

ATOPA-Studie

Adjuvante Behandlung des atopischen Ekzems durch Anwendung einer Creme mit N-Palmitoylethanolamin

Die regelmässige zweimal tägliche Anwendung einer N-Palmitoylethanolamin-haltigen Creme konnte bei Neurodermitispatienten schon nach sechs Tagen Juckreiz und Schlaflosigkeit deutlich vermindern und den Bedarf an Kortikosteroiden erheblich reduzieren.

Mit einer Prävalenz von 2 bis 5 Prozent in der erwachsenen Bevölkerung und bis zu 15 Prozent bei Kindern und Jugendlichen ist das atopische Ekzem eine der häufigsten Hauterkrankungen. Quälender Juckreiz und Schlaflosigkeit beeinträchtigen die Lebensqualität sehr. Ein wichtiger Faktor des Langzeitmanagements dieser Erkrankung ist die Wiederherstellung und Gesunderhaltung der Hautbarriere sowie der Schutz der Haut vor Umwelttriggerfaktoren, insbesondere auch während der episodischen Zeiten. Eine wichtige Primärtherapie ist die regelmässige Anwendung von Hautpflegeprodukten, die in der Regel auf Emulsionen nach dem herkömmlichen Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Prinzip basieren. Die in diesen Produkten enthaltenen Emulgatoren können dem Stratum corneum Barriere lipide entziehen, was häufig trockene Haut und Irritationen zur Folge hat. Die so geschwächte Haut-Lipid-Barriere ist besonders durchlässig für Allergene wie Duftstoffe oder Konservierungs-

mittel, und es kann vermehrt zur Ausbildung von Kontaktallergien kommen.

Studienziel

Die Anwendung von Hautpflegeprodukten bei der Langzeitbehandlung des atopischen Ekzems ist zwar etabliert, es fehlen jedoch bis anhin breit angelegte Studien, die den Nutzen belegen. Ziel war es daher, von einer grossen Zahl von Patienten mit leichter bis mittelschwerer Neurodermitis, die zur Hautpflege eine N-Palmitoylethanolamin-haltige Creme mit lamellarer Matrix verwendeten, Daten zu Wirksamkeit, Sicherheit und Akzeptanz unter alltäglichen Bedingungen zu erhalten. Speziell interessierte, ob die regelmässige Anwendung der Creme nach 3 bis 7 Tagen und nach 4 bis 6 Wochen einerseits

Symptome wie Juckreiz sowie die Lebensqualität zu verbessern und andererseits auch den Verbrauch an topischen Glukokortikosteroiden zu reduzieren vermag.

Die Studiencreme

Die Studiencreme PHYSIOGEL A.I. ist nicht nach dem herkömmlichen Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Prinzip aufgebaut, sondern weist eine innovative lamellare Struktur auf, die mit derjenigen der physiologischen Haut-Lipid-Barriere identisch ist. Sie enthält ausschliesslich hautverwandte Lipide pflanzlichen Ursprungs, die leicht in die Epidermis transportiert werden und den Fett-beziehungsweise Feuchtigkeitsverlust der Haut ausgleichen. Die schützende Hautbarriere wird so gezielt und lang anhaltend regeneriert, was für die Therapie der Neurodermitis sehr wichtig ist. Dank des speziellen Herstellungsverfahrens sind keine potenziell irritierenden Emulgatoren notwendig. Ebenso wird auf Konservierungsmittel sowie Duft- oder

Kernbotschaft:

Bei regelmässiger zweimal täglicher Anwendung der Creme PHYSIOGEL A.I. können Neurodermitiker ihren Juckreiz deutlich lindern und ihren Kortison-Bedarf erheblich reduzieren.

Farbstoffe verzichtet. Enthalten ist jedoch Palmitoylethanolamin (PEA), eine hauteigene Substanz. In einer Reihe von Studien konnte die antiinflammatorische, antiprurische und

Tabelle 1: **Zahl der Patienten, die nach ärztlicher Beurteilung keine Symptome mehr aufwiesen oder eine deutliche Besserung zeigten**

Symptom (n)	vollständige Rückbildung		Besserung		Rückbildung und Besserung	
	n	%	n	%	n	%
Trockenheit (2264)	659	29,1	1210	53,4	1869	82,5
Exkoration (1621)	997	61,5	251	15,5	1621	77,0
Lichenifikation (1750)	797	45,5	456	26,1	1253	71,6
Schuppung (2112)	1166	55,2	523	24,8	1689	80,0
Erythem (2088)	859	41,1	696	33,3	1555	74,4
Pruritus (2208)	846	38,3	906	41,0	1752	79,3

Tabelle 2: **Ärztliche Bewertung der Symptome bei Studienbeginn und -ende (p < 0,001)**
(SD = Standardabweichung)

Symptom	Studienbeginn		Studienende		% Reduktion
	n	Wert (SD)	n	Wert (SD)	
Trockenheit	2269	2,12 (0,62)	2269	0,93 (0,76)	56,7
Exkoration	2251	1,09 (0,86)	2251	0,40 (0,68)	63,3
Lichenifikation	2241	1,30 (0,91)	2241	0,59 (0,76)	54,6
Schuppung	2261	1,58 (0,73)	2261	0,54 (0,70)	65,8
Erythem	2263	1,57 (0,75)	2263	0,72 (0,76)	54,1
Pruritus	2265	1,98 (0,74)	2265	0,84 (0,83)	57,6
Kombiniert	2183	9,68 (3,25)	2183	4,01 (3,56)	58,6

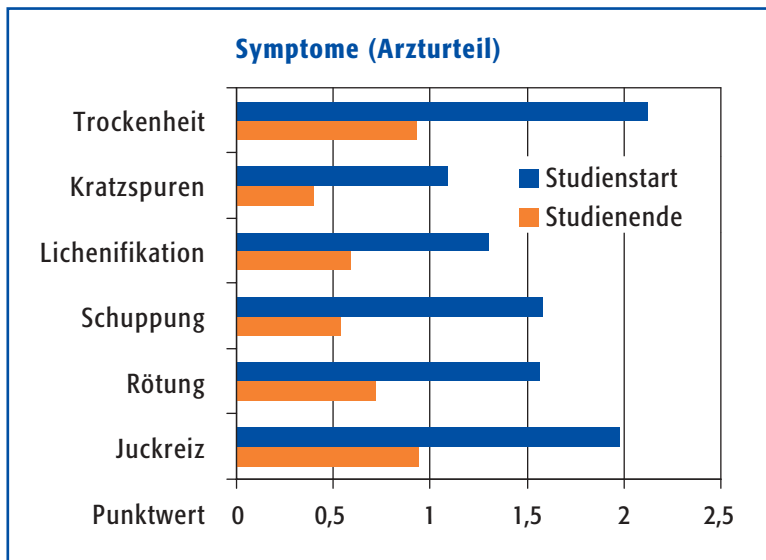


Abbildung 1: Ergebnisse der ärztlichen Untersuchungen bei Studienbeginn und Studienende: Die einzelnen Symptome wurden signifikant verbessert – im Durchschnitt um 59 Prozent.

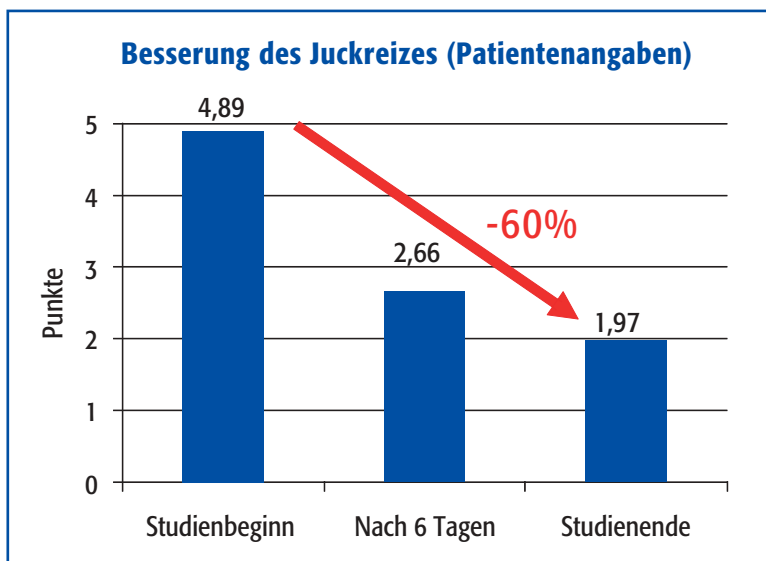


Abbildung 2: Verlauf der Intensität von Juckreiz nach Patientenurteil. Der Juckreiz besserte sich insgesamt um 60 %. Nach 6 Tagen waren bereits drei Viertel der maximalen Besserung erreicht.

antioxidative Wirkung von PEA unter Beweis gestellt werden. Die Substanz schützt nicht nur die Haut vor zellschädigenden freien Radikalen, sondern wirkt als potenzieller endogener Cannabinoid-Rezeptor-Agonist. Korrespondierende Cannabinoid-Rezeptoren (CB2) befinden sich zum Beispiel auf Mastzellen und peripheren Nerven. Die Linderung des Juckreizes geschieht dadurch, dass Cannabinoid-Agonisten einerseits Mastzellen stabilisieren, bei deren Degranulation sonst Histamin freigesetzt wird. Auf der anderen Seite wird durch die Aktivierung der CB2-Rezeptoren auf den Nervenzellen die Weiterleitung des Juckreizimpulses zum ZNS gehemmt. Man geht davon aus, dass PEA neben der direkten Wirkung auf die CB2-Rezeptoren auch eine indirekte Wirkung hat, indem die Substanz die Rezeptoraffinität des Cannabinoid-Agonisten Anandamid erhöht. Andere Autoren sehen in PEA einen direkten Liganden des Peroxisom-Proliferationsaktivierenden Rezeptors (PPAR).

Studiendesign

Die multizentrische und multinationale, nicht kontrollierte Beobachtungsstudie stand unter der Leitung von Prof. Dr. Johannes Ring und Prof. Dr. Bernadette Eberlein-König der TU München. Im Zeitraum von November 2004 bis April 2005 wurden an insgesamt 525 Zentren in Brasilien, Deutschland, auf den Philippinen und in Spanien der Krankheitsverlauf und Hautzustand durch Ärzte und Patienten mittels Patientenfragebögen während 38 Tagen dokumentiert. An der Studie haben 2456 Patienten im Alter von 2 bis 70 Jahren teilgenommen, davon waren 923 Kinder. Es wurden nur Kinder und Erwachsene zugelassen,

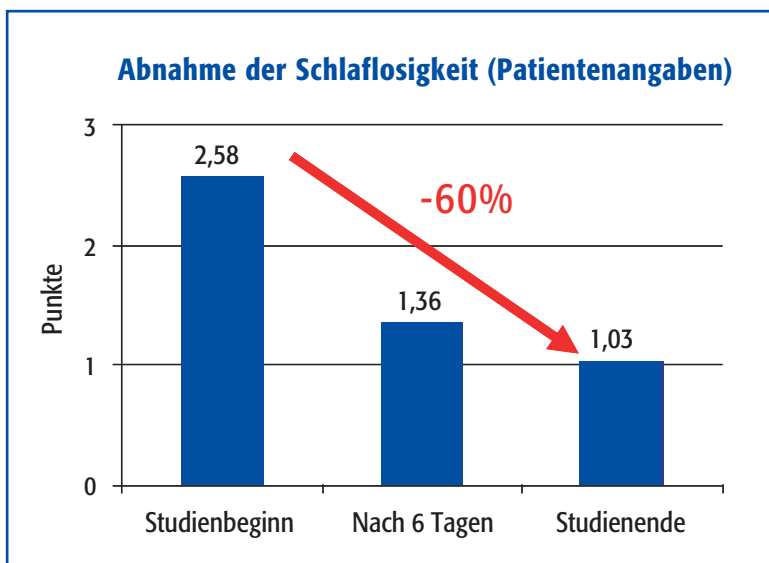


Abbildung 3: Verlauf der Schlaflosigkeit nach Selbstbeurteilung der Patienten: Die Schlaflosigkeit verbesserte sich im Studienverlauf um insgesamt 60 Prozent.

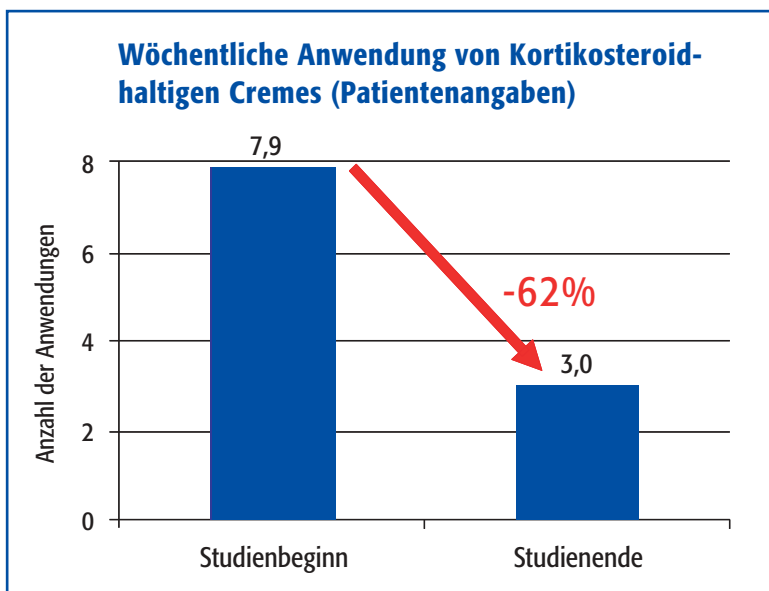


Abbildung 4: Subgruppenanalyse: Bei 656 Patienten wurde die Applikationsmenge von topischen Kortikosteroiden untersucht. Nach 38 Tagen hatte diese um 62 Prozent abgenommen.

die seit mindestens 12 Monaten typische Symptome der Neurodermitis aufwiesen wie juckende und trockene Haut. Ausgeschlossen wurden Patienten mit starkem atopischem Ekzem. Die Patienten wurden angewiesen, die Creme zweimal täglich sparsam auf die Hautläsionen aufzutragen.

Resultate

Ärztliche Bewertungen

Bei Studienbeginn und -ende nach durchschnittlich 38 Tagen (4 bis 6 Wochen) wurde der Hautzustand bezüglich Trockenheit, Kratzspuren, Lichenifikation, Schuppung, Rötung

und Juckreiz beurteilt. Einerseits wurde überprüft, ob sich einzelne Symptome zurückgebildet hatten (Tabelle 1), und andererseits der Verlauf des Schweregrades anhand einer 4-Punkte-Skala (von 0 = nicht vorhanden bis 3 = schwer) bewertet (siehe Abbildung 1 und Tabelle 2).

Die einzelnen Symptome wurden nach 38 Tagen signifikant um mindestens 70 Prozent (71 bis 82,5 Prozent) verbessert. Interessanterweise zeigten 61,5 Prozent der bewerteten Patienten nach Studienende keine Kratzspuren mehr (Tabelle 1). Der Schweregrad der Neurodermitis nahm im Studienverlauf um

durchschnittlich 58,6 Prozent ab (siehe kombinierte Skalenwerte in Tabelle 2). Dabei sprachen Kinder unter 12 Jahren mit 60,5 Prozent besser an als Erwachsene mit 57,7 Prozent.

Selbstbeurteilung durch die Patienten

Die Intensität von Juckreiz und Schlaflosigkeit wurde von Patienten bei Studienstart, nach 6 Tagen und bei Studienende mithilfe von Patientenfragebögen anhand einer Skala bewertet (von 0 = nicht vorhanden bis 10 = schwer). Zudem musste bei Studienstart und -ende angegeben werden, wie häufig steroidhaltige Cremes angewendet wurden.

Die Patienten berichteten von einer Verbesserung des Pruritus nach 6 Tagen von 45,6 Prozent und bei Studienende sogar von 60 Prozent. Ebenso hatte sich die Schlafqualität nach 6 Tagen um 47,3 Prozent und bei Studienende um 60 Prozent verbessert (siehe Abbildungen 2 und 3).

Eine vorangehende topische Kortikosteroid-Therapie konnte bei 56 Prozent aller Patienten nach Studienende abgesetzt werden, beziehungsweise der wöchentliche Medikamentenverbrauch konnte um 62 Prozent gesenkt werden. Bei 10 Prozent konnte die Stärke des Steroids reduziert werden.

Die Toleranz gegenüber der Creme wurde von 92 Prozent der Patienten und Ärzte als sehr gut (62,7%) bis gut (28,4%) beurteilt.

Schlussfolgerungen

Die Studie zeigte, dass bei regelmässiger täglich zweimaliger Anwendung der Creme bei Neurodermitikern die Symptome wie Juckreiz objektiv und subjektiv deutlich gelindert werden können. Zudem liess sich der Bedarf an Kortikosteroiden erheblich senken, was aus pharmakökonomischer Sicht interessant ist. Dank der Reduktion des Juckreizes profitierten die Patienten von einer besseren Schlafqualität und damit auch einer verbesserten Lebensqualität. ■

Gisela Stauber

Literatur:

Eberlein B., Eicke C., Reinhardt H.W., Ring J.: Adjuvant treatment of atopic eczema: assessment of an emollient containing N-palmitoylethanolamine (ATOPA study) JEADV 2007; 21 in press.

Die Studie wurde unterstützt von der Firma Stiefel Laboratories.