

Aus der Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Tacrolimus – Eine neue Option bei therapieresistenter Otitis externa

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

Von

Babak Mayelzadeh
aus Kuwait City, Kuwait

Gutachter/in: 1. Priv.-Doz. Dr. med. B. Sedlmaier
 2. Prof. Dr. med. O. Kaschke
 3. Priv.-Doz. Dr. med. P. Agha-Mir-Salimn

Datum der Promotion: 03.09.2010

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Fragestellung	7
1.1. Aufbau des äußeren Gehörgangs.....	7
1.2. Definition der chronischen Otitis externa.....	8
1.3. Tacrolimus (Protopic® 0,1%)	11
1.3.1. Pharmakokinetik	12
1.3.2. Minimale systemische Absorption bei kutaner Applikation:	13
1.3.3. Wirkungsmechanismus:	14
1.4. Fragestellung	16
2. Materialien und Methoden	17
2.1. Studiendesign und Verfahren.....	17
2.2 Patientenkollektiv	20
2.3 Statistische Auswertungen.....	22
3. Ergebnisse	23
3.1. Kurzzeit-Ergebnisse	26
3.2. Langzeit-Ergebnisse	36
4. Diskussion	40
4.1. Topische Immunmodulation durch Tacrolimus.....	41
4.2. Risikofaktoren zur Entwicklung einer Otitis externa	43
4.3. Wertung der übrigen Ergebnisse	44
4.4. Behandlungsempfehlung	47
4.5. Ausblick.....	49
5. Zusammenfassung	50
6. Literaturverzeichnis	52
7. Danksagung	62
8. Lebenslauf.....	63
9. Wissenschaftliche Publikationen zu Tacrolimus (Co-Autor)	64
10. Selbstständigkeitserklärung	65

Abbildungsverzeichnis:

Abb. 1:	Die Struktur des Ohres	7
Abb. 2:	Molekulare Struktur von Tacrolimus	11
Abb. 3:	Pharmakokinetische Vorteile von Protopic® (Tacrolimus) im Vergleich zu Kortikosteroiden	13
Abb. 4:	Therapeutische Blutspiegel im Vergleich zwischen Erwachsenen und Kindern	14
Abb. 5:	Darstellung der Tacrolimuswirkung bei atopischen Dermatosen	15
Abb. 6:	Standardisierter prä-therapeutischer Erhebungsbogen	18
Abb. 7:	Standardisierter intra- und post-therapeutischer Erhebungsbogen	19
Abb. 8:	Geschlechts- und Altersverteilung des Gesamtpatientenkollektivs.....	23
Abb. 9:	Intraindividueller Effekt der Tacrolimus-Therapie auf die Schweregrade aller Otitis externa-Leitsymptome.....	27
Abb. 10:	Gruppeneffekt der Tacrolimus-Therapie auf die Beschwerdescores	30
Abb. 11:	Nebenwirkungen und Therapieresistenz	31
Abb. 12:	Prätherapeutische Fotodokumentation bei trockener, schuppiger OE.....	32
Abb. 13:	Intratherapeutische Fotodokumentation bei trockener, schuppiger OE	33
Abb. 14:	Posttherapeutische Fotodokumentation bei trockener, schuppiger OE	34
Abb. 15:	Prätherapeutische Fotodokumentation bei feuchter, sezernierender OE	35
Abb. 16:	Intratherapeutische Fotodokumentation bei feuchter, sezernierender OE	36
Abb. 17:	Posttherapeutische Fotodokumentation bei feuchter, sezernierender OE	37
Abb. 18:	Symptomfreie Zeit nach erfolgreicher Behandlung mit 0,1% Tacrolimus- Salbe bei den Patienten der Langzeit-Kontrollgruppe (n=28)	39
Abb. 19:	Schematische Darstellung des immunmodulatorischen Wirkungsmechanismus von Tacrolimus	42

Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1: Pharmakokinetische Daten von Tacrolimus.....	13
Tabelle 2: An der Studie beteiligte HNO-ärztlichen Einrichtungen.....	20
Tabelle 3: Charakteristika der Patientengruppen.....	24
Tabelle 4: Gruppenvergleich der OE-prädisponierenden Risikofaktoren.....	25
Tabelle 5: Inzidenzrate Tacrolimus-assoziiierter Nebenwirkungen.....	29
Tabelle 6: Prozentuale Verteilung des Keimspektrums bei Otitis externa.....	45

Abkürzungsverzeichnis:

Abb.	Abbildung
AD	Atopische Dermatitis
bzw.	beziehungsweise
et al.	und andere
FKBP-12	FK506-bindendes Protein-12
IL	Interleukin
INF- γ	Interferon gamma
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen-koloniestimulierender Faktor
n	Anzahl der Probanden
NF-ATc	nuclear factor of activated T-cells (cytoplasmatic)
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
OE	Otitis externa
p.o.	per os
SD	Standardabweichung
TIM	topische Immunmodulatoren
Tab.	Tabelle
Tacrolimus	<u>T</u> sukubaensis <u>M</u> acrolide <u>I</u> mmun <u>s</u> uppressivum
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alfa
z.B.	zum Beispiel

1. Einleitung und Fragestellung

Die chronische Otitis externa ist eine der häufigsten Erkrankungen in der HNO-Heilkunde (5, 7, 67). Statistisch gesehen erkranken 10 % der Weltbevölkerung im Laufe ihres Lebens mindestens einmal an einer Otitis externa (9).

Die Otitis externa ist definiert als eine Entzündung von Cutis und Subcutis im Bereich des äußeren Gehörgangs. Dessen spezifische Anatomie und Physiologie beeinflussen die Entstehung und die Symptome dieser Erkrankung.

1.1. Aufbau des äußeren Gehörgangs

Die Ohrmuschel und der äußere Gehörgang, der beim Erwachsenen etwa 2,5 cm lang ist, bilden anatomisch und funktionell sowie in vielen pathologischen Belangen eine Einheit. Die lateralen knorpeligen Strukturen des Gehörganges gehen in die medialen knöchernen über. Die mediale Begrenzung des äußeren Ohres ist das Trommelfell. Die lateralen 2/3 des Gehörgangs bestehen aus einem knorpeligen-bindegewebigen Gerüst, das gegenüber

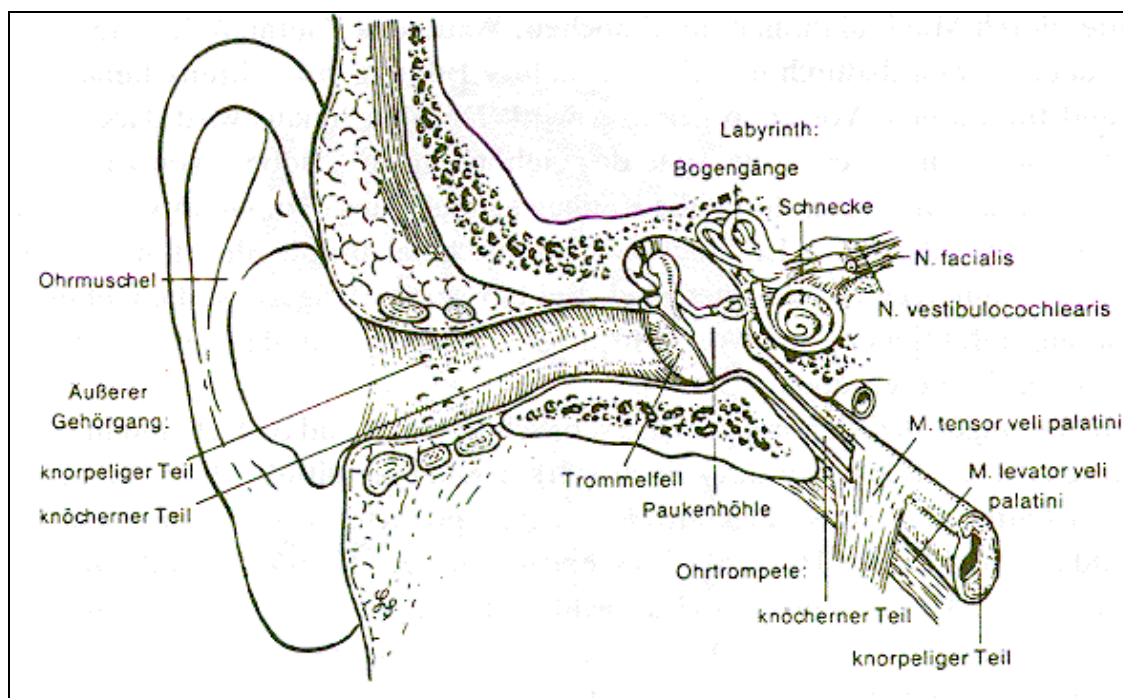


Abb. 1: Die Struktur des Ohres (33).

dem knöchernen medialen Drittel nach vorne unten abgewinkelt ist. Der knöcherne Anteil wird durch die Pars tympanica des Schläfenbeins gebildet. Hier liegt die Haut als dünne Dermis ohne Subkutis direkt dem Periost auf, was die Temperatur- und Schmerzempfindlichkeit dieses Gehörgangsteils erklärt. Darüber hinaus fördert dies die Ausbreitung von entzündlichen Gehörgangsaaffektionen (Abb.1).

1.2. Definition der chronischen Otitis externa

Bei der Otitis externa unterscheidet man akute, exsudativ-feuchte und chronische, trocken-schuppige Formen. Akute Formen werden unterteilt in diffuse und circumscribte äußere Gehörgangsentzündungen. Bei der circumscribten Form liegt eine lokale Entzündung der Gehörgangshaut vor. Bei der akuten Form kommt es zur schmerzhaften Gehörgangsschwellung mit schmieriger, häufig fötider Sekretion und Juckreiz (Pruritus).

Die Bezeichnung chronische Otitis externa wird verwendet, wenn die Dauer der Erkrankung vier Wochen übersteigt oder mehr als vier Krankheitsepisoden innerhalb eines Jahres auftreten.

Die Hauptsymptome der Otitis externa sind Otalgie, Otorrhoe, Pruritus und eine obstruktionsbedingte Schallleitungsschwerhörigkeit (4). In der Mehrheit der Fälle ist die Otitis externa eine unspezifische Entzündung bakteriellen, mykotischen oder allergischen Ursprungs (15, 42, 53, 85).

Das bakterielle Erregerspektrum umfasst in der Hauptsache Staphylokokkus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Proteus mirabilis, Escherichia coli und Streptococcus pyogenes.

Bei den Mykosen werden vor allem Aspergillus und Candida Spezies als Erreger beobachtet. Besonders prädisponiert für die Entwicklung einer Otitis externa sind Patienten mit ekzematösen Hautveränderungen im Bereich des äußeren Gehörgangs (29, 94).

Die Therapie der ersten Wahl bei unkompliziertem Verlauf besteht aus der lokalen Applikation von Desinfizientien, Kortikosteroiden, Antibiotika oder Antimykotika. Adjuvant werden zudem Analgetika und Antiphlogistika systemisch verabreicht (14, 64, 73, 82, 88).

Bei der chronischen Otitis externa stellen die gehäuft beobachteten rezidivierenden akuten Exazerbationen eine große Herausforderung für den Behandler dar.

Für die zielgerichtete Therapie müssen prädisponierende Faktoren berücksichtigt werden (12, 26, 43, 45, 52, 83), wie:

- die Änderung des pH-Werts des Zerumens
- die Bildung einer feuchten Kammer im äußeren Gehörgang, z.B. durch Wassersport oder übermäßiges Schwitzen
- das Vorhandensein von Fremdmaterial im äußeren Gehörgang
- Manipulationen durch den Patienten, zum Beispiel im Rahmen der Gehörgangreinigung
- Nähe zu potentiellen Kontaktallergenen, z. B. Beispiel Ohrschmuck, Kosmetika oder Pflegemittel
- kongenitale oder erworbene Verengung des Gehörgangs, z. B. durch Exostosen oder infolge von Operationen
- systemische Erkrankungen, z. B. Diabetes mellitus oder Psoriasis

Zudem werden bei der chronischen Otitis externa gehäuft therapieresistente Verläufe beobachtet. Dementsprechend berichten viele Patienten über eine langjährige Leidenszeit mit zahlreichen, häufig frustrierten Behandlungsversuchen.

In der Regel ist eine ambulante Therapie möglich. Wichtigste Maßnahme ist die sorgfältige Reinigung des Gehörgangs. Nach Ausschluss einer Trommelfellperforation kann bei unkomplizierter Otitis externa eine lokale antiseptische, antibakterielle oder antimykotische Behandlung beispielsweise durch Einlegen getränkter Gazestreifen oder der Applikation spezieller Fertigpräparate für den äußeren Ohrbereich erfolgen. Bei Bedarf sollte eine analgetische Therapie durchgeführt werden. Zur lokalen

abschwellenden und antientzündlichen Therapie werden Präparate auf Glukokortikoid-Basis gegeben. Diese in der Akuttherapie eingesetzten Glukokortikoide sind zwar in der Kurzzeitanwendung sehr gut wirksam und sicher, in der Langzeitanwendung bei Patienten mit vielen Rezidiven ist jedoch mit der Gefahr von Nebenwirkungen, wie Atrophie der Haut, Teleangiektasien, Striae distensae und Veränderungen im Sinne einer Steroidakne zu rechnen.

In Anlehnung an moderne Therapieverfahren bei chronisch ekzematösen Hautveränderungen besteht ein neuer Therapieansatz zur Behandlung der chronischen Otitis externa in der lokalen Applikation von Immunmodulatoren. Diese Substanzklasse der neuen, systemisch und topisch anwendbaren, immunsuppressiv wirksamen Makrolide zeichnet sich wegen entzündungshemmender Eigenschaften als mögliche Alternative zu Glukokortikosteroiden in der lokalen Behandlung chronisch-entzündlicher Hauterkrankungen aus. Ziel der dermatologischen Therapie bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Dermatosen ist es, eine möglichst vollständige Entzündungshemmung mit einem Minimum an unerwünschten Nebenwirkungen zu erreichen (28).

Als Leitsubstanz der neuen Substanzklasse der steroidfreien topischen Immunmodulatoren (TIM) steht nun der erste Wirkstoff des Makrolid-Lakton Tacrolimus als Salbenformulierung zur Verfügung.

Unter dem Handelsnamen Protopic® ist Tacrolimus-Salbe seit 1999 in Japan, seit 2001 in den USA und Kanada und seit 2002 in der Schweiz verfügbar. Im Februar 2002 erfolgte in Deutschland die Zulassung von Tacrolimus-Salbe für kurzzeitige und intermittierende langfristige Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatosen.

1.3. Tacrolimus (Protopic® 0,1%)

Die Bezeichnung Tacrolimus (FK506) leitet sich von Tsukubaensis Macrolide Immunsuppressivum ab.

Das Molekül gehört der Gruppe der Makrolide an und wurde erstmalig 1984 von Wissenschaftlern der Fujisawa Pharmaceutical Co. Ltd (Japan) von dem pilzähnlichen Bakterium *Streptomyces tsukubensis* isoliert (89).

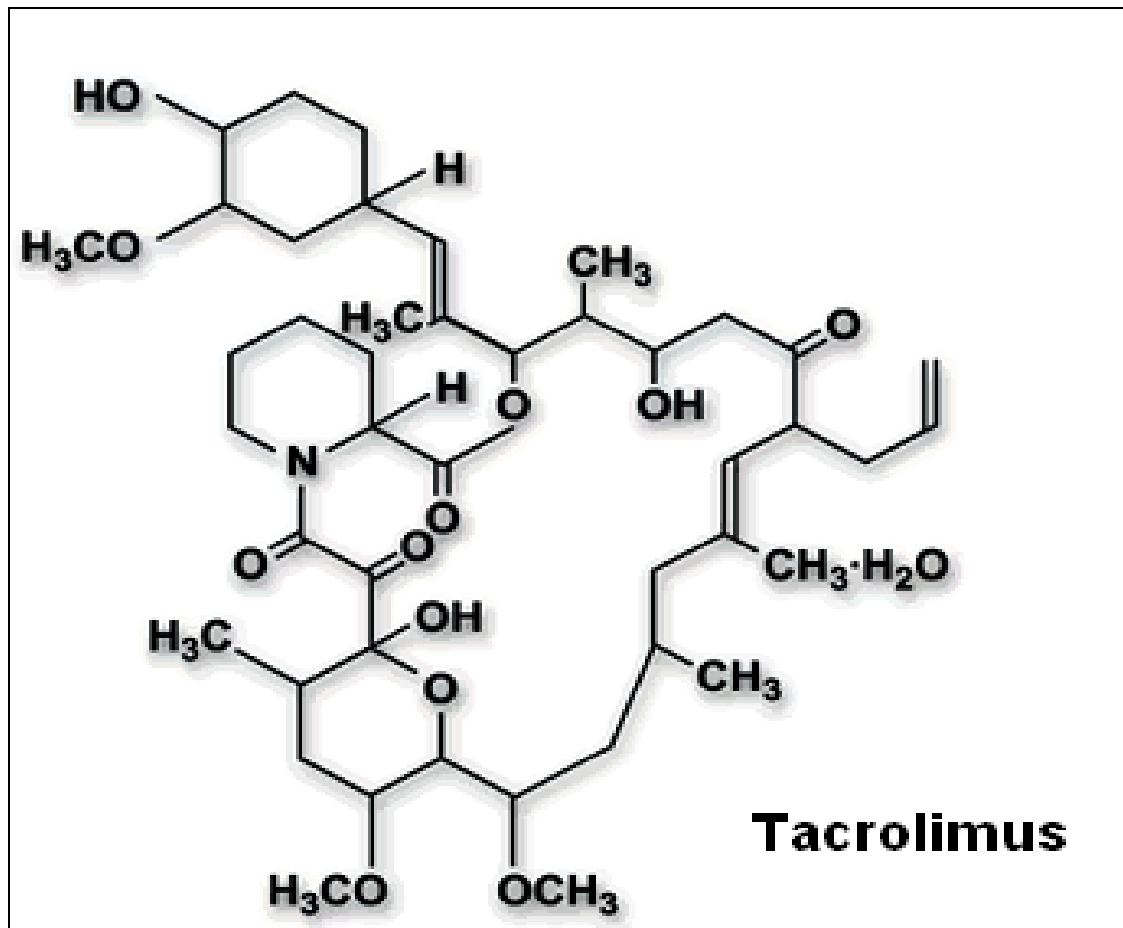


Abb. 2: Molekulare Struktur von Tacrolimus (2).

Bereits seit Jahren wird die Substanz als systemisch verabreichtes Immunsuppressivum nach Organtransplantationen verwendet (46, 55). Auch bei Dermatosen wie bei schwerer Psoriasis, Morbus Behcet und Pyoderma gangraenosum konnten mit der systemischen Gabe von Tacrolimus eindrucksvolle Remissionen erzielt werden. Systemisch appliziert wies Tacrolimus allerdings bei der Induktions- und Erhaltungstherapie zur Vorbeugung von Abstoßungen bei Leber-, Nieren- und Herztransplantation im Vergleich mit anderen immunsuppressiven Substanzen wie Cyclosporin und Glukokorticoiden eine Reihe von Nebenwirkungen auf. Im Einzelnen waren dies Hypertonie, Nephrotoxizität, Begünstigung opportunistischer Infektionen und zerebrale Krämpfe. Das Interesse der dermatologischen Forschung konzentrierte sich daher zunehmend auf die topische Anwendung.

Als Lokalthapeutikum wirkt Tacrolimus-Salbe nicht ausschließlich immunsuppressiv, sondern eher immunmodulierend, und entfaltet aufgrund der vernachlässigbaren Resorption keine systemische Wirkung. Die Substanz greift lokal spezifisch vor allem auf Ebene der T-Zellen in die kutane Entzündungsreaktion ein (59).

Das Molekül passiert die T-Zell-Membran und bindet an intrazelluläre zytosolische Immunophilin-Rezeptoren. Der Komplex aus Immunophilin und Tacrolimus lagert sich an die Serin-Threonin-Phosphatase an. Calcineurin kann nun nicht mehr aktiviert werden und der Transkriptionsfaktor NF-AT (nuclear factor of activated T cells) wird inhibiert. Dadurch werden vermindert proinflammatorische Zytokine (z. B. Interleukin-2 und Interferon- γ) in den TH1-Zellen synthetisiert und freigesetzt, wodurch die Reaktion des Immunsystems und damit der Erhalt der chronischen Entzündungsreaktion unterbunden wird (17).

1.3.1. Pharmakokinetik

Das Tacrolimus-Molekül (Abb.2) mit der Formel $C_{44}H_{69}NO_{12}H_{20}$ ist ein stark lipophiles Makrolid-Lakton mit einem Molekulargewicht von 822,05 Dalton (Tab.1).

Tab. 1: Pharmakokinetische Daten von Tacrolimus. Von Bedeutung ist die topische Bioverfügbarkeit.

<i>Tacrolimus</i>	
Chemische Formel	$C_{44}H_{69}NO_{12} \cdot H_2O$
Molare Masse	804.024 g·mol ⁻¹
orale Bioverfügbarkeit	6-56%, bei fettreicher Ernährung weniger
topische Bioverfügbarkeit	3% (27, 70)
Metabolismus	hepatisch; CYP 3A4
<u>Halbwertszeit</u>	12-15 h bei Transplantationspatienten
Ausscheidung	hauptsächlich über Fäzes
Applikation	Intravenös, oral, dermal

1.3.2. Minimale systemische Absorption bei kutaner Applikation:

Ex vivo konnte an Hautproben gezeigt werden, dass Tacrolimus die intakte menschliche Haut nur in minimalem Umfang durchdringen kann. Das Stratum corneum stellt dabei die wichtigste Barriere gegenüber der perkutanen Absorption dar (76) (Abb.3).

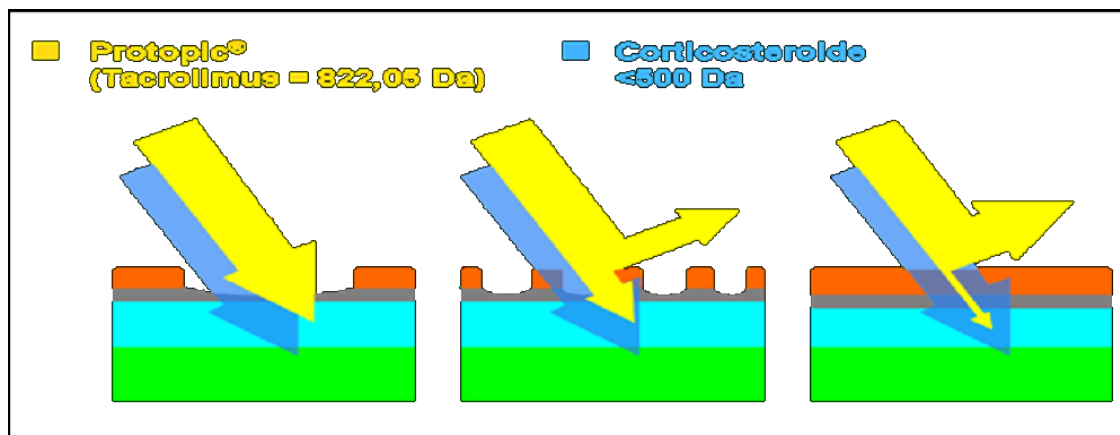


Abb. 3: Pharmakokinetische Vorteile von Protopic® (Tacrolimus) im Vergleich zu Kortikosteroiden. Die Penetration begrenzt sich mit zunehmender Abheilung selbst, so dass Tacrolimus die intakte menschliche Haut allenfalls minimal durchdringen kann (6).

In vitro-Studien belegen, dass Tacrolimus nicht in humaner Haut metabolisiert wird. Klinische Untersuchungen an gesunden Probanden bestätigten, dass die systemische Absorption durch gesunde Haut vernachlässigt werden kann (11) (Abb. 4).

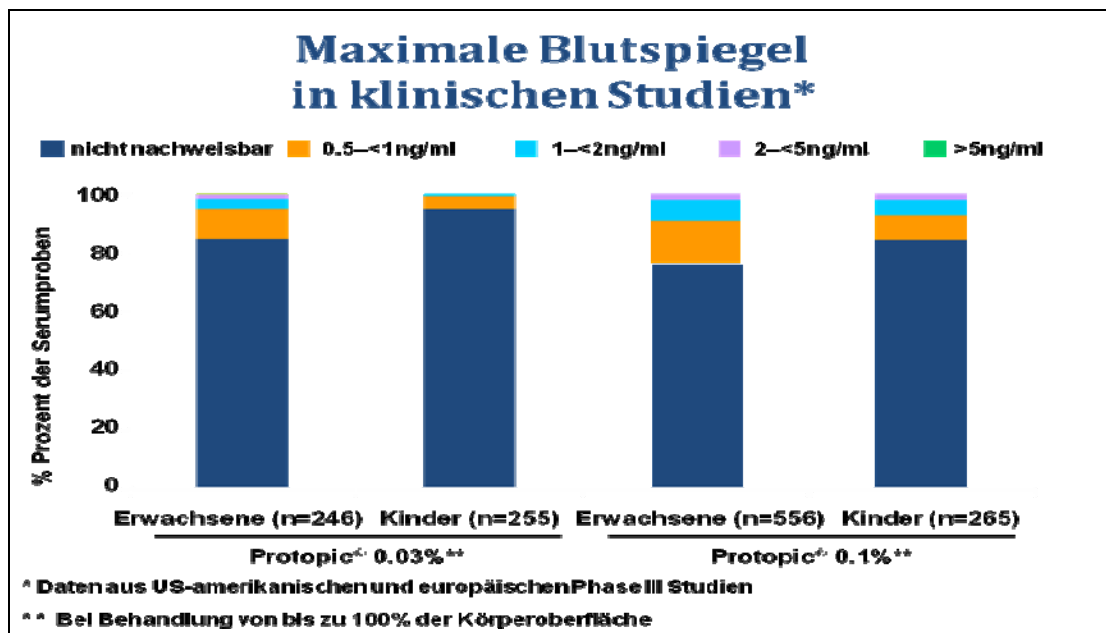


Abb. 4: Therapeutische Blutspiegel im Vergleich zwischen Erwachsenen und Kindern. Es zeigte sich lediglich eine minimale systemische Absorption durch gesunde Haut (6).

1.3.3. Wirkungsmechanismus:

Als hauptsächlicher Wirkungsmechanismus des Tacrolimus gilt die Hemmung der T-Helfer-Zellaktivität (19). Zudem zeigt die Substanz eine spezifische Wirkung auf weitere immunkompetente Zellen, unter anderem auf antigenpräsentierende dendritische Zellen, Eosinophile, Mastzellen, Basophile und Keratinozyten. Antigenpräsentierende Zellen registrieren den Allergenkontakt in der Haut und präsentieren die Antigene den T-Helfer-Lymphozyten in der Haut. Diese produzieren daraufhin Signalstoffe und setzen damit die Entzündungsreaktion in Gang (Abb.5).

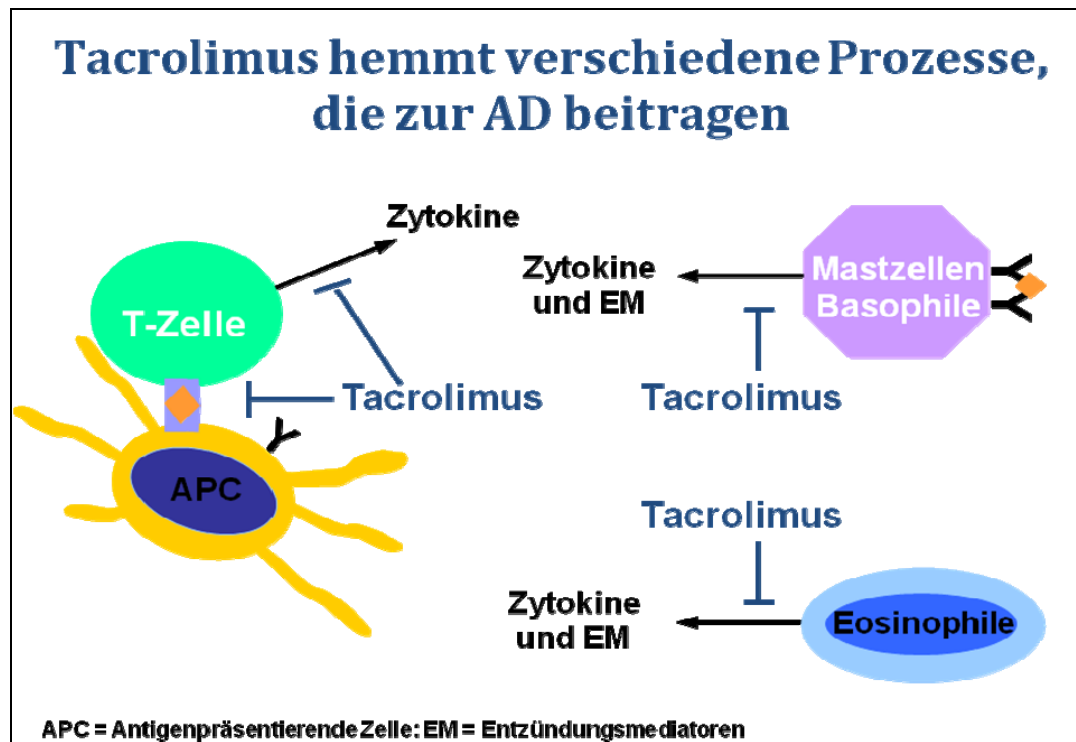


Abb. 5: Darstellung der Tacrolimuswirkung bei atopischen Dermatosen (AD). Tacrolimus verhindert die Ausschüttung von Zytokinen und Entzündungsmediatoren (19).

Tacrolimus gehört zur neuen Generation der lokal applizierbaren Immunmodulatoren (71, 11). Bei atopischer Dermatitis und anderen dermatologischen Erkrankungen, bei denen das klinische Bild durch eine chronische Entzündungsreaktion gekennzeichnet ist, wurde Tacrolimus bereits erfolgreich als innovative Therapie verwendet (28, 75, 80, 81).

Es existieren weitere dermatologische Krankheitsbilder, bei denen die Wirksamkeit von topisch appliziertem Tacrolimus in Publikationen demonstriert werden konnte (71), wie:

- Ulcus cruris
- Rheumatoide Arthritis
- Diskoider Lupus erythematodes
- Chronisch-aktinische Dermatitis

Vor kurzem wurde die erfolgreiche lokale Anwendung von Tacrolimus bei entzündlicher Ophthalmopathie beschrieben (47, 57).

Da dieses Makrolaktam im Gegensatz zu den Glukokorticoiden keinerlei atrophogenes Potenzial besitzt, ist es besonders für empfindliche Hautareale wie Hals und Gesicht bei atopischem Ekzem zu empfehlen (58).

Aufgrund der vielen positiven Berichte über den Einsatz von Tacrolimus bei chronisch-entzündlichen Hauterkrankungen erschien es erfolgversprechend, diese Substanz auch bei chronischen entzündlichen Erkrankungen des äußeren Gehörgangs zu verwenden. In diesem Kontext steht die vorliegende Arbeit, in der die Wirkung von Tacrolimus bei der chronisch-rezidivierenden Otitis externa untersucht werden sollte.

1.4. Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Wirksamkeit der lokalen Anwendung von Tacrolimus (FK 506) im äußeren Gehörgang prospektiv an einem Kollektiv von Patienten mit therapieresistenter, chronischer, nicht infektiöser Otitis externa zu untersuchen. Da viele der Patienten bereits vorher langfristig in den entsprechenden HNO-Praxen mit unzureichendem Erfolg konventionell-konservativ behandelt wurden, sollten diese in den Patientenakten vorliegenden retrospektiven Daten ebenso mit ausgewertet werden. Es wurden die Remissionsinduktion und die Verbesserung klinischer Aktivitätsindizes in entzündungsfreien Intervallen evaluiert. Als sekundäre Parameter wurden außerdem Nebenwirkungen im Gesamtkollektiv erfasst. Im Vergleich zu diesen Daten sollten durch die Tacrolimus-Applikation folgende Fragen beantwortet werden:

1. In welchem Prozentsatz kann bei Patienten mit chronisch therapieresistenter Otitis externa durch die Behandlung mit Tacrolimus eine klinische Besserung bzw. Remission erreicht werden?
2. Kann durch die Behandlung mit Tacrolimus ein längeres entzündungsfreies Intervall erreicht werden?
3. Wie ist die Verträglichkeit der Tacrolimustherapie bei der chronischen Otitis externa?

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign und Verfahren

In der prospektiven klinischen Studie wurde die Wirksamkeit von Tacrolimus-Salbe bei erwachsenen Patienten mit therapieresistenter, nicht-infektiöser, chronischer Otitis externa untersucht.

Nach ohrmikroskopisch kontrollierter Gehörgangereinigung wurde ein Salbenstreifen mit Protopic® 0,1% (Tacrolimus, Fujisawa GmbH, 81673 München) getränkt und in den äußeren Gehörgang eingelegt. Der Streifen wurde bis zur Symptombfreiheit im Intervall von zwei bis drei Tagen gewechselt (drei Tage, falls ein Wochenende dazwischenlag). Aufgrund mangelnder Langzeiterfahrung über die Anwendung im äußeren Gehörgang sollte der Streifen allerdings nicht häufiger als dreimal gewechselt werden, so dass die gesamte Behandlungsdauer demnach nicht mehr als 12 Tage betragen sollte.

Die klinischen Untersuchungen und die Datenerhebung fanden prätherapeutisch bei Erstvorstellung, während der Behandlung bei jedem Streifenwechsel, sowie posttherapeutisch direkt am Ende der Behandlung statt. Nach dem Behandlungsende erfolgten alle drei Monate Follow-up-Untersuchungen. Zudem wurde den Patienten nach erfolgreicher Tacrolimus-Applikation mitgeteilt, sich im Falle eines erneuten Auftretens einer Otitis externa sofort wieder vorzustellen.

Mit Hilfe eines standardisierten Erhebungsbogens (Abb.6, Abb.7) und genauer Fotodokumentation wurden die Behandlungsdaten aufgenommen und sowohl die kurzfristige als auch die langfristige Behandlungseffektivität der Tacrolimus-Salbe dokumentiert. Die so ermittelten Ergebnisse wurden mit den bisher bekannten und vorliegenden Daten hinsichtlich des Verlaufs der Krankheit verglichen. Hierbei wurde insbesondere auf die Anzahl der Behandlungen, die angewandte Medikation und die Dauer der Otitis externa- Therapie geachtet.

Patientendaten	Rechts = 1	Links = 2
Anamnese	trocken, schuppig <input type="radio"/> 1 feucht sezernierend <input type="radio"/> 2	trocken, schuppig <input type="radio"/> 1 feucht sezernierend <input type="radio"/> 2
Vorbehandlung	Cortison topisch <input type="radio"/> 1 Cortison systemisch <input type="radio"/> 2 Ciprofloxacin OT <input type="radio"/> 3 Antibiose oral <input type="radio"/> 4 Dexapolyspectran <input type="radio"/> 5 Sulmycin <input type="radio"/> 6 Alkohol <input type="radio"/> 7 Andere <input type="radio"/> 8 Keine <input type="radio"/> 9	Cortison topisch <input type="radio"/> 1 Cortison systemisch <input type="radio"/> 2 Ciloxan OT <input type="radio"/> 3 Antibiose oral <input type="radio"/> 4 Dexapolyspectran <input type="radio"/> 5 Sulmycin <input type="radio"/> 6 Alkohol <input type="radio"/> 7 Andere <input type="radio"/> 8 Keine <input type="radio"/> 9
Abstrich	<input type="radio"/> 1 j <input type="radio"/> 2 n	<input type="radio"/> 1 j <input type="radio"/> 2 n
Bakteriologie	<input type="radio"/> 1 kein Wachstum <input type="radio"/> 2 Pseudomonas aerog. <input type="radio"/> 3 Staphylokokken <input type="radio"/> 4 Streptokokken <input type="radio"/> 5 Proteus vulgaris <input type="radio"/> 6 Candida abl. <input type="radio"/> 7 Aspergillus <input type="radio"/> 8 Andere <input type="radio"/> 9 nicht durchgeführt	<input type="radio"/> 1 kein Wachstum <input type="radio"/> 2 Pseudomonas aerog. <input type="radio"/> 3 Staphylokokken <input type="radio"/> 4 Streptokokken <input type="radio"/> 5 Proteus vulgaris <input type="radio"/> 6 Candida abl. <input type="radio"/> 7 Aspergillus <input type="radio"/> 8 Andere <input type="radio"/> 9 nicht durchgeführt
Klinischer Befund (0 kein/e, 6 sehr stark)		
Otalgie	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6
Ödem	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6
Sekretion/Nässen	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6
Rötung	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6
Pruritus	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6
Schuppung	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6
Trommelfell	<input type="radio"/> 1 nicht einsehbar <input type="radio"/> 2 Myringitis. <input type="radio"/> 3 Normalbefund <input type="radio"/> 4 Andere	<input type="radio"/> 1 nicht einsehbar <input type="radio"/> 2 Myringitis. <input type="radio"/> 3 Normalbefund <input type="radio"/> 4 Andere
Trommelfellrötung	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6
Fotodokumentation	<input type="radio"/> 1 j <input type="radio"/> 2 n	<input type="radio"/> 1 j <input type="radio"/> 2 n
Behandlungsschema	Streifen 2 Tage <input type="radio"/> 1 Wechsel nach 2 Tagen <input type="radio"/> 2 Lokal Salbe 1x/die <input type="radio"/> 3	Streifen 2 Tage <input type="radio"/> 1 Wechsel nach 2 Tagen <input type="radio"/> 2 Lokal Salbe 1x/die <input type="radio"/> 3
Behandlungsdauer in Tagen	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/> 8 <input type="radio"/> 9 <input type="radio"/> 10 <input type="radio"/> 11 <input type="radio"/> 12 <input type="radio"/> 13 <input type="radio"/> 14	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/> 8 <input type="radio"/> 9 <input type="radio"/> 10 <input type="radio"/> 11 <input type="radio"/> 12 <input type="radio"/> 13 <input type="radio"/> 14

Abb. 6: Standardisierter prä-therapeutischer Erhebungsbogen.

Patientendaten	Rechts = 1	Links = 2
Behandlungsbeginn nach wie viel Tagen		
Abstrich	<input type="radio"/> 1 j <input type="radio"/> 2 n	<input type="radio"/> 1 j <input type="radio"/> 2 n
Bakteriologie	<input type="radio"/> 1 kein Wachstum <input type="radio"/> 2 Pseudomonas aerog. <input type="radio"/> 3 Staphylokokken <input type="radio"/> 4 Streptokokken <input type="radio"/> 5 Proteus vulgaris <input type="radio"/> 6 Candida abl. <input type="radio"/> 7 Aspergillus <input type="radio"/> 8 Andere <input type="radio"/> 9 nicht durchgeführt	<input type="radio"/> 1 kein Wachstum <input type="radio"/> 2 Pseudomonas aerog. <input type="radio"/> 3 Staphylokokken <input type="radio"/> 4 Streptokokken <input type="radio"/> 5 Proteus vulgaris <input type="radio"/> 6 Candida abl. <input type="radio"/> 7 Aspergillus <input type="radio"/> 8 Andere <input type="radio"/> 9 nicht durchgeführt
Klinischer Befund (0 kein/e, 6 sehr stark)		
Otalgie	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6
Ödem	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6
Sekretion/Nässen	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6
Rötung	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6
Pruritus	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6
Schuppung	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6
Trommelfell	<input type="radio"/> 1 nicht einsehbar <input type="radio"/> 2 Myringitis. <input type="radio"/> 3 Normalbefund <input type="radio"/> 4 Andere	<input type="radio"/> 1 nicht einsehbar <input type="radio"/> 2 Myringitis. <input type="radio"/> 3 Normalbefund <input type="radio"/> 4 Andere
Trommelfellrötung	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6
Klinischer Verlauf		
Besserung nach Tagen	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/> 8 <input type="radio"/> 9 <input type="radio"/> 10 <input type="radio"/> 11 <input type="radio"/> 12 <input type="radio"/> 13 <input type="radio"/> 14 <input type="radio"/> keine Besserung	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/> 8 <input type="radio"/> 9 <input type="radio"/> 10 <input type="radio"/> 11 <input type="radio"/> 12 <input type="radio"/> 13 <input type="radio"/> 14 <input type="radio"/> keine Besserung
Nebenwirkungen	<input type="radio"/> 1 Brennen <input type="radio"/> 2 Superinfektion <input type="radio"/> 3 keine <input type="radio"/> 4 andere Welche:	<input type="radio"/> 1 Brennen <input type="radio"/> 2 Superinfektion <input type="radio"/> 3 keine <input type="radio"/> 4 andere Welche:
Fotodokumentation	<input type="radio"/> 1 j <input type="radio"/> 2 n	<input type="radio"/> 1 j <input type="radio"/> 2 n

Abb. 7: Standardisierter intra- und post-therapeutischer Erhebungsbogen.

2.2 Patientenkollektiv

Es wurden insgesamt 53 Patienten aus der HNO-Klinik der Charité Universitätsmedizin Berlin Campus Mitte, sowie aus vier privaten HNO-Praxen in Berlin in die Untersuchung eingeschlossen. Die diagnostischen Untersuchungen und Behandlungen wurden jeweils von erfahrenen HNO- Fachärzten durchgeführt. Die nachfolgende Tabelle zeigt die Zuordnung der Patienten zu den an der Studie beteiligten medizinischen Einrichtungen (Tab. 2).

Tab. 2: An der Studie beteiligte HNO-ärztliche Einrichtungen (mit den jeweiligen Patientenzahlen).

Medizinische Einrichtung	Patienten (n=53)	Ohren (n=92)	feuchte OE (n=26)	trockene OE (n=66)
HNO-Praxis Conrad/ Bohlmann	20	38	2	36
HNO- Praxis Tausch-Tremel/ Lenk	11	16	6	10
HNO-Praxis Flöttmann/ Reinke	10	18	11	7
Univ.-HNO-Klinik Charité Campus Mitte	9	15	6	9
HNO-Praxis Jivanjee	3	5	1	4

Es wurden 27 männliche und 26 weibliche Personen im Alter von fünf bis 83 Jahren behandelt. Bei 14 Patienten lag eine einseitige, bei 39 Patienten eine beidseitige Otitis externa vor. Das Durchschnittsalter betrug 52 ± 16 Jahre. Insgesamt wurden 92 Ohren in die Untersuchung eingeschlossen, davon 66 Ohren mit trockener Otitis externa und 26 Ohren mit feuchter Otitis externa.

Als *Einschlusskriterien* wurden definiert:

- Dauer der Erkrankung länger als 4 Wochen
- oder mehr als vier Episoden im Jahr
- Enauraler Abstrich ohne Nachweis von Bakterien oder Pilzen.

Als *Ausschlusskriterien* wurden definiert:

- Vorheriger chirurgischer Eingriff am untersuchten Ohr
- Bestehender Trommelfell-Defekt
- Vorliegen einer aktuell anbehandelten Otitis externa.

Bei 28 Patienten unseres Gesamtkollektivs waren neben den vollständigen Behandlungsunterlagen über alle Nachuntersuchungen auch die kompletten Daten der Prä-Tacrolimus-Phase über eine minimale Zeitdauer von einem Jahr verfügbar. Diese Gruppe wurde für die Auswertung der Resultate als Kontrollgruppe gewählt.

Nach der ausführlichen Anamnese wurden die Patienten einer HNO-ärztlichen Untersuchung einschließlich einer Ohrmikroskopie unterzogen. Ein enauraler Abstrich wurde entnommen, um eine bakteriologisch oder mykotisch bedingte infektiöse Otitis externa auszuschließen. Die Patienten mit einem positivem Bakteriennachweis im Abstrich wurden von der Studie ausgeschlossen. Eine digitale Fotodokumentation mittels Videoendoskopie der Krankheitsverläufe wurde für die objektive Auswertung der Behandlungskontrolle und -resultate genutzt.

Ein standardisierter Erhebungsbogen (Abb.6, Abb.7) diente zum Erfassen und Vergleichen von prä- und post-therapeutischen Daten. Die klinische Symptomatik wurde dabei mittels eines 6-Punkte Score Systems quantifiziert, das im Folgenden dargestellt ist:

- 0 = nicht bestehend
- 1 = begrenzt
- 2 = geringfügig
- 3 = ausreichend
- 4 = stark
- 5 = sehr stark
- 6 = maximale Prävalenz

Anhand der Selbsteinschätzung durch die Patienten und der ärztlichen Befunderhebung wurde der aktuelle Zustand der Symptome Otagie, Oedem, Otorrhoe, Rötung, Juckreiz und Schuppung vom behandelnden Arzt dokumentiert. Zusätzlich wurde - soweit einsehbar - das Trommelfell befundet.

2.3 Statistische Auswertungen

Für alle untersuchten Parameter wurden Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) bzw. 95%-Konfidenzintervalle für die graphischen Darstellungen berechnet. Der Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben diente dem Vergleich der prä- und posttherapeutischen Parameter. Zur Untersuchung der Veränderungen der Schweregrade wurde die log-lineare Analyse von Häufigkeitstabellen angewendet. Signifikanz zwischen den Gruppen mit trockener und feuchter Otitis externa wurde mittels Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwertwiederholung und anschließender Kontrastanalyse getestet. Das Signifikanzniveau betrug $p < 0,05$.

3. Ergebnisse

In der Zeit von Juni 2005 bis Februar 2006 wurden die Daten von 53 Patienten (92 Ohren) mit der Diagnose „chronisch rezidivierende Otitis externa“ erfasst. Es wurden 27 männliche und 26 weibliche Betroffene im Alter von fünf bis 83 Jahren (Durchschnittsalter: 52 ± 16 Jahre, Median: 52 Jahre) behandelt. Beide Geschlechter waren bezüglich Familienstand, Ausbildung und Beruf vergleichbar. Bei 14 Patienten lag eine einseitige, bei 39 Patienten eine beidseitige Otitis externa vor (Tab. 3).

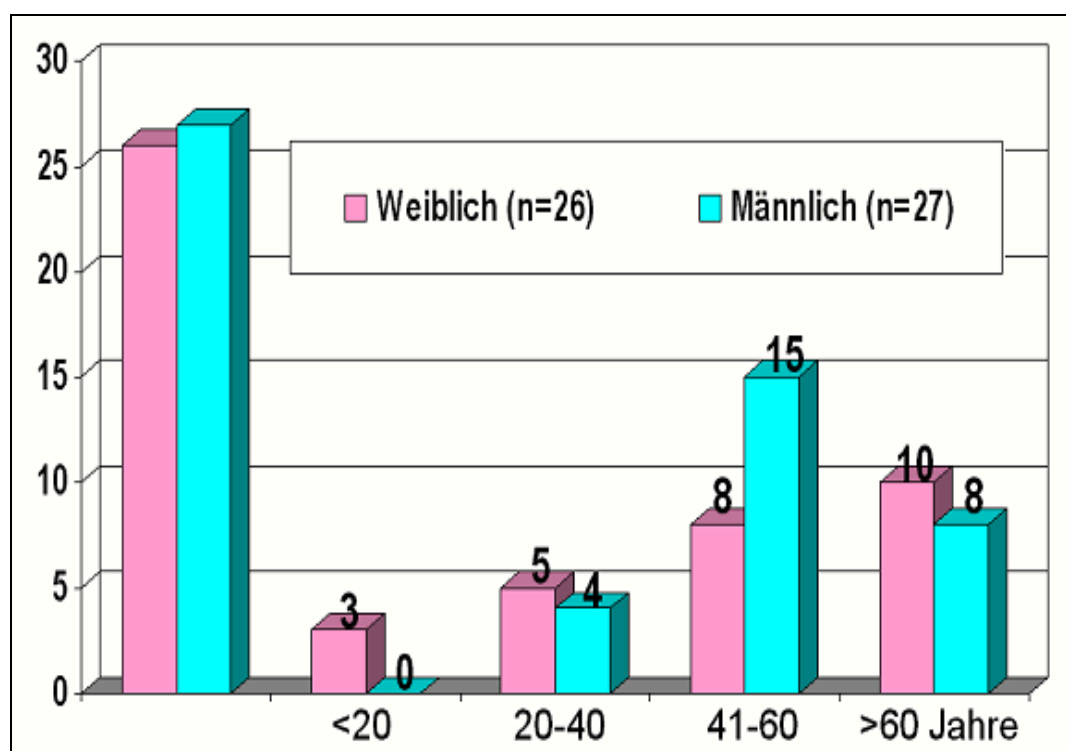


Abb. 8: Geschlechts- und Altersverteilung des Gesamtpatientenkollektivs.

Tab. 3: Charakteristika der Patientengruppen. Dargestellt ist der Vergleich zwischen dem Gesamtkollektiv (n=53) und der Kontrollgruppe (n=28) mit komplett auswertbarem Nachbeobachtungszeitraum und langfristig dokumentiertem Krankheitsverlauf vor der Tacrolimus-Behandlung (OE= Otitis externa; SD=Standardabweichung).

Charakteristika	Alle Patienten (n=53)	Langzeit-Kontrollgruppe (n=28)
Alter		
- männlich	27	14
- weiblich	26	14
Alter, Jahr (±SD)	52±16	53±16
Lokalisation der OE		
- einseitig	14	8
- beidseitig	39	20
Art der OE		
- trocken, schuppig	37	19
- feucht, exsudativ	16	9

Anamnestisch fanden sich bei 34 Patienten (64%) mögliche auslösende Risikofaktoren bzw. Grunderkrankungen. Im Einzelnen waren dies bei neun Patienten (17%) ein Diabetes mellitus, bei sechs Patienten (11%) eine ekzematöse Hauterkrankung, bei elf Patienten (21%) das Tragen von Hörgeräten, bei vier Patienten (8%) Gehörgangsexostosen, sowie bei vier Patienten (8%) Allergien gegenüber Kosmetika, Salbengrundlagen und anderen Allergenen. Keine der genannten möglichen prädisponierenden Faktoren zeigten sich bei 19 Patienten (36%) (Tab.4).

Tab. 4: Gruppenvergleich der OE-prädisponierenden Risikofaktoren. Dargestellt ist die Prävalenz der Risikofaktoren im Vergleich zwischen dem Gesamtkollektiv (n=53) und der Kontrollgruppe (n=28) mit komplett auswertbarem Nachbeobachtungszeitraum und langfristig dokumentiertem Krankheitsverlauf vor der Tacrolimus-Behandlung.

Risikofaktoren	Alle Patienten (n=34/53)	Langzeit-Kontrollgruppe (n=21/28)
Hörgeräteträger	11	6
Diabetes mellitus	9	7
ekzematöse Hauterkrankung	6	4
Gehörgangsexostosen	4	2
Allergie (Kosmetika etc.)	4	2

Die Auswertung der ambulanten Patientenakten zeigte, dass 28 Patienten des behandelten Gesamtkollektivs eine ausführliche Dokumentation retrospektiver Daten mit typischen rezidivierenden Krankheitsverläufen aufwiesen. Sie wurden bereits ein Jahr oder länger vor der immunmodulatorischen Tacrolimus-Therapie mit lokalen Ohrentropfen oder Salbenstreifen folgender Medikation behandelt:

- Kortikosteroidhaltige Präparate (besonders Betamethason und Triamcinolon)
- Antibiotika wie Gyrasehemmer und Aminoglycoside (z. B. Ciprofloxacin, Gentamycin)
- Kombinationspräparate (z.B. Dexapolyspectran)

- Antimykotika (z.B. Nystatin, Clotrimazole)
- Desinfizientien und lokal austrocknende Präparate (z.B. Glycerin/Ethanol-Präparationen).

Unter diesen lokal applizierten Therapieschemata betrug die Behandlungsdauer der OE-Episoden 9 ± 3 Tage.

Der typische Verlauf der therapie-refraktären Erkrankung vor der Tacrolimus-Behandlung war charakterisiert durch vier bis zwölf OE-Episoden im Jahr, die zwischen 8 bis 50 Behandlungen beim Hals-Nasen-Ohren-Arzt im Jahr nötig machten. Die durchschnittliche Dauer der Beschwerden entsprach der Dauer der erfolglosen Behandlung. Bei 19 von 28 Patienten waren dies 12 bis 24 Monate, bei acht Patienten zwischen drei und fünf Jahren, bei einem Patient sogar 11 Jahre.

Vier Patienten mussten aufgrund einer bakteriellen Superinfektion sowie einer Perichondritis oral mit Antibiotika behandelt werden (Gyrasehemmer und Aminoglykoside).

3.1. Kurzzeit-Ergebnisse

Die kurzzeitigen Resultate nach einmaligem Tacrolimus- Behandlungsschema (9 ± 3 Tage) zeigten eine klare Verbesserung der klinischen Symptomatik in ca. 85 % der 92 Ohren (45 von 53 Patienten bzw. 77 von 92 Ohren).

Der intraindividuelle Vergleich des prä- und posttherapeutischen Status offenbarte jeweils eine statistisch signifikante Verringerung der Schweregrade aller untersuchten Parameter ($p < 0,001$; Abb.9).

Otoskopisch zeigte sich initial in 77% der Fälle ein regelrechter Trommelfellbefund, in 12% eine Myringitis, in 11% war die Trommelfellebene obstruktionsbedingt nicht einsehbar. Nach Tacrolimus-Applikation waren alle Trommelfelle einsehbar, reizlos und ohne pathologischen Befund.

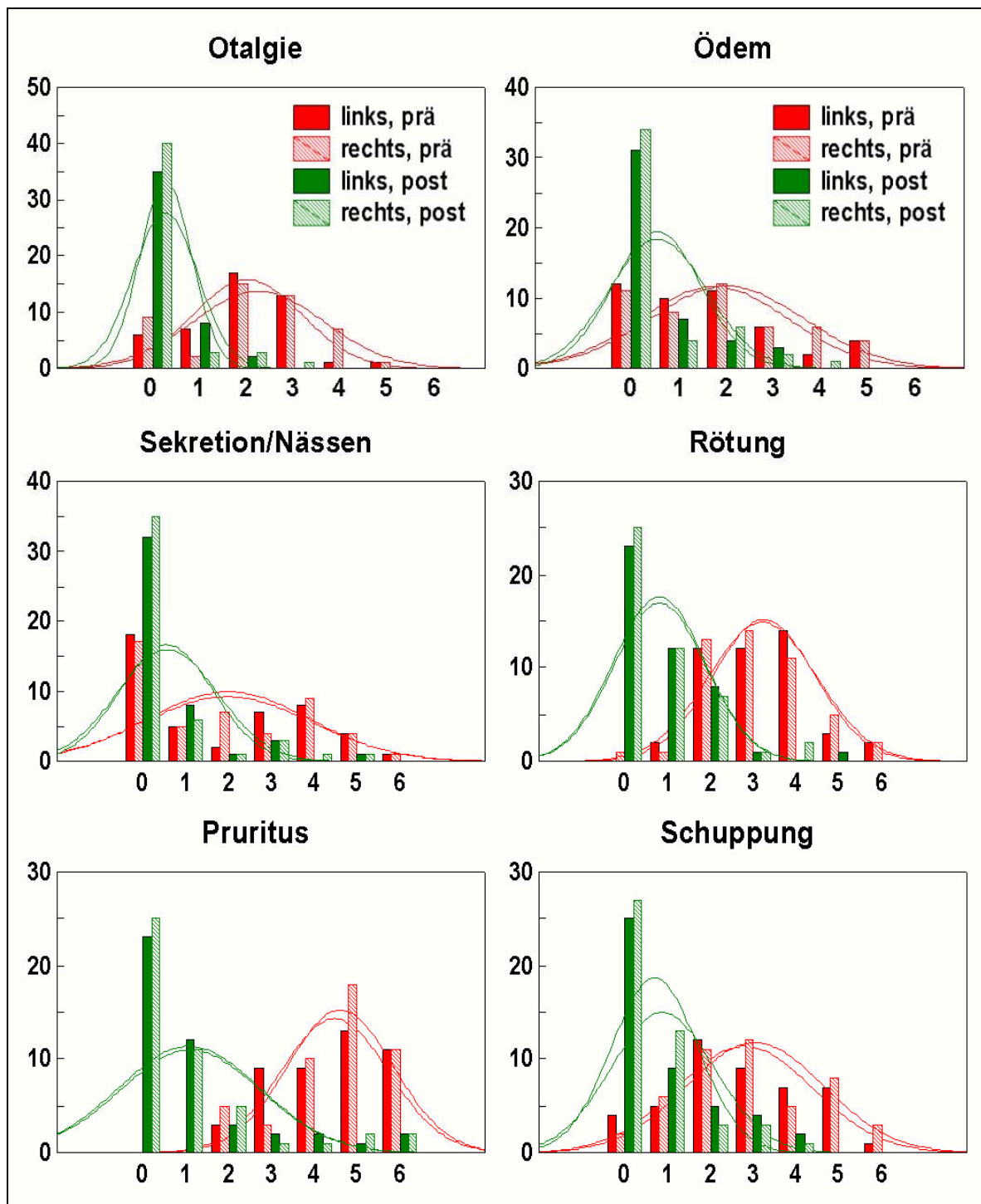


Abb. 9: Intraindividuellem Effekt der Tacrolimus-Therapie auf die Schweregrade aller Otitis externa-Leitsymptome. Angegeben sind die Häufigkeit der 6 Schweregrade prä- (rote Balken) und posttherapeutisch (grüne Balken) nach einmaligen Behandlungsschema mit 0,1% Tacrolimussalbe für alle Patienten (n=53) in insgesamt 92 Ohren.

Bei bilateraler Otitis externa waren weder klinisch relevante noch statistisch signifikante Unterschiede zwischen beiden Ohren vorhanden.

Die mittlere Behandlungsdauer mit der Tacrolimus-Salbe betrug 8 ± 2 Tage. Verglichen mit der Standardtherapie der vorangegangenen OE- Episoden (9 ± 3) zeigte die mittlere Behandlungsdauer keine signifikanten Unterschiede.

Intratherapeutisch wurde die Einlage des enauralen Streifens mit Tacrolimus subjektiv gut toleriert.

In zwei Fällen wurde eine bakterielle Superinfektion festgestellt, was für die betroffenen Patienten den sofortigen Abbruch der Studie und den Beginn einer lokalen antibiotischen Behandlung bedeutete.

Bei beiden Patienten mit klinischer Befundverschlechterung und dem Verdacht auf eine bakterielle Superinfektion ergab der endaurale Abstrich jeweils den Nachweis einer Lokalinfektion mit *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* und Beta-hämolyisierenden Streptokokken der Gruppe A. Nach lokaler Applikation von Antibiotika (Ciprofloxacin, Gentamycin) kam es innerhalb von 7 bzw. 10 Tagen zu einer Abheilung der Symptomatik, wobei keine Auswirkungen auf die zukünftigen individuellen rezidivierenden Krankheitsverläufe zu verzeichnen waren.

Bei sechs der 53 behandelten Patienten kam es zu keiner Besserung, der Therapieabbruch erfolgte hier nach durchschnittlich 9 ± 3 Tagen.

Innerhalb des Beobachtungszeitraumes wurden bis auf ein lokales Wärmegefühl, ein gelegentliches Hautbrennen, sowie Pruritus keine relevanten lokalen oder systemischen Nebenwirkungen beobachtet. Die Nebenwirkungen traten im Allgemeinen innerhalb der ersten drei Behandlungstage auf (Tab. 5).

Tab. 5: Indzidenzrate Tacrolimus-assoziiierter Nebenwirkungen. Dargestellt ist auch die Anzahl der Patienten mit Therapieresistenz bei dem den Untersuchungen zugrunde liegenden Tacrolimus-Behandlungsschema.

Nebenwirkungen	Patientenzahl	% aller Patienten(n=53)
Lokales Wärmegefühl	13	24,4
Hautbrennen	4	7,5
Bakterielle Superinfektion	2	3,8
Keine Verbesserung	6 - 4 feuchte OE - 2 trockene OE	11,3

Prätherapeutisch zeigte sich ohrmikroskopisch bei insgesamt 66 Ohren von 37 Patienten das Bild einer trockenen, schuppigen Otitis externa. Bei 26 Ohren von 16 Patienten fand sich eine exsudative Otitis externa. Entsprechend des Erhebungsbogens für die Quantifizierung der klinischen Befunde war bei 66 Ohren die Otitis externa durch Juckreiz ($4,8 \pm 11,1$), Schuppung ($3,4 \pm 1,4$) und Rötung ($3,1 \pm 1,2$) gekennzeichnet. Bei 26 Fällen einer feuchten Otitis externa wurden prätherapeutisch die höchsten Bewertungen für Otorrhoe ($4,1 \pm 1,1$), Juckreiz ($3,7 \pm 1,3$) und Ödem ($3,2 \pm 1,3$) erreicht.

Bei der Tacrolimus-Therapie gab es einen Unterschied der therapeutischen Wirkungen für die trockene und feuchte Otitis externa. Tacrolimus linderte die Symptome Ödem und Otorrhoe bei feuchter OE stärker als bei der trockenen Otitis externa, die Symptome Juckreiz und Schuppung bei der trockenen OE stärker als bei feuchter Otitis externa. Posttherapeutisch zeigten sich zwischen beiden Patientengruppen signifikante

Verbesserungen bei nahezu allen Symptomen, wobei bei feuchter Otitis externa eine größere Restsymptomatik bestehen blieb (Abb.10).

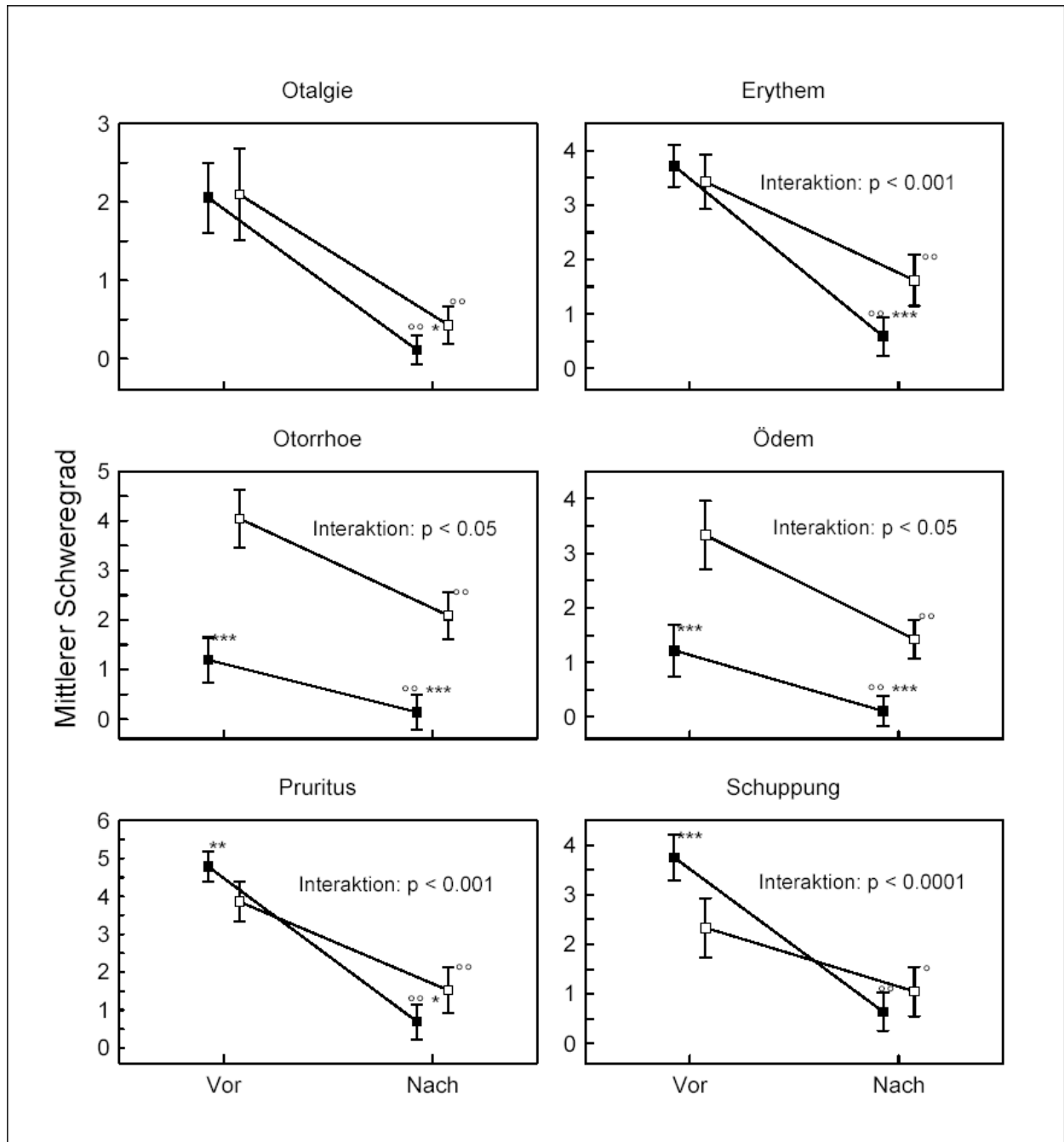


Abb. 10: Gruppeneffekt der Tacrolimus-Therapie auf die Beschwerdescores. Dargestellt sind die mittleren Schweregrade ($\pm 95\%$ -Konfidenzintervalle) aller Otitis externa-Symptome bei 37 Patienten mit trockener OE (n=66 Ohren; ■), und 16 Patienten mit feuchter OE (n=26 Ohren; □) vor und nach einmaligem Behandlungsschema mit 0,1% Tacrolimussalbe (*p<0,05; **0,01; ***0,001 vs. feuchte OE und °p<0,001; °°0,001 vs. prätherapeutische Werte).

Bezüglich aller Fälle ohne Therapieerfolg (n=8) hatten beide Patienten mit bakterieller Superinfektion und vier von sechs Patienten ohne Besserung eine feuchte, nässende Otitis externa. Die Art und Häufigkeit der aufgetretenen Nebenwirkungen und Therapieresistenzen ist Abb. 11 zu entnehmen.

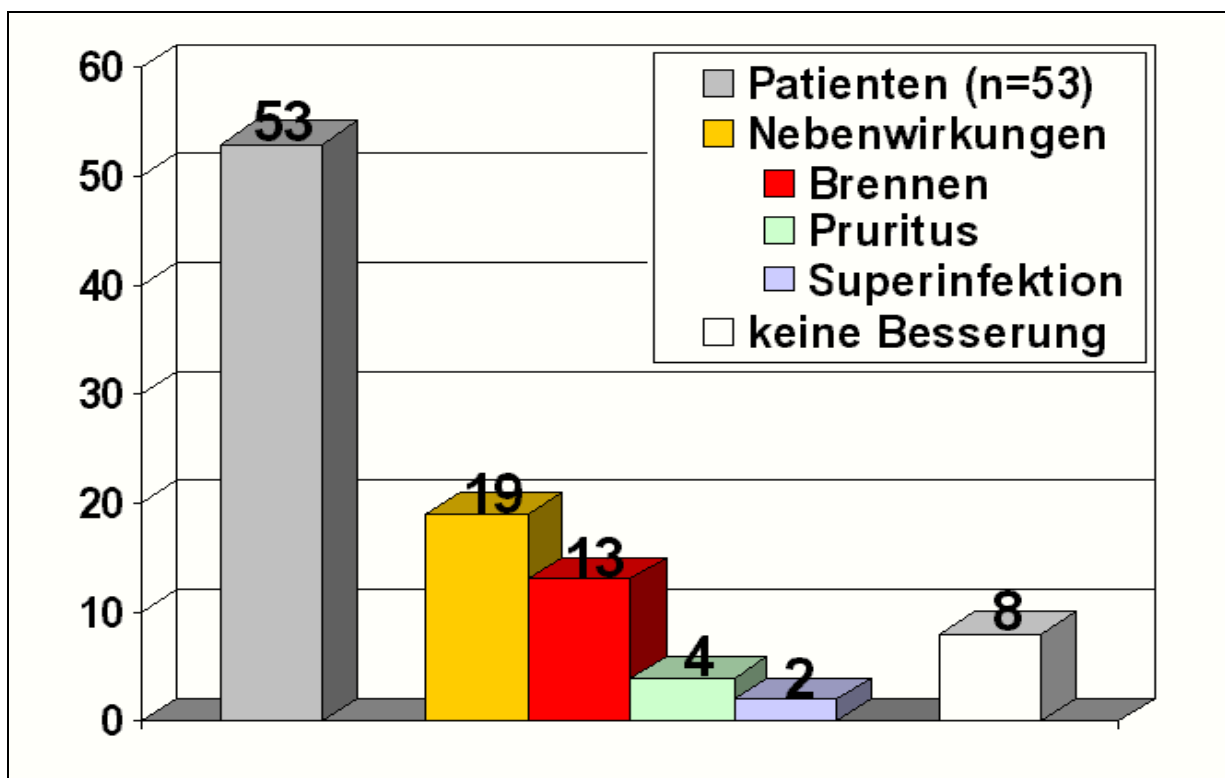


Abb. 11: Nebenwirkungen und Therapieresistenz. Bei 19 aller behandelten Patienten (n=53) traten Nebenwirkungen in Form von Brennen (n=13), Pruritus (n=4), und Superinfektion (n=2) auf, während bei 8 Patienten während des Anwendungszeitraumes keine Besserung zu verzeichnen war.

In den Abbildungen 12 bis 17 wird beispielhaft die progressive Verbesserung des klinischen Befundes anhand der Fotodokumentation jeweils eines Patienten mit trockener, schuppiger Otitis externa (Abb.12 - 14) bzw. mit feuchter, sezernierender Otitis externa (Abb. 15 - 17) dargestellt.



Abb. 12: Prätherapeutische Fotodokumentation bei trockener, schuppiger OE. Dargestellt sind die Veränderungen des rechten äußeren Ohres und Gehörgangs (A) sowie der Beginn der Tacrolimus-Salbenstreifeneinlage (B).



Abb. 13: Intratherapeutische Fotodokumentation bei trockener, schuppiger OE. Es zeigt sich eine mit fortschreitendem Zeitverlauf (C1 bis C3) progrediente Besserung des Befundes während der Streifenwechsel bei dem Patienten aus Abb. 12. Nach dem letzten Streifenwechsel (C3) ist das Trommelfell wieder komplett einsehbar.

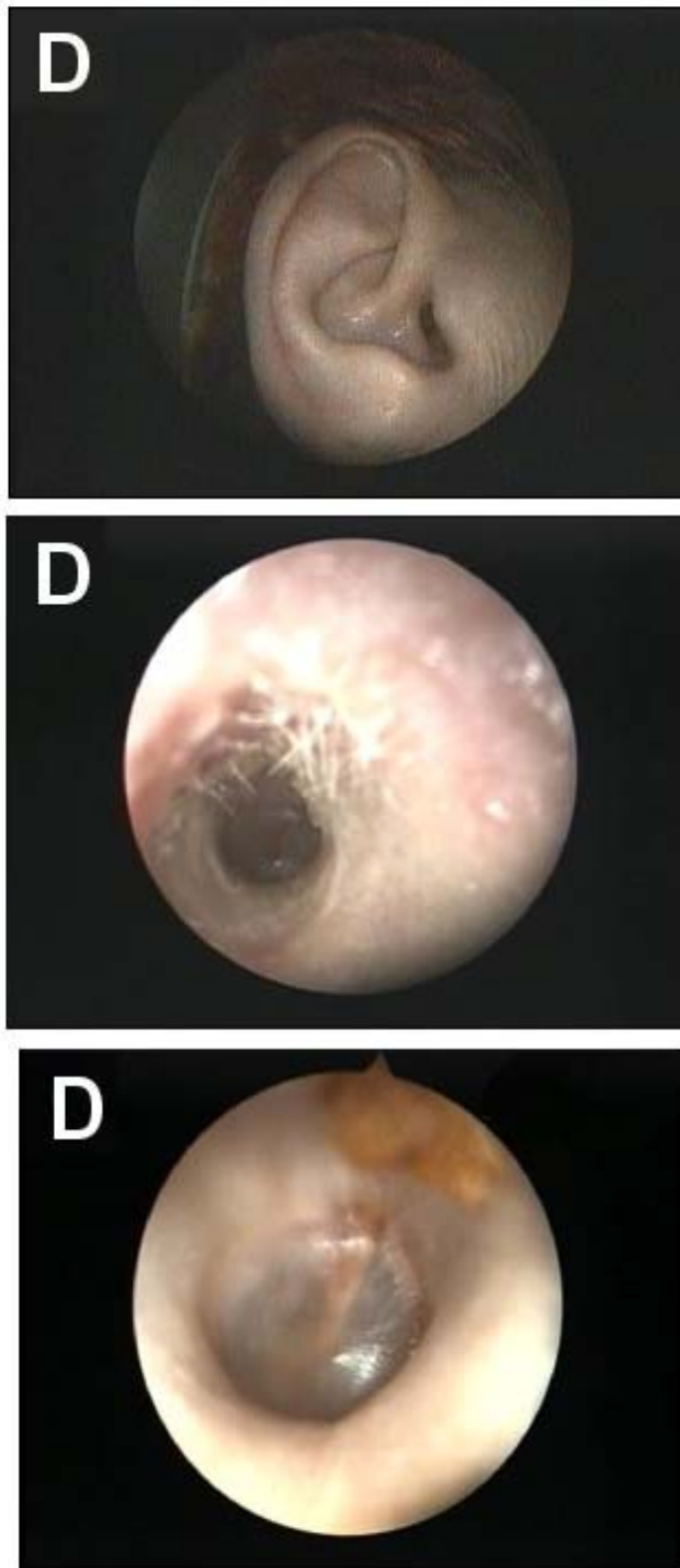


Abb. 14: Posttherapeutische Fotodokumentation bei trockener, schuppiger OE. Dargestellt ist der in Abb. 12 und 13 abgebildete Patienten nach einmaligem Behandlungszyklus mit 0,1% Tacrolimus-Salbe. Es zeigt sich ein komplett reizloser Normalbefund des rechten Ohres 3 Monate nach erfolgreichem Abschluss der Therapie (D).

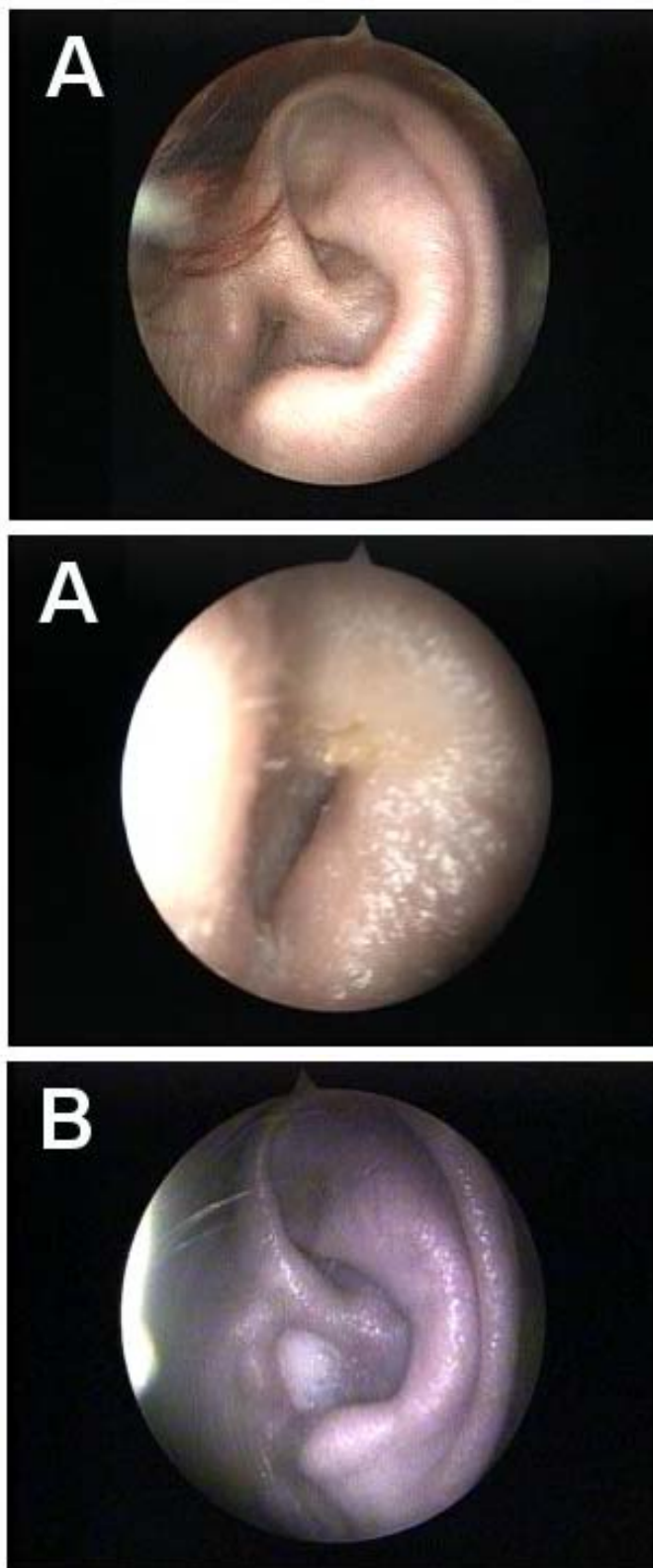


Abb. 15: Prätherapeutische Fotodokumentation bei feuchter, sezernierender OE. Dargestellt sind die Veränderungen des linken Ohres und Gehörgangs (A) sowie der Therapiebeginn nach Einlage eines endauralen Tacrolimus-Salbenstreifens (B).

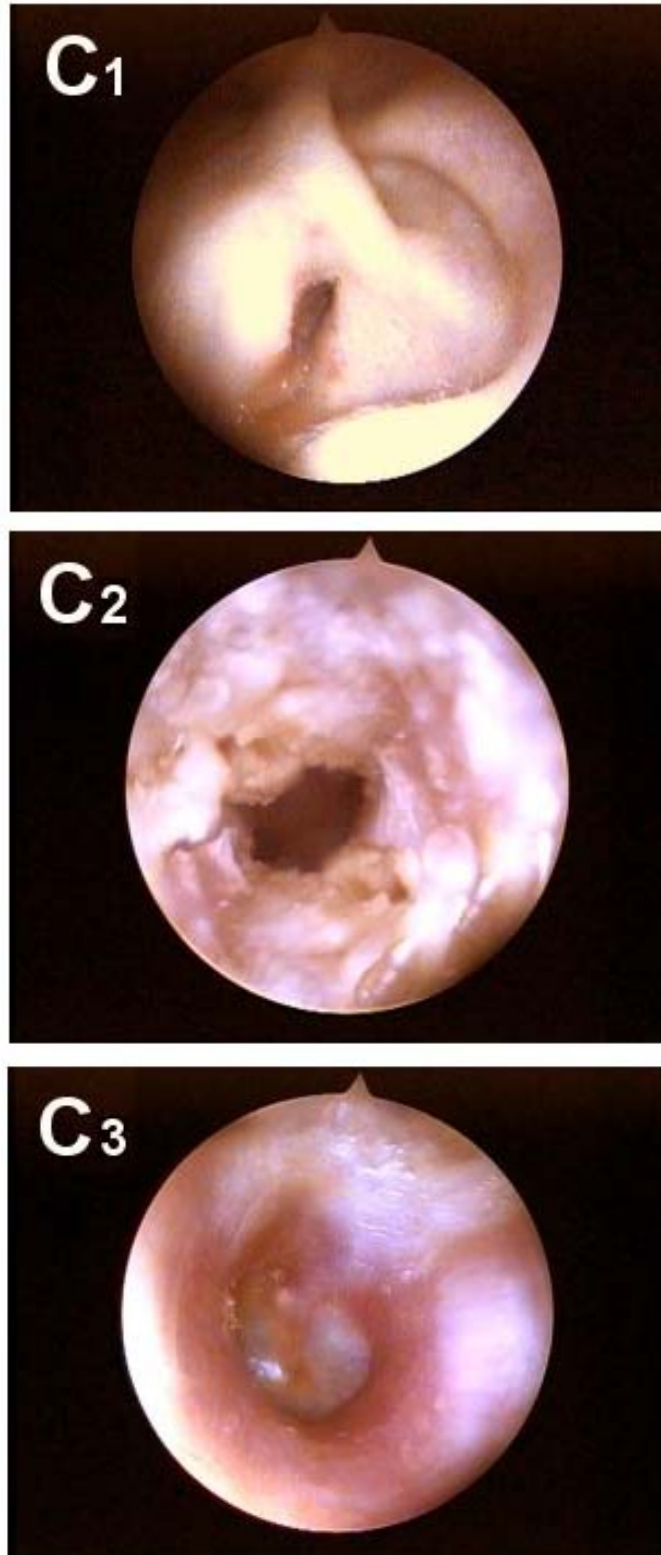


Abb. 16: Intratherapeutische Fotodokumentation bei feuchter, sezernierender OE. Dargestellt ist der Lokalbefund während der Streifenwechsel bei dem Patienten aus Abb. 15. Es zeigt sich mit fortschreitender Therapiedauer eine zunehmende Befundbesserung (C1 bis C3) mit vollständig einsehbarer Trommelfellebene nach dem letzten Streifenwechsel (C3).

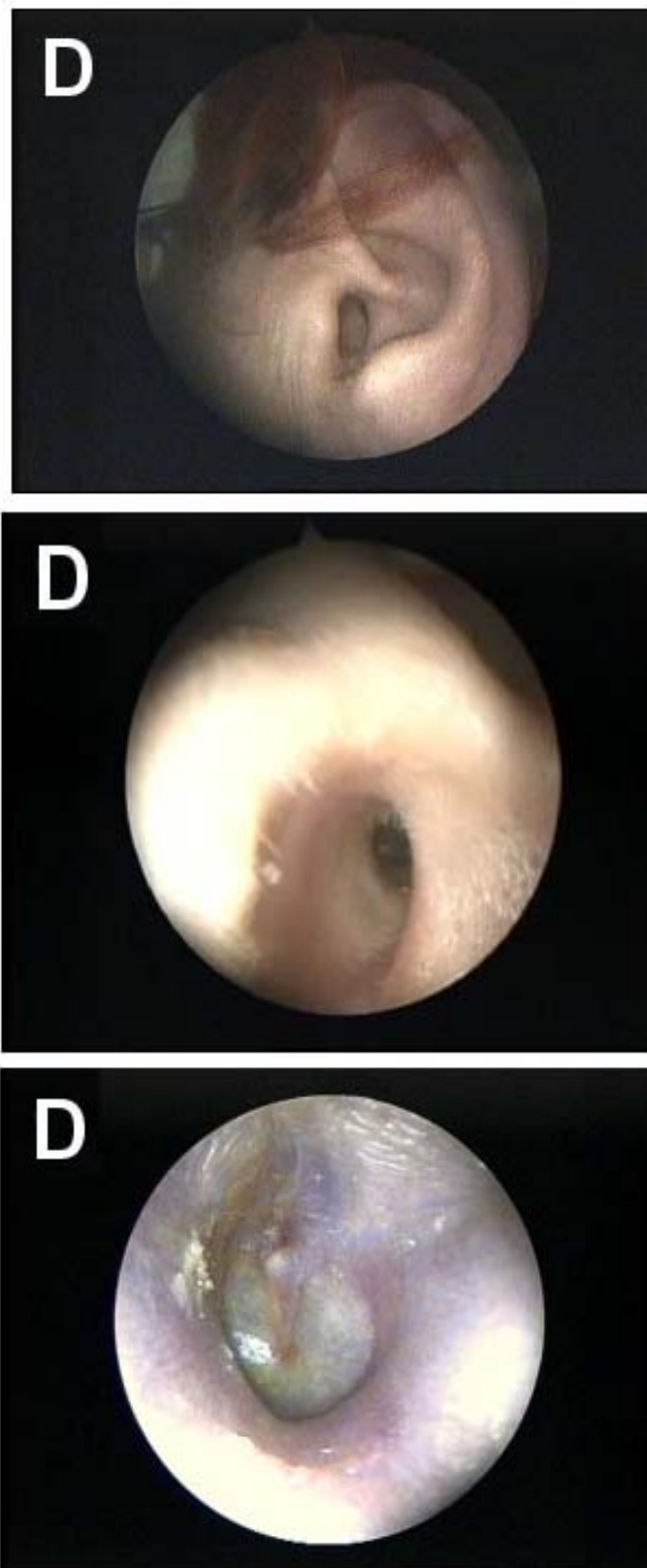


Abb. 17: Posttherapeutische Fotodokumentation bei feuchter, sezernierender OE. Dargestellt ist der in Abb. 15 und 16 abgebildete Patient nach einmaligem Behandlungszyklus mit 0,1% Tacrolimus-Salbe. Auch hier zeigt sich ein komplett reizloser Normalbefund des linken Ohres 3 Monate nach erfolgreichem Abschluss der Therapie (D).

3.2. Langzeit-Ergebnisse

In die Langzeitkontrolle konnten 28 Patienten mit guter Compliance eingeschlossen werden, die folgende Bedingungen erfüllten: (1.) wie im Studienprotokoll vereinbart eine regelmäßige Wiedervorstellung zur Befundkontrolle alle 3 Monate nach erfolgreichem Abschluss des topischen Tacrolimus-Behandlungszyklus, und (2.) das Vorhandensein einer ausführlichen Dokumentation eines ausreichend langen ambulanten prä-Tacrolimus-Behandlungszeitraums von mehr als einem Jahr zum Vergleich der prospektiven mit den retrospektiven Daten.

Nach einmaligem erfolgreichem Tacrolimus-Behandlungszyklus zeigte sich bei allen Patienten dieser Langzeit-Kontrollgruppe (n=28) im Verlauf eine deutlich verringerte Anzahl neuer Otitis externa - Ereignisse. Über einen Nachbeobachtungszeitraum zwischen zehn und 22 Monaten (15 ± 4) waren 13 Patienten (46%) noch rezidivfrei, 15 Patienten (54%) stellten sich mit Rückfällen wieder vor. Die symptomfreien Intervalle aller Patienten waren signifikant verlängert, von $2,2 \pm 0,7$ Monaten vor der immunmodulatorischen Behandlung auf $9,9 \pm 4,7$ Monate ($p < 0,00001$) nach der immunmodulatorischen Behandlung. Dabei war die Effizienz der Tacrolimus-Therapie bei trockener, schuppender Otitis externa signifikant höher als bei feuchter, nässender Otitis externa (Abb. 18).

Wie die otoskopischen Kontrollen im Verlauf der 3-monatigen Follow-up Untersuchungen ergaben, zeigte sich nach einmaligem Behandlungszyklus mit Tacrolimus bei 13 von 28 Patienten (46%) während des Nachbeobachtungszeitraumes eine dauerhaft komplette Abheilung der Symptomatik und ein Ausbleiben neuer OE-Episoden. Bei den übrigen Patienten mit Rezidiven stellten sich die ersten Symptome im Sinne einer neuen Otitis externa zwischen drei und 18 Monaten nach Abschluss des ersten erfolgreichen Tacrolimus-Behandlungszyklus ein. Bei diesen Patienten schien sich nach erneuter Anwendung des beschriebenen Tacrolimus-Behandlungsschemas der rezidivierende Krankheitsverlauf jedoch weiter zu verlangsamen und die Anzahl erneuter Otitis externa- Episoden signifikant weiter zu verringern ($p < 0,01$).

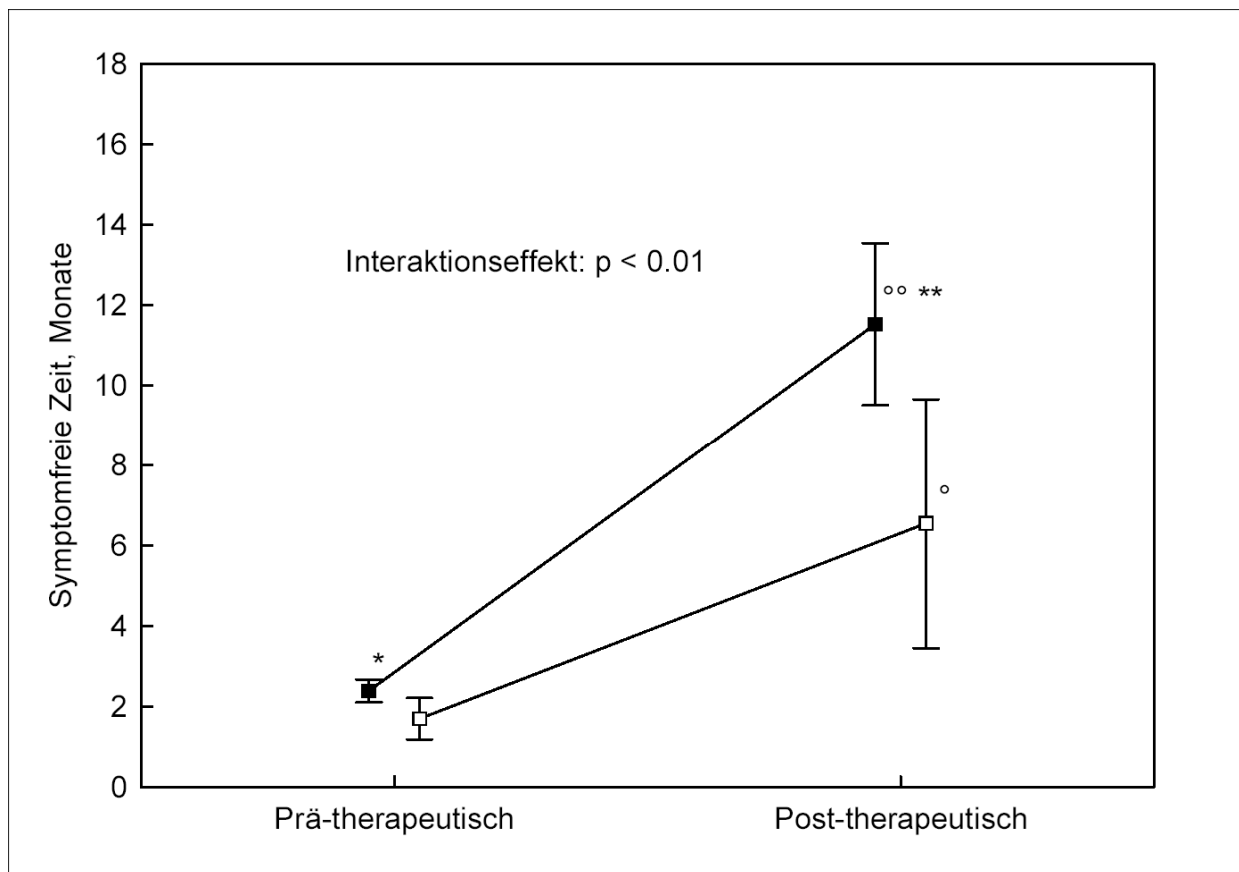


Abb. 18: Symptomfreie Zeit nach erfolgreicher Behandlung mit 0,1% Tacrolimus-Salbe bei den Patienten der Langzeit-Kontrollgruppe (n=28). Hiervon wiesen insgesamt 19 Patienten eine trockene, schuppige OE (■) und 9 Patienten eine feuchte OE auf (□). Dargestellt ist der prä- und posttherapeutische Vergleich in einem Follow-up Zeitraum zwischen 10 und 22 Monaten. Angegeben sind die Mittelwerte \pm 95% Konfidenzintervalle (*p<0,05;**0,01 vs. feuchte OE und ° p>0,001; °° 0,0001 vs. prätherapeutische Werte).

Bezüglich der für äußere Gehörgangsentzündungen prädisponierenden Risikofaktoren ergab sich für Patienten mit Diabetes mellitus (n=9), dass zwei Betroffene mit feuchter OE nicht von der Tacrolimus-Therapie profitierten. Die restlichen sieben Patienten (trockene OE n=3, feuchte OE n=4) zeigten längerfristig eine Verbesserung durch das lokale Behandlungsschema. Während des Langzeit-Nachbeobachtungszeitraumes blieben zwei dieser Patienten mit trockener OE symptomfrei, während sich fünf Diabetes-Patienten mit Rezidiven wiedervorstellten (trockene OE n=1, feuchte OE n=4).

Aufgrund der zu geringen Gruppengrößen war der Einfluss der anderen untersuchten OE-prädisponierenden Risikofaktoren statistisch nicht signifikant.

4. Diskussion

Die Otitis externa ist eine der am häufigsten diagnostizierten Erkrankungen in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde und gehört zu einer der schmerzhaftesten Ohrerkrankungen überhaupt. Die Standardtherapie besteht aus der lokalen Applikation von Kortikosteroiden, Antibiotika oder Antimykotika, sowie ggf. der systemischen Applikation von Analgetika und Antiphlogistika.

Die etablierte Standardmedikation ist bei kurzfristiger Therapie der akuten Otitis externa in der Regel erfolgreich (66, 79), jedoch bei langfristiger Behandlung der rezidivierenden chronischen Otitis externa wirkungsarm bis erfolglos (73). Dieses liegt an der Tatsache, dass im Gegensatz zu anderen entzündlichen Prozessen, die normalerweise von einer Hyperämie begleitet werden, bei der chronischen Otitis externa der Entzündungsbereich schlecht durchblutet ist. Die therapieresistente Otitis externa imponiert durch eine zunehmende derbe Verdickung der Haut, die das Gehörgangslumen verengt und damit ebenfalls zur Verschlechterung des Krankheitsbildes beiträgt. Die Verdickung und Verhornung der Haut hat darüber hinaus auch zur Folge, dass konventionelle Therapieverfahren dadurch an Wirksamkeit verlieren, dass die Penetration der applizierten Medikamente durch die Haut weiter reduziert wird (88). Am Ende kann dies zu einer inflammatorisch erworbenen Atresie des äußeren Gehörganges führen, die eine chirurgische Erweiterung des stenosierte Gehörgangs notwendig macht (8, 32).

Im Vergleich zur Literatur zeigte sich bei der lokalen Tacrolimus-Applikation der vorliegenden Untersuchung an unserem Patientenkollektiv eine deutliche Besserung des chronisch-rezidivierenden Krankheitsbildes mit erfolgreichen kurz- und langfristigen Therapieverläufen. Während der post-therapeutischen Nachbeobachtungszeit von bis zu 22 Monaten wurde bei 46% der Patienten eine komplette Heilung beobachtet, bei 54% der Patienten traten zwar Rezidive auf, jedoch mit erheblich ausgedehnten symptomfreien Intervallen. Zur Erklärung dieser Therapieerfolge ist ein Verständnis der immunmodulatorischen Wirkungsweise von Tacrolimus hilfreich.

4.1. Topische Immunmodulation durch Tacrolimus

In-vitro konnte Tacrolimus als potenter Inhibitor der T-Zellaktivität bestätigt werden (74). Tacrolimus wird von geschädigter Haut absorbiert und blockiert die Aktivität von T-Helfer-Lymphozyten (Th). Tacrolimus bildet hochselektiv mit spezifischen zytoplasmatischen Immunophilinen (FK-506-bindenden Proteinen, FKBP), insbesondere mit FKBP-12, Komplexe, die dann Calcineurin binden (21, 77). Dadurch wird die Phosphatase-Calcineurin an der Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF-AT gehindert. Dies stoppt eine Hochregulierung der Signalübertragung in den T-Zellen und somit auch eine Transkription proinflammatorischer Zytokine wie des Interleukin 2 (IL-2)-Gens (Abb.19). Tacrolimus blockiert auch die Bildung von IL-3, IL-4, IL-5, Granulozyten-Makrophagen-koloniestimulierendem Faktor (GM-CSF), Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α), und Interferon gamma (INF- γ) kodierenden Genen (38).

Die Regulation zwischen Th1 (proinflammatorisch) und Th2 (anti-inflammatorisch) spielt die zentrale Rolle für die antientzündliche Behandlung (90). Th1-Zellen (T1-Helferzellen) sind wesentlich für die Bekämpfung intrazellulärer Pathogene. Das von Th1-Zellen produzierte IFN- γ ist ein entscheidender Faktor für die Aktivierung von Makrophagen. Th2-Zellen (T2-Helferzellen) sind wichtig für die Abwehr extrazellulärer Bakterien, unter anderem helfen die von Th2-Zellen produzierten Zytokine den B-Lymphozyten beim Klassenwechsel, d.h. die Th2-Zellen ermöglichen die Produktion protektiver IgG1 Antikörper (34).

Hauptangriffspunkt von Tacrolimus ist die Mediators substanz Interleukin-2. Interleukin-2 ist ein Glykoprotein aus 133 Aminosäuren und wird von antigenaktivierten CD-4-positiven Zellen sezerniert. Es ist bekannt, dass dieses Zytokin Dauer und Stärke der Immunantwort bestimmt. Seine Regulation findet auf der Transkriptionsebene, d.h. am Ansatzpunkt von Tacrolimus statt. Interleukin-2 ist nicht nur Wachstums- und Proliferationsfaktor für T-Zellen, sondern es fördert auch die Vermehrung und Antikörperbildung von B-Zellen. Dies wiederum führt zur Aktivierung von Monozyten und Makrophagen (24). Durch die Aktivierung der natürlichen Killerzellen besitzt Interleukin-2 auch zytostatische Eigenschaften. Nach Gabe von Tacrolimus werden die Interleukin-2-Bildung und weitere abhängige Signalwege unterdrückt, was eine

Inhibition insbesondere der zellulären Abwehr nach sich zieht. Bei der Behandlung von atopischen Erkrankungen kann Tacrolimus die IgE-Rezeptor-vermittelte Ausschüttung von entzündungsfördernden Botenstoffen wie Histamin aus Mastzellen der Haut, sowie Basophilen reduzieren (23).

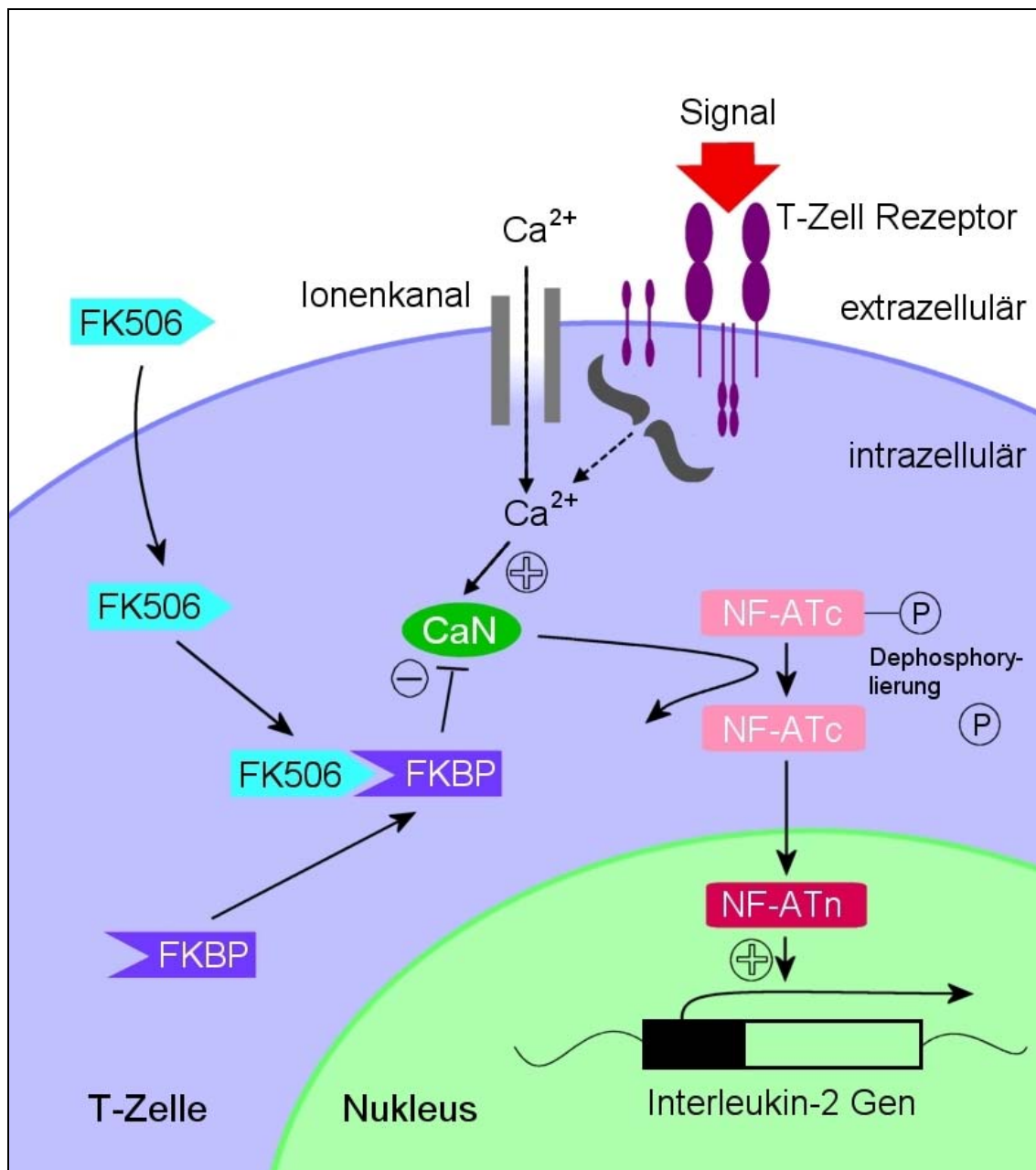


Abb. 19: Schematische Darstellung des immunmodulatorischen Wirkungsmechanismus von Tacrolimus (mod. nach Stepkowski SM, <http://www-ermm.cbcu.cam.ac.uk>). FK506 = Tacrolimus, FKBP = „FK506-binding protein“, Ca^{2+} = Kalzium, CaN = Calcineurin, NF-AT = „nuclear factor of activated T cells“ (c/n zytoplasmatische/nukleäre Komponente).

Vor allem Langerhans-Zellen und inflammatorische dendritische epidermale Zellen vermitteln die T-Zellaktivierung (40). Beide Zellarten exprimieren große Mengen an Fc-epsilon-Rezeptor I, einem hochaffinen Rezeptor für IgE. Durch die Behandlung mit Tacrolimus wird die Fc-epsilon-Rezeptor I -Expression der epidermalen antigenpräsentierenden Zellen herab reguliert. So wird die Menge der Fc-epsilon-Rezeptor-I -Komplexe verringert, die dermale Allergene oder Autoantigene binden und weitere APC aktivieren können (93).

Aufgrund der Gesamtheit dieser komplexen Mechanismen lässt sich zusammenfassend feststellen, dass der Wirkungsunterschied und -vorteil im Vergleich zur standardmäßigen lokalen Kortikosteroidapplikation darin liegt, dass topisches Tacrolimus einerseits kaum in tiefe Hautschichten gelangen kann, somit quasi nicht resorbiert wird, und andererseits nicht nur immunsuppressiv, sondern eher spezifischer und langfristig immunmodulierend wirkt.

4.2. Risikofaktoren zur Entwicklung einer Otitis externa

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigten den Einfluss prädisponierender Risikofaktoren und zeigten ein gutes Ansprechen der Tacrolimus-Therapie vor allem bei Patienten mit trockener, schuppiger Otitis externa. Ein Risikofaktor der chronisch-rezidivierenden OE auf trockener, ekzematöser Gehörgangshaut ist der Verlust der schützenden hydrophoben, bakteriziden, fungiziden, Schicht. Dies fördert die chronische Entzündung (3, 16). Die Manipulation im äußeren Gehörgang wegen Juckreiz und Schuppung kann zu einer Besiedlung mit pathogenen Organismen, wie z. B. Pseudomonaden (*P. Aeruginosa*), Staphylokokken (*S. aureus*), Candida- Spezies (*C. albicans*), Streptokokken (Beta-hämolyisierende Streptococcen Serogruppe A), Enterobakterien (*Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*), und Corynebakterien führen und den rezidivierenden Charakter der therapieresistenten chronischen Otitis externa unterstützen (52).

Bei Patienten mit Diabetes mellitus kann die eingeschränkte Immunsituation zu häufigerem Auftreten einer Otitis externa führen (91). Schlecht eingestellter Diabetes

mellitus verschlechtert verschiedene Funktionen und Verbindungen der Zellimmunität. Die Hyperglykämie ist von erhöhten proinflammatorischen Zytokinen, aktivierten T-Lymphozyten mit erniedrigter Migration und einer Reduktion lokaler Abwehrmechanismen begleitet (86). Eine Ketoazidose begrenzt die Aktivität von Phagozyten und Lymphozyten. Außerdem verringern hohe Glucosespiegel den lokalen antibakteriellen Mechanismus, wie die Produktion von opsonischer Antikörper durch polymorphonukläre Lymphozyten (37). Diese Antikörper repräsentieren die substantielle Komponente des Immunsystems bei bakteriellen Infektionen und können einen pathogenetischen Wert für die Weiterentwicklung der Krankheit haben. Im Falle einer bakteriellen Superinfektion mit Pseudomonaden verursacht die Produktion von Exotoxinen und anderer Enzyme Nekrosen und Vaskulitiden und behindert entscheidend die Phagozytose (22, 48). Es kann eine aggressive Ausbreitung der Infektion wie bei der Otitis externa maligna resultieren (69).

4.3. Wertung der übrigen Ergebnisse

Wie aufgrund der Studienergebnisse dieser Arbeit bestätigt werden konnte, tritt die akut exazerbierte, therapie-resistente chronische Otitis externa in zwei unterschiedlichen Formen auf: in einer trockenen Form oder einer feuchten Form. Dies unterscheidet sich von der dermatologischen Klassifikation ekzematös-entzündlicher Hautveränderungen an anderen Körperstellen, die insbesondere im Akutzustand durch Feuchtigkeit, Brennen, Erythem-, Pustel- und Krustenbildung charakterisiert sind. Im chronischen Stadium ist die ekzematöse Haut typischerweise trocken, schuppig, verdickt und brüchig.

Beide klinischen OE-Erscheinungsformen scheinen einen unterschiedlichen Einfluss auf den topisch-immunmodulatorischen Therapieerfolg zu haben. Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung lassen darauf schließen, dass die erfolgreiche Tacrolimusanwendung von der richtigen Indikationsstellung abhängt. Insbesondere die trocken-squamöse Manifestationen der therapieresistenten chronischen Otitis externa scheint auf die Behandlung gut anzusprechen. Von den 53 Patienten des Gesamtkollektivs hatten sechs von acht Patienten mit ausgebliebenem Therapieerfolg eine feuchte exsudative Otitis externa.

Nach einmaligem Behandlungszyklus einer feuchten Otitis externa mit Tacrolimus-Salbe (Protropic®0,1%) verblieb bei 54% der betroffenen Ohren noch eine Restsymptomatik in Form von Sekretion und Ödem, während bei der trockenen Otitis externa die Symptome fast vollständig verschwanden. Es wäre zu diskutieren, in zukünftigen Studien die Behandlungsdauer einer feuchten Otitis externa gegenüber der trockenen Form zu verlängern oder die therapeutische Dosis zu erhöhen, um diese Restsymptomatik zum Verschwinden zu bringen.

Bei zwei unserer Patienten (3 Ohren) mit feuchter Otitis externa zeigte sich unter der Behandlung mit Tacrolimus eine bakterielle Superinfektion mit *P. aeruginosa*, *S. aureus* und β -hämolisierenden Streptokokken der Serogruppe A, möglicherweise aufgrund der lokalen Immunsuppression. Andererseits wäre auch denkbar, dass in den beiden Fällen bereits prätherapeutisch eine spezifische Infektion mit falsch-negativem Abstrichergebnis vorlag. Mikrobiologische Kulturen können bei bestimmten Konstellationen den Keimnachweis nicht erbringen, z. B. bei einer zu kleinen Probenmenge, falscher Durchführung der Probeentnahme oder des Transportes. Dies kann bei fünf unterschiedlichen Untersuchungseinrichtungen nicht ganz ausgeschlossen werden. Die endauralen Abstrichergebnisse unserer Untersuchungen bestätigten jedenfalls die Angaben der Literatur bezüglich des typischen Keimspektrums von Gehörgangsabstrichen bei Otitis externa (siehe Tab. 6).

Tab. 6: Prozentuale Verteilung des Keimspektrums bei Otitis externa (65).

Keimspektrum	Prozentuale Verteilung
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	38%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	9,1%
<i>Staphylococcus aureus</i>	7,8%
<i>Microbakterium otidis</i>	6,6%
<i>Microbakteriumalconae</i>	2,9%
<i>Staphylococcus caprae</i>	2,6%
<i>Staphylococcus auricularis</i>	2,0%

Die meisten Studien der Literatur haben gezeigt, dass die topische Applikation von Tacrolimus-Salbe zum Beispiel bei der Behandlung des atopischen Ekzems nicht mit einer Zunahme von Hautinfektionen verbunden ist (25). Stattdessen zeigte Tacrolimus fungizide (49) und unspezifisch antibakterielle Wirkungen. Die Reduzierung der Hautkolonisationen mit *S. aureus* erfolgt ohne inhibitorischen Effekt aufgrund der abnehmenden Entzündung und der dabei resultierenden Verbesserung der Barrierefunktion der Haut (54, 61). Im Gegensatz zu Steroiden verursachen Tacrolimus und andere topische Calcineurin-Inhibitoren die Hemmung der inflammatorischen dendritischen epidermalen Zellen und die Normalisierung der pathologisch erhöhten Tätigkeit der Langerhans Zellen ohne Apoptose. Folglich verringern sie nicht, sondern modulieren die lokale Immunität (30, 78).

Bezüglich der möglichen therapie-assoziierten sogenannten adversen Ereignisse wurden in den vorliegenden Untersuchungen bis auf ein lokales Hitzegefühl zu Behandlungsbeginn, gelegentliches Brennen sowie vorübergehend verstärkter Juckreiz keine weiteren relevanten lokalen oder systemischen Nebenwirkungen beobachtet. Damit bestätigten unsere Ergebnisse einer Tacrolimus-Applikation im Gehörgang die aus der Literatur bekannten Beobachtungen aus anderen dermatologischen Anwendungsgebieten, dass derartige Nebenwirkungen vorübergehend und vor allem am Anfang der Therapie auftreten (13). Anders als bei topischen Corticosteroiden ist die lokale Anwendung von Tacrolimus nicht mit Hautatrophie und anderen Steroidnebenwirkungen wie Teleangiektasien, Striae distensae und Steroidakne assoziiert (1). Demgegenüber sind die Wirkmechanismen von Kortikosteroiden wesentlich weitreichender, da glukokortikoidreaktive Elemente auf vielen unterschiedlichen Genen vorkommen. Kortikosteroide haben daher ein breiteres Spektrum an Einzelwirkungen (31).

Subjektiv gesehen, wurde die lokale Applikation von Tacrolimussalbe im äußeren Gehörgang gut toleriert. Dies ist mit langfristigen Therapieresultaten von Erwachsenen und Kindern bei verschiedenen entzündlichen dermatologischen Krankheiten zu vergleichen (75, 81). Die meisten der Patienten des hier untersuchten Kollektivs zeigten eine gute Compliance beim Belassen eines Streifens für zwei bis drei Tage im Gehörgang. Der insgesamt gute antipruritische Effekt von Tacrolimus kann mit dem Absinken des Neuropeptids Substanz P und des Wachstumsfaktors NGF in

Keratinocyten läsionaler Haut zusammenhängen (36, 50, 92). Bei weiter bestehendem Juckreiz wird eine mechanische, thermische oder chemische Stimulation polymodaler C-Nervenfasern in der Haut angenommen. Die freien Nervenendigungen dieser marklosen Nervenfasern an der Epidermis-Dermis-Grenze und in der Epidermis dienen als Nozizeptoren und werden entweder direkt oder indirekt durch Kontakt mit verschiedenen Mediatoren erregt. Zu diesen Pruritogenen gehören die biogenen Amine Histamin und Serotonin sowie Proteasen und Kinine, Prostaglandine, aber auch Neuropeptide wie Substanz P und Neurokinin A (87).

Hinsichtlich der Diskussion über immunmodulatorische bzw. möglicherweise auch schadhafte immunsuppressive Effekte wurde in mehreren klinischen dermatologischen Studien zur langfristigen und großflächigen Anwendung von Tacrolimus über eine Dauer von bis zu sechs Jahren keine erhöhte Gefahr für das Entstehen von Hautmalignomen beschrieben (51, 63). Die physiko-chemischen Eigenschaften, wie Molekülgröße und Lipophilizität, verhindern die Diffusion von Tacrolimus durch die Hautschichten bis in den Blutstrom. Klinische Versuche mit tausenden pädiatrischen und erwachsenen Patienten haben gezeigt, dass die systemische Absorption von Tacrolimussalbe minimal nachweisbar war (z. B. 27, 70). Sie ist wahrscheinlich selbst dann ohne klinische Bedeutung, wenn nahezu 100% der Körperoberfläche mit Tacrolimus-Salbe behandelt wurden. Auch in der Langzeittherapie mit Tacrolimus-Salbe waren keine Anzeichen für eine systemische Akkumulation zu erkennen (72, 59, 60, 84). Zusätzlich haben die Studien gezeigt, dass die perkutane Absorption bei Fortführung der Behandlung und Einsetzen der klinischen Verbesserung abnimmt. Deshalb ist Tacrolimus gut für eine lokale selektive Hautbehandlung geeignet. Dennoch ist wie bei allen immunmodulatorischen Behandlungen bei langfristigen Therapien eine erhöhte Wachsamkeit zu empfehlen.

4.4. Behandlungsempfehlung

Das Hauptziel der Initialtherapie bei chronischer Otitis externa, ähnlich wie bei der Behandlung der akuten Otitis externa diffusa, sollte eine Normalisierung des Lokalbefundes mit ausreichender Juckreiz- und Schmerzlinderung sein, gegebenenfalls ergänzt durch eine systemische Analgesie.

Vor der Therapie sollte die diffuse nicht-infektiöse chronische Otitis externa hno-ärztlich von anderen entzündlichen Erkrankungen des Ohres, wie Perichondritis, Erysipel, Zoster oticus sowie von einer chronischen Otitis media abgegrenzt werden. Zur Diagnosesicherung ist der Gebrauch des Ohrmikroskops obligat. Ein mikrobiologischer Abstrich des Gehörganges zum Ausschluss einer bakteriellen Genese oder Pilzinfektion ist empfehlenswert. Außerdem sollte die Behandlung bei bestehendem Diabetes mellitus, einer anderen Immunsuppression, einem Trommelfelldefekt oder liegender Paukendrainage angepasst werden. Eine Ototoxizität wurde in der Literatur nicht beschrieben. Die Auswahl des therapeutischen Verfahrens sollte dem infektiologischen Befund, der therapeutischen Wirksamkeit, dem Nebenwirkungsprofil und nicht zuletzt den Kosten angepasst sein.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen zum ersten Mal für die beschriebene Indikation, dass die lokale Anwendung von Tacrolimus-Salbe (Protopic® 0,1%) im Gehörgang eine wirkungsvolle und gut tolerierbare neue Option in der Behandlung der chronischen nichtinfektiösen therapierefraktären Otitis externa darstellt.

Wenn man das vorteilhafte Verhältnis zwischen dem sicheren antientzündlichen Effekt und allenfalls milden und zudem seltenen Nebenwirkungen betrachtet, erscheint die Behandlung mit Tacrolimus-Salbe bei entsprechender Indikation empfehlenswert. Die zu vernachlässigende systemische Resorption und die Hautselektivität sind Gründe für die Anwendungssicherheit und die Verträglichkeit (35). Die große Mehrzahl der Patienten der vorliegenden Untersuchung berichtete, dass der therapeutische Erfolg eine enorme Verbesserung ihrer subjektiven Lebensqualität ergab.

Mit dieser kortikosteroidfreien Salbe, die selektiv das Immunsystem der Haut beeinflusst, können auch hartnäckige Fälle mit langjährig frustranen Krankheitsverläufen mit vielversprechendem Erfolg behandelt werden.

4.5. Ausblick

Nach nunmehr erstmaligem Nachweis der erfolgreichen Wirkung von topischer Immunmodulation bei chronischer, anderweitig therapieresistenter Otitis externa sind im Zuge einer kritischen Evaluation für zukünftige Studien methodische Verbesserungen zu fordern. Randomisierte Untersuchungen mit größeren Patientenzahlen und längerem Follow-up sind notwendig, um allgemeingültige Aussagen über eine dauerhafte Stabilisierung der Erkrankung zu machen.

Aufgrund des prospektiven Studiendesigns wurde bei ausgeprägter Behandlungsrefraktärität und langjährig hohem Leidensdruck auf eine echte Kontrollgruppe verzichtet; alternativ wurde der Therapieerfolg durch den retrospektiven Vergleich mit den Prä-Tacrolimus-Daten bewertet. Eine mehrarmige placebokontrollierte Doppelblindstudie zur Bestimmung der notwendigen Dosis, Behandlungsdauer und des optimalen Behandlungszyklus im Vergleich verschiedener topischer Immunmodulatoren ist zukünftigen Arbeiten vorbehalten.

5. Zusammenfassung

Die Otitis externa ist eine der häufigsten und schmerzhaftesten Krankheiten in der HNO-ärztlichen Praxis. Die chronisch-rezidivierende, therapieresistente Otitis externa stellt eine spezielle Herausforderung für den behandelnden Arzt dar.

Tacrolimus (Protopic®) ist ein Arzneistoff aus der Gruppe der Immunmodulatoren oder Calcineurinantagonisten, der alternativ zu den Glucocorticoiden beim atopischen Ekzem bzw. der atopischen Dermatitis verwendet wird. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war, die Vorerfahrungen aus der Dermatologie auf den HNO-Bereich zu übertragen und erstmalig die Wirksamkeit der lokalen Anwendung von Tacrolimus im Gehörgang bei chronischer, nicht-infektiöser, therapieresistenter Otitis externa zu evaluieren.

In einer prospektiven klinischen Studie wurde die topische Anwendung der Tacrolimus-Salbe (Protopic® 0,1%) bei 53 Patienten mit therapierefraktärer chronischer Otitis externa untersucht. Nach mikrobiologischem Abstrich zum Ausschluss einer infektiösen Otitis externa und instrumenteller Ohrreinigung wurde ein Salbenstreifen mit Protopic 0,1%, in den Gehörgang eingelegt, der alle zwei bis drei Tage gewechselt wurde, bis die Symptome verschwanden. Die Streifen wurden bei vorher festgelegter maximaler Behandlungsdauer von neun bis zwölf Tagen nicht öfter als dreimal gewechselt.

Die klinischen Untersuchungen und die Datenerfassung fanden prätherapeutisch beim ersten Besuch, während der Behandlung beim Wechsel der Streifen, posttherapeutisch nach Beendigung des Therapieschemas, sowie während regelmäßiger Follow-up Kontrolluntersuchungen alle 3 Monate statt. Behandlungseffektivität und Therapieerfolg wurden anhand von video-otoskopischer Photo-Dokumentation und mittels eines standardisierten Befundbogens beurteilt, in den Kriterien des Untersuchers und das subjektive Empfinden des Patienten mit einfließen. Die aktuellen Zustände der klinischen Parameter Otagie, Ödeme, Otorrhö, Rötung, Pruritus, Schuppung wurden mittels eines sechs Punkte-Systems quantifiziert und dokumentiert.

Die kurzzeitigen Resultate nach der lokalen Applikation von Tacrolimus zeigten eine Verbesserung bei 85 % der Patienten, in vielen Fällen eine vollständige Ausheilung des Krankheitsbildes. Der intraindividuelle Vergleich des prä- und posttherapeutischen Status zeigte eine signifikante Reduktion des Schweregrades aller untersuchten klinischen Parameter. Dabei war die Effizienz der Tacrolimus-Therapie bei trockener, schuppender Otitis externa signifikant höher als bei der feuchten, nässenden Form. Intratherapeutisch wurden bis auf ein lokales Wärmegefühl, Brennen und vorübergehend verstärkten Juckreiz keine relevanten lokalen oder systemischen Nebenwirkungen beobachtet.

Hinsichtlich der Langzeitergebnisse zeigte sich nach einmaligem erfolgreichen Tacrolimus-Behandlungszyklus bei allen Patienten im Verlauf eine deutlich verringerte Anzahl neuer Otitis externa-Ereignisse. Über einen Nachbeobachtungszeitraum zwischen 10 und 22 Monaten blieben 46 % der Patienten rezidivfrei, 54 % stellten sich mit Rezidiven - jedoch mit erheblich ausgedehnten symptomfreien Intervallen - wieder vor. Die Anwendung eines erneuten Tacrolimus-Behandlungszyklus verlangsamte den rezidivierenden Krankheitsverlauf weiter und verminderte die Anzahl erneuter Otitiden signifikant.

Die lokale Applikation von Protopic®0,1% Tacrolimus-Salbe im äußeren Gehörgang erwies sich als effektive, sichere und gut tolerierbare neue Option bei chronisch-rezidivierender therapieresistenter Otitis externa. Der Behandlungserfolg scheint jedoch von der richtigen Indikation abzuhängen. Eine spezifische Gehörgangsinfektion sollte ausgeschlossen sein. Insbesondere die trockene schuppige Verlaufsform kann mit dieser neuen, topischen, immunmodulatorischen Therapie sehr gut behandelt werden. Mit dieser kortikosteroidfreien Salbe, die selektiv das Immunsystem der Haut beeinflusst, können selbst besonders schwere Fälle mit jahrelang andauernden, frustranen Krankheitsverläufen mit vielversprechendem Erfolg behandelt werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Alomar, A., Berth-Jones, J., Bos, J. D., Giannetti, A., Reitamo, S., Ruzicka, T., Stalder, J. F., Thestrup-Pedersen, K., European Working Group on Atopic Dermatitis (2004). The role of topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis. *The British journal of dermatology*, 151 (Suppl 70), 3-27.
2. An-Kino, T., Hatanaka, H., Miyata, S., Inamura, N., Nishiyama, M., Yajima, T., Goto, T., Okuhara, M., Kohsaka, M., Aoki, H. (1987). FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a *Streptomyces*. II. Immunosuppressive effect of FK-506 in vitro. *J Antibiot (Tokyo)*, 40(9):1256-1265.
3. Antonelli, P. J., Schultz, G. S., Cantwell, J. S., Sundin, D. J., Pemberton, P. A., Barr, P. J. (2005). Inflammatory proteases in chronic otitis externa. *Laryngoscope*, 115, 651-654.
4. Baily, B. J., Baroody, F., Dohar, J., Guthrie, R., Harris, J. S. (1999). Diagnosis and treatment of otitis externa: an interdisciplinary update. Proceedings of round table discussion. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, 108 (Suppl), 1-23.
5. Battikhi, M. N., & Ammar, S. I. (2004). Otitis externa infection in Jordan. Clinical and microbiological features. *Saudi medical journal*, 25, 1199-1203.
6. Bauer-Delto A. (2009). Blickpunkt Tacrolimus-Salbe. Therapiestrategien bei atopischer Dermatitis. Linkenheim-Hochstetten: Aesopus Verlag.
7. Bayo, M., Agut, M., Calvo, M. A. (1994). Infectious external otitis: etiology in the Terrassa region, culture methods, and considerations on otomycosis. *Microbiología*, 10, 279-284.
8. Becker, B. C., Tos, M. (1998). Postinflammatory acquired atresia of the external auditory canal: treatment and results of surgery over 27 years. *Laryngoscope*, 108, 903-907.
9. Beers, S. L., Abramo, T. J. (2004). Otitis externa review. *Pediatric emergency care*, 20, 250-256.

10. Bierer, B. E. (1994). Biology of Cyclosporine A and FK506. *Prog Clin Biol Res*, 390, 203-223.
11. Bekersky, I., Fitzsimmons, W., Tanase, A., Maher, R. M., Hodosh, E., Lawrence, I. (2001). Nonclinical and early clinical development of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 44 (1 Suppl), S17-27.
12. Bell, D. N. (1985). Otitis externa. A common, often self-inflicted condition. *Postgraduate medicine*, 78, 101-104, 106.
13. Bos, J. D. (2003). Non-steroidal topical immunomodulators provide skin-selective, self-limiting treatment in atopic dermatitis. *European journal of dermatology*, 13, 455-461.
14. Brook, I. (1999). Treatment of otitis externa in children. *Paediatric drugs*, 1, 283-289.
15. Brook, I., Frazier, E. H., Thompson, D. H. (1992). Aerobic and anaerobic microbiology of external otitis. *Clinical infectious diseases*, 15, 955-958.
16. Brook, I., Frazier, E. H., Yeager, J. K. (1996). Microbiology of infected atopic dermatitis. *International journal of dermatology*, 35, 791-793.
17. Canning, M. T., Nay, S. L., Pena, A. V., Yarosh, D. B. (2006). Calcineurin inhibitors reduce nuclear localization of transcription factor NFAT in UV-irradiated keratinocytes and reduce DANN repair. *J Mol Histol*, 37, 285-291.
18. Carson, W. E., Parihar, R., Lindemann, M. J., Personeni, N., Dierksheide, J., Meropol, N. J., Baselga, J., Caligiuri, M. A. (2001). Interleukin-2 enhances the natural killer cell response to Herceptin-coated Her2/neu-positive breast cancer cells. *Eur J Immunol*, 31, 3016-3025.
19. Cheer, S. M., Plosker, G. L. (2001). Tacrolimus ointment. A review of its therapeutic potential as a topical therapy in atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol*, 2, 389-406.
20. Clark, W. B., Brook, I., Bianki, D., Thompson, D. H. (1997). Microbiology of otitis externa. *Otolaryngology - head and neck surgery*, 116, 23-25.

21. Clemons, P. A., Gladstone, B. G., Seth, A., Chao, E. D., Foley, M. A., Schreiber, S. L. (2002). Synthesis of calcineurin-resistant derivatives of FK506 and selection of compensatory receptors. *Chemistry & biology*, 9, 49-61.
22. Cross, A. S. (1985). Evolving epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* infections. *European journal of clinical microbiology*, 4, 156-159.
23. De Paulis, A., Cirillo, R., Ciccarelli, A., Condorelli, M., Marone, G. (1991). FK 506, a potent novel inhibitor of the release of proinflammatory mediators from human Fc epsilon RI+cells, *J Immunol*, 146, 2374-2381.
24. De Paulis, A., Stellato, C., Cirillo, R., Ciccarelli, A., Oriente, A., Marone, G. (1992). Anti-inflammatory effect of FK-506 on human skin mast cells. *The Journal of investigative dermatology*, 99, 723-728.
25. Fleischer, A. B. Jr., Ling, M., Eichenfield, L, Satoi, Y., Jaracz, E., Rico, M. J., Maher, R. M., Tacrolimus Ointment Study Group. (2002). Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis is not associated with an increase in cutaneous infections. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 47, 562-570.
26. Gray, R. F., Sharma, A., Vowler, S. L. (2005). Relative humidity of the external auditory canal in normal and abnormal ears, and its pathogenic effect. *Clinical otolaryngology*, 30, 105-111.
27. Harper, J., Smith, C., Rubins, A., Green, A., Jackson, K., Zigure, S., Bourke, J., Alomar, A., Stevenson, P., Foster, C., Undre, N. (2005). A multicenter study of the pharmacokinetics of tacrolimus ointment after first and repeated application to children with atopic dermatitis. *The Journal of investigative dermatology*, 124, 695-699.
28. Harth, W., Linse, R. (2004). Topical tacrolimus in granuloma annulare and necrobiosis lipoidica. *The British journal of dermatology*, 150, 792-794.
29. Hillen, U., Geier, J., Goos, M. (2000). Contact allergies in patients with eczema of the external ear canal. Results of the Information Network of Dermatological Clinics and the German Contact Allergy Group. *Hautarzt*, 51, 239-243.
30. Hoetzenecker, W., Meingassner, J. G., Ecker, R., Stingl, G., Stuetz, A., Elbe-Burger, A. (2004). Corticosteroids but not pimecrolimus affect viability, maturation

31. Hughes, J., Rustin, M. (1997). Corticosteroids. *Clin Dermatol*, 15, 715-721.
32. Jacobsen, N., Mills, R. (2006). Management of stenosis and acquired atresia of the external auditory meatus. *The Journal of laryngology and otology*, 120, 266-271.
33. Jussen, H., Claußen, H. (1991) Chancen für Hörgeschädigte. Hilfen aus internationaler Perspektive. München: Reinhardt Verlag.
34. Kamradt, T. (2007). Th17-Zellen. Funktionelle Differenzierung von T-Helferzellen: Th1, Th2 und mehr. Universität Jena. [<http://dgrh.de/818.html>]
35. Kapp, A., Allen, B. R., Reitamo, S. (2003). Atopic dermatitis management with tacrolimus ointment (Protopic). *The Journal of dermatological treatment*, 14 (Suppl 1), 5-16.
36. Katoh, N., Hirano, S., Yasuno, H., Kishimoto, S. (2004). Effects of tacrolimus ointment on facial eruption, itch and scratching in patients with atopic dermatitis. *The Journal of dermatology*, 31, 194-199.
37. Kitabchi, A. E., Stentz, F. B., Umpierrez, G. E. (2004). Diabetic ketoacidosis induces in vivo activation of human T-lymphocytes. *Biochemical and biophysical research communications*, 315, 404-407.
38. Lawrence, L. D. (1998). Tacrolimus (FK506): experience in dermatology. *Dermatologic Therapy*, 5, 74-84.
39. Leung, D. Y. M. (2002). Immunopathogenesis of atopic dermatitis. *Immunology and allergy clinics of North America*, 22, 73-90.
40. Leung, D., Soter, N. A. (2001). Cellular and immunologic mechanisms in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 44, 1-12.
41. Ling, M. R. (2001). Topical tacrolimus and pimecrolimus: future directions. *Seminars in cutaneous medicine and surgery*, 20, 268-274.
42. Martin, T. J., Kerschner, J. E., Flanary, V. A. (2005). Fungal causes of otitis externa and tympanostomy tube otorrhea. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 69, 1503-1508.

43. Martinez Devesa, P., Willis, C. M., Capper, J. W. (2003). External auditory canal pH in chronic otitis externa. *Clinical otolaryngology and allied sciences*, 28, 320-324.
44. Meagher, L. J., Wines, N. Y., Cooper, A. J. (2002). Atopic dermatitis: review of immunopathogenesis and advances in immunosuppressive therapy. *The Australasian journal of dermatology*, 43, 247-254.
45. Meding, B., Ringdahl, A. (1992). Allergic contact dermatitis from the earmolds of hearing aids. *Ear and hearing*, 13, 122-124.
46. Meier-Kriesche, H. U., Li, S., Gruessner, R. W., Fung, J. J., Bustami, R. T., Barr, M. L., Leichtman, A. B. (2006). Immunosuppression: evolution in practice and trends, 1994-2004. *American journal of transplantation*, 6 (5 Pt 2), 1111-1131.
47. Michel, J. L., Gain, P. (2006). Topical tacrolimus treatment for ocular cicatricial pemphigoid. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*, 133, 161-164.
48. Muthu, S. E., Aberna, R. A., Mohan, V., Premalatha, G., Srinivasan, R. S., Thyagarajan, S. P., Rao, U. A. (2006). Phenotypes of isolates of *Pseudomonas aeruginosa* in a diabetes care center. *Archives of medical research*, 37, 95-101.
49. Nakagawa, H., Etoh, T., Yokota, Y., Ikeda, F., Hatano, K. (1996). Tacrolimus has antifungal activities against *Malassezia furfur* isolated from healthy adults and patients with atopic dermatitis. *Clinical Drug Investigation*, 12, 245-250.
50. Nakamura, M., Toyoda, M., Morohashi, M. (2003). Pruritogenic mediators in psoriasis vulgaris: comparative evaluation of itch-associated cutaneous factors. *The British journal of dermatology*, 149, 718-730.
51. Naylor, M., Elmets, C., Jaracz, E., Rico, J. M. (2005). Non-melanoma skin cancer in patients with atopic dermatitis treated with topical tacrolimus. *The Journal of dermatological treatment*, 16, 149-153.
52. Nussinovitch, M., Rimon, A., Volovitz, B., Raveh, E., Prais, D., Amir, J. (2004). Cotton-tip applicators as a leading cause of otitis externa. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 68, 433-435.
53. Paparella, M. M. (1973). Otolological manifestations of viral disease. *Advances in oto-rhino-laryngology*, 20, 144-154.

54. Park, C. W., Lee, B. H., Lee, C. H. (2005). Tacrolimus reduces staphylococcal colonization on the skin in Korean atopic dermatitis patients. *Drugs under experimental and clinical research*, 31, 77-87.
55. Peters, D. H., Fitton, A., Plosker, G. L., Faulds, D. (1993). Tacrolimus. A review of its pharmacology, and therapeutic potential in hepatic and renal transplantation. *Drugs*, 46, 746-794.
56. Pigatto, P. D., Bigardi, A., Legori, A., Altomare, G., Troiano, L. (1991). Allergic contact dermatitis prevalence in patients with otitis externa. *Acta dermato-venereologica*, 71, 162-165.
57. Reinhard, T., Mayweg, S., Reis, A., Sundmacher, R. (2005). Topical FK506 as immunoprophylaxis after allogeneic penetrating normal-risk keratoplasty: a randomized clinical pilot study. *Transplant international*, 18, 193-197.
58. Reitamo, S., Rissanen, J., Remitz, A., Granlund, H., Erkkö, P., Elg, P., Autio, P., Lauerma, A. (1998). Tacrolimus ointment does not affect collagen synthesis: results of a single-center randomized trial. *J Invest Dermatol*, 111, 396-398.
59. Reitamo, S., Rustin, M., Ruzicka, T., Cambazard, F., Kalimo, K., Friedmann, P., Schöpf, E., Lahfa, M., Diepgen, T., Judodiharjo, H., Wollenberg, A., Bert-Jones, J., Bieber, T. (2002a). Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with hydrocortisone butyrate ointment in adult patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 109, 547- 555.
60. Reitamo, S., Van Leent, E., Ho, V., Harper, J., Ruzicka, T., Kalimo, K., Cambazard, F., Rustin, M., Taieb, A., Gratton, D., Sauder, D., Sharpe, G., Smith, C., Jünger, M., De Prost, Y. (2002b). Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with hydrocortisone butyrate ointment in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 109, 539-546.
61. Remitz, A., Kyllönen, H., Granlund, H., Reitamo, S. (2001). Tacrolimus ointment reduces staphylococcal colonization of atopic dermatitis lesions. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 107, 196-197.
62. Reynolds, N. J., Al-Daraji, W. I. (2002). Calcineurin inhibitors and sirolimus: mechanisms of action and applications in dermatology. *Clinical and experimental dermatology*, 27, 555-561.

63. Robinson, N., Singri, P., Gordon, K. B. (2001). Safety of the new macrolide immunomodulators. *Seminars in cutaneous medicine and surgery*, 20, 242-249.
64. Roland, P. S. (2001). Chronic external otitis. *Ear, nose, & throat journal*, 80 (6 Suppl), 12-16.
65. Roland, P. S., Stroman, D. W. (2002). et al: Microbiology of acute otitis externa. *Laryngoscope*, 112 (7 Pt 1), 1166 – 1177.
66. Roland, P. S., Pien, F. D., Schultz, C. C., Henry, D. C., Conroy, P. J., Wall, G. M., Garadi, R., Dupre, S. J., Potts, S. L., Hogg, L.G., Stroman, D. W., Ciprodex Otic AOE Study Group (2004). Efficacy and safety of topical ciprofloxacin/dexamethasone versus neomycin/polymyxin B/hydrocortisone for otitis externa. *Current medical research and opinion*, 20, 1175-1183.
67. Rosenfeld, R. M., Brown, L., Cannon, C. R., Dolor, R. J., Ganiats, T. G., Hannley, M., Kokemueller, P., Marcy, S. M., Roland, P. S., Shiffman, R. N., Stinnett, S. S., Witsell, D. L.; American Academy of Otolaryngology--Head and Neck Surgery Foundation. (2006). Clinical practice guideline: acute otitis externa. *Otolaryngology--head and neck surgery*, 134 (4 Suppl), S4-23.
68. Rowlands, S., Devalia, H., Smith, C., Hubbard, R., Dean, A. (2001). Otitis externa in UK general practice: a survey using the UK General Practice Research Database. *The British journal of general practice*, 51, 533-538.
69. Rubin Grandis, J., Branstetter, B. F. 4th, Yu, V. L. (2004). The changing face of malignant (necrotising) external otitis: clinical, radiological, and anatomic correlations. *The Lancet infectious diseases*, 4, 34-39.
70. Rubins, A., Gutmane, R., Valdmane, N., Stevenson, P., Foster, C., Undre, N. (2005). Pharmacokinetics of 0.1% tacrolimus ointment after first and repeated application to adults with moderate to severe atopic dermatitis. *The Journal of investigative dermatology*, 125, 68-71.
71. Ruzicka, T., Assmann, T., Homey, B. (1999). Tacrolimus: the drug for the turn of the millennium? *Archives of Dermatology*, 135, 574-580.
72. Ruzicka, T., Bieber, T., Schöpf, E., Rubins, A., Dobozy, A., Bos, J. D., Jablonska, S., Ahmed, I., Thestrup-Pedersen, K., Daniel, F., Finzi, A., Reitamo, S. (1997). A

73. Sander, R. (2001). Otitis externa: a practical guide to treatment and prevention. *American family physician*, 63, 927-936, 941-942.
74. Sawada, S., Suzuki, G., Kawase, Y., Takaku, F. (1987). Novel immunosuppressive agent, FK506. In vitro effects on the cloned T cell activation. *J Immunol*, 139, 1797-1803.
75. Schachner, L. A., Lamerson, C., Sheehan, M. P., Boguniewicz, M., Mosser, J., Raimer, S., Shull, T., Jaracz, E.; US Tacrolimus Ointment Study Group (2005). Tacrolimus ointment 0.03% is safe and effective for the treatment of mild to moderate atopic dermatitis in pediatric patients: results from a randomized, double-blind, vehicle-controlled study. *Pediatrics*, 116, e334-342.
76. Scheuplein, R. J., Blank, I.H. (1971). Permeability of the skin. *Physiol Rev*, 51, 702-747.
77. Schreiber, S. L. (1991). Chemistry and biology of the immunophilins and their immunosuppressive ligands. *Science*, 251, 283-287.
78. Schuller, E., Oppel, T., Bornhove, E., Wetzel, S., Wollenberg, A. (2004). Tacrolimus ointment causes inflammatory dendritic epidermal cell depletion but no Langerhans cell apoptosis in patients with atopic dermatitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 114, 137-143.
79. Schwartz, R. H. (2006). Once-daily ofloxacin otic solution versus neomycin sulfate/polymyxin B sulfate/hydrocortisone otic suspension four times a day: a multicenter, randomized, evaluator-blinded trial to compare the efficacy, safety, and pain relief in pediatric patients with otitis externa. *Current medical research and opinion*, 22, 1725-1736.
80. Shichinohe, R., Shibaki, A., Nishie, W., Tateishi, Y., Shimizu, H. (2006). Successful treatment of severe recalcitrant erosive oral lichen planus with topical tacrolimus. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 20, 66-68.

81. Simpson, D., Noble, S. (2005). Tacrolimus ointment: a review of its use in atopic dermatitis and its clinical potential in other inflammatory skin conditions. *Drugs*, 65, 827-858.
82. Simpson, K. L., Markham, A. (1999). Ofloxacin otic solution: a review of its use in the management of ear infections. *Drugs*, 58, 509-531.
83. Sood, S., Strachan, D. R., Tsikoudas, A., Stables, G. I. (2002). Allergic otitis externa. *Clinical otolaryngology and allied sciences*, 27, 233-236.
84. Soter, N. A., Fleischer, A. B. Jr, Webster, G. F., Monroe, E., Lawrence, I. (2001). Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients: part II, safety. *J Am Acad Dermatol*, 44, 39-46.
85. Stenfors, L. E., Raisanen, S. (2002). Quantity of aerobic bacteria in the bony portion of the external auditory canal of children. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 66, 167-173.
86. Stentz, F. B., Umpierrez, G. E., Cuervo, R., Kitabchi, A. E. (2004). Proinflammatory cytokines, markers of cardiovascular risks, oxidative stress, and lipid peroxidation in patients with hyperglycemic crises. *Diabetes*, 53, 2079-2086.
87. Streit, M., Von Felbert, V., Braathen, L. R. (2002). Pruritus sine marteria. Pathophysiology, diagnostic assessment and therapy. *Hautarzt*, 53, 830–849.
88. Stuck, B. A., Riedel, F., Hörmann, K. (2001). Treatment of therapy refractory chronic otitis externa by local injection of triamcinolone acetate crystalline suspension. *HNO*, 49, 199-203.
89. Tanaka, H., Kuroda, A., Marusawa, H., Hashimoto, M., Hatanaka, H., Kino, T., Goto, T., Okuhara, M. (1987). Physicochemical properties of FK-506, a novel immunosuppressant isolated from *Streptomyces tsukubaensis*. *Transplantation proceedings*, 19 (5 Suppl 6), 11-16.
90. Thomson, A. W., Bonham, C. A., Zeevi, A. (1995). Mode of action of tacrolimus (FK506): molecular and cellular mechanisms. *Therapeutic drug monitoring*, 17, 584-591.
91. Tierney, M. R., Baker, A. S. (1995). Infections of the head and neck in diabetes mellitus. *Infectious disease clinics of North America*, 9, 195-216.

92. Toyoda, M. (2003). Antipruritic mechanism of tacrolimus ointment for atopic dermatitis: consideration of dermatoneuronal factors. *Clinics in dermatology*, 57, 45-50.
93. Wollenberg, A., Sharama, S., Von Bubnoff, D., Geiger, E., Haberstok, J., Bieber, T. (2001). Topical tacrolimus (FK506) leads to profound phenotypic and functional alterations of epidermal antigen-presenting dendritic cells in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 107, 519-525.
94. Yariktas, M., Yildirim, M., Doner, F., Baysal, V., Dogru, H. (2004). Allergic contact dermatitis prevalence in patients with eczematous external otitis. *Asian Pacific journal of allergy and immunology*, 22, 7-10.

7. Danksagung

Meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Benedikt Sedlmaier, Kommissarischer Leiter der HNO-Klinik der Charité am Campus Mitte, danke ich für die Überlassung des Themas und die Realisierung der Studiendurchführung im klinischen Arbeitsalltag. Er war mir bei allen Fragen ein sehr kompetenter Ansprechpartner und hat meine wissenschaftliche Arbeit stets engagiert unterstützt. Ich bin ihm besonders dankbar für die vielen hilfreichen Ratschläge bei der Ausarbeitung des Behandlungsschemas und standardisierten Untersuchungsprotokolls sowie die intensive Unterstützung während der Korrekturphase.

Danken möchte ich weiterhin Herrn Dr. med. Philipp Caffier für die ausgesprochen fachkompetente Mitbetreuung während der Arbeit. Neben der Unterstützung bei der Aquise und Langzeit-Nachbeobachtung der an der Univ.-HNO-Klinik der Charité behandelten Patienten möchte ich mich vor allem bedanken für die Hilfe bei der statistischen Auswertung, das zur Verfügung stellen des digitalen Bildmaterials, und die Realisierung zweier gemeinsamer Publikationen in internationalen Zeitschriften mit Gutachtersystem.

Meinem Freund Herrn Dr. med. Peter Bohlmann danke ich für die Anleitung während der Auswertungs- und Schreibphase, zahlreiche Korrekturen und die Beantwortung meiner Fragen. Durch das Korrekturlesen hat mir Peter einen großen Gefallen getan. Dafür und für die ständige Motivierung und große Geduld (und noch vieles mehr) bin ich ihm sehr dankbar. Mein herzliches Dankeschön gilt auch den anderen Mitarbeitern der an der Studie beteiligten HNO-Praxen in Berlin: Dr. R:Tausch-Tremel/Dr. R. Lenk, Dr. C.Conrad/ Dr. P. Bohlmann, Dr. T. Flöttmann/Dr. R. Reinke, Dr. A.Jivanjee.

Ganz besonderes möchte ich meiner Frau Ema Vanessa danken, die mir stets hilfreich zur Seite stand und die Arbeit am PC beim Erstellen der Grafiken sehr erleichtert hat. Sie hat mich immer wieder zum Weiterschreiben ermutigt, ohne ihren Beistand und ihre Unterstützung wäre das Gelingen und Beenden dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

8. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

9. Wissenschaftliche Publikationen zu Tacrolimus (Co-Autor)

Caffier PP, Harth W, Mayelzadeh B, Haupt H, Scherer H, Sedlmaier B.

Topische Immunmodulation. Ein Meilenstein in der Behandlung der therapieresistenten nichtinfektiösen chronischen Otitis externa?

HNO, 2008, 56(5):530-537.

Caffier PP, Harth W, Mayelzadeh B, Haupt H, Sedlmaier B.

Tacrolimus: a new option in therapy-resistant chronic external otitis.

Laryngoscope, 2007, 117(6):1046-1052.

Harth W, Caffier P, Mayelzadeh B, Haupt H, Sedlmaier B. Richard G (2007) Topical

Tacrolimus treatment for chronic dermatitis of the ear.

Eur J Dermatol. Aug 2;17(5):405-411 (Epub ahead of print)

Harth W, Caffier P, Mayelzadeh B, Sedlmaier B. (2007)

Tacrolimus – eine neue Option bei therapieresistenter chronischer Otitis externa (OE).

J Dtsch Dermatol Ges. 5 (Suppl 2): 218 Abstract

10. Selbstständigkeitserklärung

„Ich, Babak Mayelzadeh, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Tacrolimus- eine neue Option bei therapieresistenter chronischer Otitis externa, selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift