam von zwei Dermatologen und zwei Apothekern aus dem Kreis der Mitglieder der GD Gesellschaft für Dermopharmazie erarbeitet und vom Vorstand der GD zur Veröffentlichung freigegeben.

Autoren:

- Dr. Joachim Kresken, Viersen
- Prof. Dr. Dr. Andreas Wollenberg, München
- Dr. Andreas Hünerbein, Naumburg/Saale
- Prof. Dr. Petra Staubach, Mainz