

Advantan® Milch/Creme/Salbe bei Kindern mit atopischer Dermatitis und anderen entzündlich-ekzematösen Dermatosen. Eine Anwendungsbeobachtung bei 558 Kindern

R. Niedner¹
R.-P. Zaumseil²

Advantan® Milk/Cream/Ointment in Children with Atopic Eczema and other Dermatoses – An Observational Study in 558 Children

Zusammenfassung

558 Kinder (unter 15 Jahren) mit atopischer Dermatitis (AD) und anderen entzündlich-ekzematösen Dermatosen wurden zwischen Juli 2001 und März 2002 in 124 Praxen Deutschlands mit Advantan® Milch, Creme oder Salbe behandelt. Diese Kinder litten meist (fast 80%) an AD und waren im Durchschnitt 5,8 Jahre alt. Advantan zeigte in allen 3 Formulierungen einen sehr raschen Wirkungseintritt (nach 1–3 Tagen) und eine überzeugende Wirksamkeit: nach der im Durchschnitt 16,7-tägigen Therapie waren 95% der Patienten symptomfrei oder zumindest deutlich gebessert. Das zeigte sich besonders an den zu Behandlungsbeginn heftig ausgeprägten Symptomen Rötung und Juckreiz, die bei der überwiegenden Anzahl der Patienten am Ende nicht mehr vorhanden waren. Die Verträglichkeit von Advantan war mit allen 3 Formulierungen bei 98% der Kinder ausgezeichnet (gute oder sehr gute Beurteilungen). Nur ein einziger Patient zeigte eine spontan abheilende, unerwünschte Arzneimittelwirkung. Der rasche Wirkungseintritt, die kurze Behandlungsdauer, der ausgezeichnete Behandlungserfolg und die äußerst gute Verträglichkeit unterstreichen die gute Eignung von Advantan in der Behandlung von Kindern mit AD und anderen entzündlich-ekzematösen Dermatosen.

Abstract

558 children of 124 dermatologic and pediatric offices, suffering from atopic dermatitis (AD) or other inflammatory dermatoses, were treated with Advantan® milk, cream or ointment between July 2001 and March 2002. In most of them (almost 80%) an atopic dermatitis was diagnosed; the mean age was 5.8 years. All 3 formulations of Advantan showed a very fast onset of effect (after 1–3 days) and a convincing global efficacy: after an average of 16.7 days in 95% of the patients the disease had cleared or at least did improve significantly. At the start of the study the symptoms erythema and pruritus were strongly present in nearly all patients; they completely disappeared during treatment in almost all patients. For all 3 formulations the tolerance of Advantan was excellent (good or very good assessments in 98% of the children). Only one single patient suffered from a spontaneously cleared adverse event. The rapid onset of action, the short treatment duration, the excellent therapy results and tolerability, confirm the best suitability of Advantan in the treatment of children with AD or other inflammatory or eczematous dermatoses.

Einleitung

Die atopische Dermatitis (AD) zeigt eine besonders hohe Prävalenz im Kindesalter, die sich in den letzten Jahren noch deutlich

erhöht hat [1], weshalb schon zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine effektive und effiziente Therapie einzuleiten ist.

Die topischen Glukokortikosteroide gelten auch in der Behandlung von Kindern mit AD als die sichersten und wirksamsten Prä-

Institutsangaben

¹ Klinik für Dermatologie, Klinikum Ernst von Bergmann gGmbH, Potsdam

² Schering Deutschland GmbH, GE Dermatologie, Berlin

Korrespondenzadresse

Dr. med. R.-P. Zaumseil · Schering Deutschland GmbH · Med. Wiss. GE Dermatologie · Max-Dohrn-Straße 10 · 10589 Berlin · E-mail: rolf-peter.zaumseil@schering.de

Bibliografie

Akt Dermatol 2004; 30: 200–203 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York · ISSN 0340-2541 · DOI 10.1055/s-2004-814472

parate [2,3]. Sowohl die Wirkstärke und die Häufigkeit der täglichen Anwendung als auch die Dauer der Therapie müssen eingehend bei der Auswahl des optimalen Präparates berücksichtigt werden [4–8].

Dabei ist auch das Nebenwirkungspotenzial wie Verträglichkeit oder unerwünschte systemische Wirkungen eines Glukokortikosteroids ein besonders wichtiger Faktor. Bei bestimmungsgemäßem Gebrauch sollten keine nennenswerten lokalen Nebenwirkungen und keine Cortisol-suppression auftreten, und das Präparat sollte sich durch eine möglichst geringe Resorption sowie eine rasche Metabolisierung und Ausscheidung auszeichnen [9,10].

Ein Kortikosteroid, das hierfür sehr gut geeignet ist, ist Methylprednisoloneceponat (MPA), das unter dem Warenzeichen Advantan® in einer Vielfalt galenischer Formulierungen (Milch, Creme, Salbe, Fettsalbe, Lösung) in Deutschland und zahlreichen anderen Ländern zugelassen und im Handel ist.

MPA, ein halogenfreies Kortikoid der 4. Generation, zeichnet sich durch eine nahezu ideale Dissoziation zwischen erwünschter starker topischer Wirkung und äußerst geringen unerwünschten („Neben-“) Wirkungen aus. Bei bestimmungsgemäßem Gebrauch sind sowohl die topischen (Atrophie) als auch die systemischen („Neben-“) Wirkungen (endogene Cortisol-suppression) nicht oder nur äußerst minimal vorhanden [11,12].

In einer Vielzahl von klinischen Studien und Anwendungsbeobachtungen konnten die gute Wirksamkeit und Verträglichkeit von MPA bestätigt werden [11,13–17]. In diesen Prüfungen und Anwendungsbeobachtungen wurden vor allem Erwachsene behandelt. Aber auch klinische Studien bei Kindern [11,13,18,19] zeigten, dass MPA auch für Kinder sehr gut geeignet ist, was zur Zulassung der Formulierungen von Creme und Fettsalbe ab dem 3. Lebensjahr, von Milch ab dem 4. Monat führte – und für Advantan Salbe gibt es keine Alterseinschränkung.

In der vorliegenden Anwendungsbeobachtung wurden die Advantan-Zubereitungen Milch, Creme und Salbe in Abhängigkeit von Akuitätsgrad und Hautzustand eingesetzt und unter ambulanten Praxisbedingungen auf ihre Wirksamkeit und Verträglichkeit überprüft.

Patienten und Methoden

633 Patienten beiderlei Geschlechts, die an Ekzemen litten (atopisches Ekzem, Kontaktekzem, seborrhoisches Ekzem) wurden in 128 dermatologischen und pädiatrischen Praxen mit Advantan Milch, Creme und/oder Salbe behandelt. Die drei für Kinder (neben der Fettsalbe) zugelassenen Formulierungen Advantan Milch (dünnflüssige O/W-Emulsion), Creme (O/W-Emulsion) oder Salbe (W/O-Emulsion) wurden entsprechend dem Schweregrad, Hautzustand und Akuitätsgrad eingesetzt; die Behandlungsdauer sollte die zugelassenen Zeiten – 3 Wochen für Creme und Salbe und 2 Wochen für die Milch – nicht überschreiten.

Neben den demografischen und anamnestischen Daten wurden Daten zur Wirksamkeit (Wirkungseintritt und globaler Therapie-

erfolg) und Verträglichkeit erhoben, beurteilt vom Arzt und vom Patienten (Eltern).

Die folgenden objektiven und subjektiven Symptome wurden nach der üblichen Klassifizierung als „nicht vorhanden“, „gering“, „mäßig“, „stark“ – auch im Behandlungsverlauf – angegeben:

- Rötung
- Infiltration
- Nässen/Krusten
- Schuppen
- Juckreiz
- Brennen

Darüber hinaus waren genaue Aufzeichnungen zu Art und Menge der Medikation zu führen.

Die Verträglichkeit wurde während der Behandlung und zum Behandlungsende abgefragt und die aufgetretenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen dokumentiert.

Ergebnisse

Patientendaten

Von den 633 rekrutierten Patienten konnten 558 Patienten („Kinder unter 15 Jahren“; im Folgenden als „Kinder“ bezeichnet) aus 124 Zentren ausgewertet werden (die übrigen 77 Patienten wurden bei der Auswertung nicht berücksichtigt, da sie älter als 15 Jahre waren).

Säuglinge im 1. Trimenon wurden nicht so häufig in die Beobachtung aufgenommen; ein Altersgipfel liegt zwischen dem 4. und 7., ein weiterer zwischen dem 7. und 12. Jahr. (Die demografischen Daten ergeben sich im Detail aus Tab. 1.)

Überwiegend wurden Patienten mit AD in die Beobachtung eingeschlossen; „Eczema vulgare“ (d.h. bei Therapiebeginn diagnostisch noch nicht klar klassifizierbar) wurden seltener, Kon-

Tab. 1 Patientendaten (Patienten unter 15 Jahren)

Variable	männlich	weiblich	gesamt
Geschlecht n (%) ¹	284 (50,9)	271 (48,6)	558 (100)
Alter n (%) ^{1,2}	282 (100)	271 (100)	556 (100)
≤ 3 Monate	4 (1,4)	2 (0,7)	6 (1,1)
4 Monate – ≤ 1 Jahr	65 (23,0)	45 (16,6)	111 (20,0)
2 – ≤ 3 Jahre	31 (11,0)	38 (14,0)	69 (12,4)
4 – ≤ 6 Jahre	89 (31,6)	84 (31,0)	175 (31,5)
7 ≤ 12 Jahre	82 (29,1)	86 (31,7)	168 (30,2)
13 – ≤ 14 Jahre	11 (3,9)	16 (5,9)	27 (4,9)
Alter			5,8 Jahre
Mittel			5 Jahre
Median			3 Mon. – 15 Jahre
(Min – Max)			
gesamte Behandlungsdauer (Tage)			
Mittel ± Std.			16,7 ± 9,1
Median			14
(Min – Max)			(4–71)

¹ 3 Pat. ohne Angabe zum Geschlecht

² 2 Pat. ohne Angabe zum Alter

Tab. 2 Häufigkeitsverteilung der Diagnosen

Diagnosen n (%)	558 (100)
atopische Dermatitis/Neurodermitis	443 (79,4)
andere Diagnosen (außer AD)	115 (20,6)
Kontaktexzem	20 (3,6)
seborrhoisches Ekzem	13 (2,3)
andere Ekzeme	68 (12,2)
andere entzündliche Dermatosen	14 (2,5)

takt- und seborrhoisches Ekzem nur vereinzelt genannt (Tab. 2). Der Schweregrad der Dermatosen war meist mittel (64,9% der Patienten), bei 20,3% leicht und bei 14,7% schwer.

Wirksamkeit

Der **Wirkungseintritt** wurde von 546 Kindern bzw. ihren Eltern beurteilt. Wie die Abb. 1 zeigt, empfanden die Patienten den Eintritt nach dem 1.–2. Tag (die Angabe der Ärzte wird hier nicht dargestellt, da es sich hierbei meist um – ein wenig, um 1 Tag, zeitverzögerte – anamnestische Angaben durch die Eltern handelte). Tendenziell setzte die Wirkung bei der AD etwas rascher ein als bei den anderen Ekzemen.

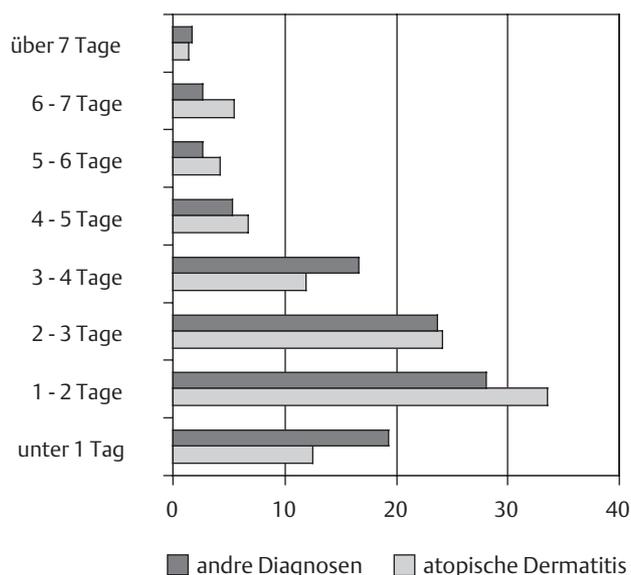


Abb. 1 Wirkungseintritt im Patientenurteil.

Am Ende der durchschnittlich 16,7-tägigen Therapie sollte als wichtige Zielvariable der **globale Therapieerfolg** von Arzt und Patient (Tab. 3) beurteilt werden. Tab. 3 stellt die Ergebnisse, unterschieden nach AD und den übrigen entzündlichen Dermatosen (meist Ekzema vulgare, Kontakt- oder seborrhoisches Ekzem) dar (das Patienten- bzw. Elternurteil weicht fast nicht vom Arzturteil ab). Am Ende der Therapie waren 95% der Patienten symptomfrei oder hatten eine deutliche Besserung, zeigten also einen Therapieerfolg.

Tab. 3 Behandlungsergebnis – Beurteilung durch Arzt und Patienten (Eltern)

	atopische Dermatitis [%] (n = 443) Arzturteil		andere Dermatosen [%] (n = 115) Arzturteil	
	[%]	Patientenurteil*	[%]	Patientenurteil*
symptomfrei	51,3	53,5	73,0	70,4
deutliche Besserung	45,4	42,2	24,3	26,1
= Therapieerfolg	96,7	95,7	97,3	96,5
mäßiger Effekt	3,1	3,4	0,9	1,7
kein Effekt	0,2	0,9	1,8	1,7

*bzw. Beurteilung durch die Eltern

Tab. 4 Verlaufsbeobachtung: Rötung + Juckreiz

Rötung	Anzahl Patienten (%)			
	nicht vorhanden	gering	mäßig	stark
vor Therapie	0,9	10,9	47,8	40,4
zum Therapieende	61,9	34,7	2,5	0,9

Juckreiz	Anzahl Patienten (%)			
	nicht vorhanden	gering	mäßig	stark
vor Therapie	1,1	11,3	36,1	51,5
zum Therapieende	71,6	25,0	2,9	0,5

Die **Besserung der Symptome** Rötung, Infiltration, Nässen/Krusten, Schuppen sowie Juckreiz und Brennen im Therapieverlauf war ebenfalls sehr deutlich ausgeprägt. Tab. 4 gibt einen Überblick über die Rötung und den Juckreiz, die beide zu Behandlungsbeginn der AD bei den meisten Patienten in mäßiger bis starker Ausprägung vorhanden waren und im Laufe der Therapie fast vollständig verschwanden.

Der Verbrauch von Advantan schwankte in Abhängigkeit von der Art der Dermatoase und betrug während der durchschnittlich 16,7-tägigen Behandlung 31,4 g bei der AD, 46,9 g in der Gruppe „andere entzündliche Dermatosen“ und 19,3 g beim seborrhoischen Ekzem. Der tägliche Verbrauch lag im Mittel bei 2,1 g Advantan. Bei der AD wurden in 21% der Fälle die Milch, in 47% die Creme, in 28% die Salbe und in 4% mehrere Advantan-Formulierungen eingesetzt, bei „anderen entzündlichen Dermatosen“ (n = 14) kam in 79% Advantan Milch zum Einsatz.

Verträglichkeit

In 98% der Fälle wurde die Verträglichkeit sowohl von den Ärzten als auch den Patienten mit gut oder sehr gut beurteilt. „Schlecht verträglich“ war Advantan nur bei 0,2% (Arzturteil) bzw. 0,7% (Elternurteil).

Insgesamt trat nur eine einzige unerwünschte Arzneimittelwirkung bei einem Patienten der Altersgruppe ≤1 Jahr auf: ein nicht

juckendes, kleinpapulöses Ekzem am gesamten Integument, das sich ohne weitere Maßnahmen zurückbildete.

Diskussion

Advantan® ist in der Therapie ekzematöser Erkrankungen bei Erwachsenen und Kindern jeder Altersgruppe schon seit einer Vielzahl von Jahren im Einsatz. Der Wirkstoff Methylprednisolonaceponat (MPA) zeigt wegen seiner zweifachen Veresterung und der ausgeprägten Lipophilie eine sehr günstige Relation von Wirksamkeit zu Nebenwirkungsrate. Basis dieser geringen Nebenwirkungsrate, die gerade bei Kindern besonders wichtig ist, sind die fehlende Halogenierung im Molekül und die rasche Metabolisierung schon in der Haut, verbunden mit einer schnellen Ausscheidung. Diese Dissoziation zwischen erwünschtem lokalen therapeutischen Effekt und unerwünschten („Neben-“) Wirkungen ist für MPA durch zahlreiche präklinische und klinische Untersuchungen belegt [11,12,20].

Wieweit sich Advantan unter den Bedingungen des ambulanten Praxisalltags bewährt, konnte schon bei Erwachsenen in einer Reihe von Anwendungsbeobachtungen gezeigt werden [15–17]. In der vorliegenden Anwendungsbeobachtung konnten diese günstigen Eigenschaften von MPA auch für Kinder bestätigt werden, wobei sich zeigte, dass Advantan besonders auch bei der atopischen Dermatitis im Kindesalter sehr gut geeignet ist. Die Wirkung setzte sehr rasch ein – bereits nach 1–3 Tagen war eine deutliche Besserung zu verzeichnen – und die Gesamtdauer der Behandlung ist ebenfalls als nur sehr kurz anzusehen: nach bereits gut 2 Wochen (im Durchschnitt 16,7 Tagen) war der Therapieerfolg mit kompletter Erscheinungsfreiheit oder zumindest deutlicher Besserung zu erkennen. Dies ist für Kinder und Eltern deshalb von großer Bedeutung, weil ein schneller Behandlungserfolg und eine nicht zu lange Anwendungsdauer zu einer Beruhigung der – krankheitsbedingt – oft recht belasteten Familienverhältnisse führt.

Ebenso überzeugend war die ausgezeichnete Verträglichkeit. Während topische Kortikosteroide nicht selten ein deutliches Nebenwirkungspotenzial zeigen [5], liegt dies in der vorliegenden Studie mit nur einer unerwünschten Wirkung äußerst niedrig.

Der gute Behandlungserfolg bei raschem Wirkungseintritt und nur kurzer Behandlungsdauer, verbunden mit einer sehr guten Verträglichkeit unterstreichen die optimale Eignung von Advantan in der Behandlung von Kindern mit entzündlich-ekzematösen Dermatosen, insbesondere bei der atopischen Dermatitis. Die Ergebnisse dieser Studie tragen dazu bei, die immer noch nicht ganz verschwundene Kortikophobie weiter abzubauen.

Literatur

- 1 Kapp A, Papp K, Bingham A et al. Long-term management of atopic dermatitis in infants with topical pimecrolimus, a nonsteroid anti-inflammatory drug. *J Allerg Clin Immunol* 2002; 110: 277–284
- 2 Hepburn D, Yohn JJ, Weston WL. Topical steroid treatment in infants, children and adolescents. *Advances in Dermatology* 1994; 9: 225–242
- 3 Raimer SS. The safe use of topical corticosteroids in children. *Pediatric Annals* 2001; 30: 225–229
- 4 Ainley-Walker PF, Patel L, David TJ. Side to side comparison of topical treatment in atopic dermatitis. *Arch Dis Child* 1998; 79: 148–152
- 5 Bleehen SS, Chu AC, Hamann I et al. Fluticasone propionate 0.05% cream in the treatment of atopic eczema: a multicentre study comparing once-daily treatment and once-daily vehicle cream application versus twice-daily treatment. *Br J Dermatol* 1995; 133: 592–597
- 6 Vernon HJ, Lane AT, Weston W. Comparison of mometasone furoate 0.1% cream and hydrocortisone 1% in the treatment of childhood atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 603–607
- 7 Thomas KS, Armstrong S, Avery A et al. Randomized controlled trial of short bursts of a potent topical corticosteroid versus prolonged use of a mild preparation for children with mild or moderate atopic eczema. *BMJ* 2002; 324: 1–7
- 8 Hanifin J, Gupta AK, Rajagopalan R. Intermittent dosing of fluticasone cream for reducing the risk of relapse in atopic dermatitis patients. *Br J Dermatol* 2002; 147: 528–537
- 9 Jorizzo J, Levy M, Lucky A et al. Multicenter trial for long-term safety and efficacy comparison of 0.05% desonide and 1% hydrocortisone ointments in the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 74–77
- 10 Patel L, Clayton PE, Addison GM et al. Adrenal function following topical steroid treatment in children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1995; 132: 950–955
- 11 Zaumseil R-P, Fuhrmann H, Kecskés A, Täuber U, Töpert M. Methylprednisolonaceponat (Advantan®) – eine effektive und nebenwirkungsarme topische Kortikoidtherapie. In: Macher E, Kolde G, Bröcker EB (Hrsg). *Jahrbuch der Dermatologie 1992/93*. Züllich: Biermann Verlag, 1993: 247–263
- 12 Täuber U. Pharmacokinetics and bioactivation of MPA. *Europ Acad Dermatol Venereol* 1994; 3 (Suppl 1): 23–31
- 13 Meffert H, Schuppler J. Methylprednisolonaceponat-Milch in der Behandlung akuter Ekzeme. *Z Hautkrankh* 1999; 74: 89–94
- 14 Sönnichsen N, Zaumseil R-P. Die Behandlung ekzematöser Erkrankungen der Kopfhaut: Drei Vergleichsstudien. *Z Dermatol* 1998; 184: 207–211
- 15 Elsner P. Anwendungsbeobachtung der Therapie mit topischem Methylprednisolonaceponat bei Ekzempatienten. *Akt Dermatol* 1995; 21: 147–150
- 16 Mensing H, Lorenz B. Erfahrungen mit Methylprednisolonaceponat (MPA) bei Patienten mit akuten und chronischen Ekzemen. Ergebnisse einer Anwendungsbeobachtung. *Z Hautkrankh* 1998; 73: 281–285
- 17 Sönnichsen N, Zaumseil R-P. Wirksamkeit und Verträglichkeit von Methylprednisolonaceponat-Lösung bei ekzematösen Erkrankungen des behaarten Kopfes. *Derm Prakt Dermatol* 1999; 5: 317–324
- 18 Sönnichsen N, Mekbib G. Die Behandlung des atopischen Ekzems (Neurodermitia) im Kindesalter mit 6-alpha-Methylprednisolonaceponat. *Dt Dermatol* 1996; 44: 790–792
- 19 Rampini E. Methylprednisolone aceponate (MPA) – use and clinical experience in children. *J Dermatol Treatm* 1992; 3 (Suppl 2): 27–29
- 20 Zentel HJ, Töpert M. Preclinical evaluation of a new topical corticosteroid methylprednisolone aceponate. *J Europ Acad Dermatol Venereol* 1994; 3 (Suppl 1): 32–38