ÖÄZ
Österreichische Ärztezeitung

September | 2019

NEURO-DERMITIS

Expertenstatement

Erstellt von:

Univ. Prof. Dr. Werner Aberer
Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, Medizinische Universität Graz

OA Dr. Christine Bangert
Universitätsklinik für Dermatologie, Medizinische Universität Wien

OA Dr. Isidor Huttegger
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Uniklinikum Salzburg

MR Dr. Udo Längle
Facharzt für Dermatologie, Dornbirn

OMR Dr. Johannes Neuhofer
Bundesfachgruppenobmann Dermatologie, Österreichische Ärztekammer

Univ. Prof. Dr. Klemens Rappersberger
Abteilung für Dermatologie, Krankenanstaltung Rudolfstiftung und Dermatologische Abteilung Donauspital SMZ Ost Wien

Univ. Prof. Dr. Matthias Schmuth
Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, Medizinische Universität Innsbruck

Univ. Prof. Dr. Zsolt Szépfalusi
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien

Univ. Prof. Dr. Beatrix Volc-Platzer
em. Vorstand der Dermatologischen Abteilung im Donauspital/SMZ Ost Wien

Univ. Doz. Dr. Stefan Wöhrl
Floridsdorfer Allergiezentrum, Wien

Korrespondenzadresse:
beatrix.volc-platzer@meduniwien.ac.at , office@volc-platzer.at

IMPRESSUM

Medieninhaber und Verleger: Verlagshaus der Ärzte Gesellschaft für Medienproduktion und Kommunikationsberatung GmbH, 1010 Wien, Nibelungengasse 13, Tel.: 01/512 44 86, E-Mail: office@aerzteverlagshaus.at, www.aerztezeitung.at // **Organisation und Redaktion:** Dr. Agnes M. Mühlgassner, Chefredakteurin Österreichische Ärztezeitung // **Art Direction:** Irene Danter // **Hersteller:** Druckerei Berger, Ferdinand Berger & Söhne Ges.m.b.H., A-3580 Horn, Wienerstraße 80

Für den Inhalt verantwortlich: ao. Univ. Prof. Dr. Beatrix Volc-Platzer, Univ. Prof. Dr. Klemens Rappersberger

Der besseren Lesbarkeit halber werden die Personen- und Berufsbezeichnungen nur in einer Form verwendet. Sie sind natürlich gleichwertig auf beide Geschlechter bezogen.

EINLEITUNG

Nomenklatur

Der Begriff Neurodermitis wird wieder zunehmend und synonym zu „atopischer Dermatitis“ und „atopischem Ekzem“ verwendet. Im deutschen Sprachgebrauch - und von den Patienten hauptsächlich verwendet - veranschaulicht dieser noch besser sowohl die Hautkrankheit als auch die Zusammenhänge mit neueren neuroimmunologischen Erkenntnissen, vor allem in der Pruritusforschung.

Methodik

Das vorliegende Experten-Statement 2020 wurde auf Basis der 2016 aktualisierten S2k-AWMF „Leitlinie Neurodermitis“ von Werfel et al[1] und der „Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children“ von Wollenberg et al[2,3] aus dem Jahr 2018 erstellt, ergänzt um aktuelle Forschungs- und neueste Studienergebnisse. Das vorliegende Statement kann und darf nicht die derzeit gültigen Leitlinien ersetzen, sondern soll eine Hilfe in der praktischen Umsetzung und eine Gewichtung der sich ständig erweiternden Therapieoptionen geben. Dermatologen und Pädiater mit ausgewiesener Expertise in der Diagnostik und Therapie der Neurodermitis haben – wenn auch ohne Berücksichtigung formaler Kriterien, wie sie für die Erstellung von Leitlinien gefordert werden – in Gruppen eine Vorlage für die einzelnen Kapitel erstellt. Eine interdisziplinäre Expertengruppe hat – zunächst in Gruppen aufgeteilt – die einzelnen Kapitel verfasst. Die Endversion wurde allen Experten zur Durchsicht und Freigabe übermittelt.

Ziele und Zielgruppe

Die Neurodermitis ist die häufigste chronisch-entzündliche Hauterkrankung im Kindesalter, mit einer zunehmenden Häufigkeit auch bei Erwachsenen. Da mit dieser Hauterkrankung nicht nur die Lebensqualität der Betroffenen – bei Kindern meist auch der Familien – erheblich eingeschränkt ist, ist eine optimale medizinische Versorgung unbedingt notwendig. Der chronische, phasenhafte Verlauf mit Krankheitsschüben und Phasen der spontanen Besserung stellt dabei eine besondere Herausforderung dar. Medizinische Leitlinien geben den behandelnden Ärzten, Dermatologen, Kinderärzten und praktischen Ärzten wertvolle, auf dem neuesten Stand der Erkenntnisse basierende Informationen vor allem für die Therapie. S2k-Leitlinien sind aufgrund der notwendigen sorgfältigen Literaturrecherchen oftmals sehr umfangreich und der in der jeweiligen Akutsituation notwendige Inhalt nicht sofort abrufbar. Auch wenn für die deutsche AWMF-S2k-Leitlinie Neurodermitis eine Kurzfassung existiert, bildet sie den Status quo nur bis 2016 ab. Die umfangreiche europäische Leitlinie erfordert jedenfalls ein ausführliches Literaturstudium.

Verbesserungen in der Diagnostik und Entscheidungshilfen bei der Auswahl einer geeigneten Therapie sind die Voraussetzung für eine optimale Patientenversorgung. Auch die Anleitung zum Selbstmanagement der Erkrankung durch die Patienten selbst (beziehungsweise deren Eltern) fehlt in diesem Statement nicht. In mehreren kontrollierten und randomisierten Studien wurde bereits der positive Effekt eines strukturierten Schulungsprogramms (Neurodermitisschulung) gezeigt[4,5].

Dabei lernen die Patienten die Natur dieser chronisch-rezidivierenden Hautkrankheit und die daraus abgeleiteten Therapieprinzipien besser verstehen. Dies ist heute besonders wichtig, weil wir derzeit erleben, dass verschiedene neue Medikamente entwickelt wurden, die bereits für die Behandlung zugelassen sind (Dupilumab; derzeit ab dem 18. Lebensjahr) oder in Phase III-Studien getestet werden (JAK-Inhibitoren), die vielleicht topische Glukokortikoide als derzeitigen „Gold-Standard“ in der Therapie verdrängen könnten.

Besonders wichtig allerdings ist das Verständnis für eine adäquate und richtig angewandte Lokaltherapie einschließlich der systematischen Hautpflege und die Auswahl der für den jeweiligen Hautzustand erforderlichen Zusammensetzung der Pflegeprodukte. »

» Das Schulungsprogramm wäre aber nicht vollständig ohne Anleitung und Beratung durch speziell dafür ausgebildete Psychologen. So soll – last but not least – sichergestellt werden, dass Patienten mit dem entsprechenden Verständnis für Krankheit und Behandlung ausreichend Informationen für das „Selbstmanagement" der Neurodermitis erhalten, die Notwendigkeit erkennen, die Therapien konsequent durchzuführen und so die notwendige Adhärenz zu einer individuell optimalen Therapie zu entwickeln, mit der letztlich auch eine Kostenersparnis erzielt werden kann.

ALLGEMEINES

Definition Neurodermitis

Die Neurodermitis, auch atopisches Ekzem (AE) oder auch atopische Dermatitis (AD) genannt, ist eine häufige, entzündliche sowie chronisch-rezidivierende Hauterkrankung, die typischerweise von quälendem Juckreiz begleitet wird. Die Ekzeme finden sich altersabhängig an typischen Prädilektionsstellen und sind nicht ansteckend[6].

In der Mehrzahl der Fälle liegt die Erkrankung in einer milden bis moderaten Form vor. Bei ausgeprägtem Schweregrad der atopischen Dermatitis ist die Lebensqualität der Betroffenen massiv beeinträchtigt. Es kommt zu Schlafstörungen, Konzentrationsstörungen und daraus resultierend häufig auch zu psychiatrischen Komorbiditäten.

Aufgrund einer für die atopische Dermatitis besonderen Immunlage und einem daraus resultierenden Barrieredefekt der Haut kommt es auch häufig zur Dysbiose der Haut, d.h. die physiologische Bakterienvielfalt wird zugunsten eines bestimmten Keimes (Staphylokokkus aureus) verschoben. Auch Infektionen mit Pilzen (Malassezia sp.) und Viren (Herpes simplex) stellen häufige Komplikationen dar[7].

Klassifikation

Man kann die atopische Dermatitis nach verschiedenen Gesichtspunkten klassifizieren. Eine wichtige Rolle spielt der IgE-Sensibilisierungsstatus der Betroffenen. Patienten mit einer IgE-vermittelten Sensibilisierung gegen inhalative oder Nahrungsmittelallergene werden der extrinsischen Form der atopischen Dermatitis zugeordnet. Unter dieser Variante leidet ein Großteil (50-80%) der Patienten. Die Betroffenen weisen zusätzlich eine allergische Rhinokonjunktivitis, ein allergisches Asthma bronchiale oder eine Nahrungsmittelallergie auf. Davon lässt sich eine nicht-IgE-assoziierte Form abgrenzen, die intrinsische atopische Dermatitis, bei der die Patienten bei klinisch identer Verlaufsform keine allergische Sensibilisierung aufweisen. Diese Verlaufsform ist wesentlich seltener zu finden.

Aufgrund der teils ausgeprägten klinischen Heterogenität der Erkrankung sowie des unterschiedlichen Erkrankungsalters und Persistenzmusters wurden in letzter Zeit auch Versuche unternommen, die Verlaufsformen der atopischen Dermatitis in Endotypen einzuteilen. Eine rezente Studie untersuchte zwei große Patientenkohorten mit atopischer Dermatitis über einen Zeitraum von elf bzw. 16 Jahren und wies den Patienten verschiedene Untergruppen zu: früher Beginn der Erkrankung mit Persistenz, früher Beginn der Erkrankung mit Remission, später Beginn mit Remission[8]. Eine Meta-Analyse zur Frage der Krankheitspersistenz bestätigte, dass bei den meisten Patienten die Erkrankung relativ früh beginnt und nach einigen Jahren wieder in Remission geht[9]. Die genaue Kenntnis der Verlaufsformen der atopischen Dermatitis verbunden mit einer prognostischen Biomarkeranalyse hilft, die Patientenbetreuung zu individualisieren und Patienten-optimierte Therapieoptionen zu finden.

Epidemiologie

Daten zur weltweiten Ein-Jahresprävalenz der atopischen Dermatitis bei Sechs- bis Siebenjährigen sowie bei 13- bis 14-Jährigen liefern die verschiedenen Phasen der ISAAC-Studie (International Study of Asthma and Allergy in Childhood)[10,11]. Im Jahr 1999 lagen die weltweiten Ein-Jahresprävalenzen der atopischen Dermatitis in der Kindheit bei 2% Prozent im Iran und China und bei circa 20% in Australien, England oder Skandinavien[10]. Mittlerweile hat sich in den Ländern mit hoher Ekzempräva-

lenz wie England die Prävalenz auf einem hohen Niveau (20%) stabilisiert, während vor allem in Entwicklungsländern mit bisher niedrigeren Raten die Prävalenzen weiter steigen [11]. Die genaue Ursache dieser Entwicklung ist nicht bekannt.

Kindliche Kohortenstudien aus Japan, Dänemark oder Schweden zeigen eine kumulative Inzidenz der atopischen Dermatitis von 13%, 11,5% bzw. 21% bis zum Einschulungsalter [12]. Prinzipiell ist die Prävalenz bei Kindern im ersten Lebensjahr am größten (18-27%) und sinkt dann bis zum Alter von elf Jahren auf 14% und weiter bis zum 16. Lebensjahr auf 7% deutlich ab [8].

Epidemiologische Studien zur Häufigkeit der atopischen Dermatitis im Erwachsenenalter zeigen ähnlich niedrige Prävalenzdaten wie in der Adoleszenz. In einer internationalen Studie aus dem Jahr 2018 wurden Punktprävalenzen der atopischen Dermatitis von 8,1% in Italien, 4,9% in den USA, 2,5% in England, 2,2% in Deutschland und 2,1% in Japan beschrieben. In fast allen Ländern (außer England und USA) waren Frauen häufiger von der Erkrankung betroffen [13]. Die höchste Prävalenz war bei 25- bis 44-Jährigen zu finden und sank danach in allen Ländern weiter. Die Erkrankung verläuft überwiegend mild bis moderat; eine schwere atopische Dermatitis wurde bei bis zu 20% der Patienten beschrieben [13].

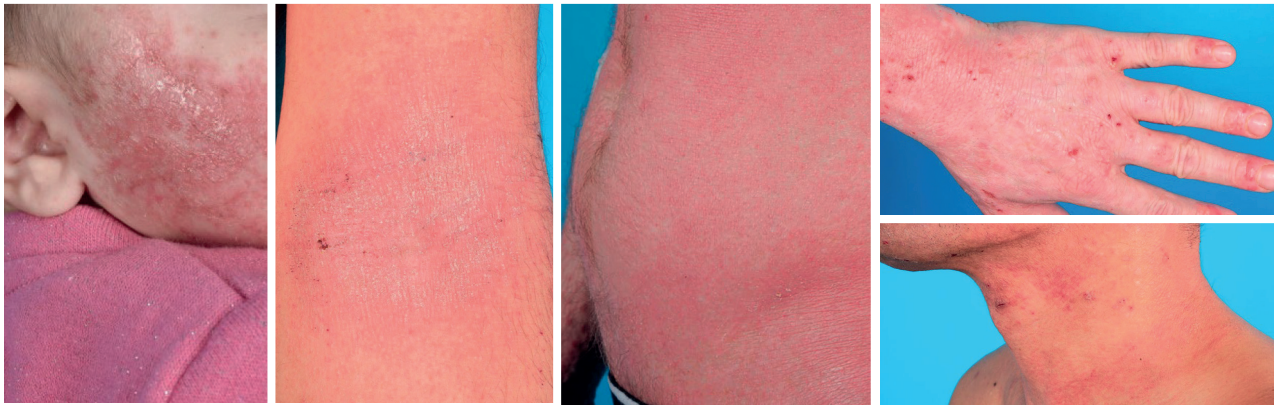
Die meisten Patienten begleitet das Ekzem bereits seit dem Kindesalter. Allerdings kann die atopische Dermatitis neueren Berichten zufolge bei einem von vier Patienten erst im Erwachsenenalter auftreten [14]. Hier ist die Diagnosestellung oft eine besondere Herausforderung und erfordert viel Erfahrung, da sich die Krankheit hier klinisch anders äußern kann als in der Kindheit und sich oft auf Hals, Gesicht und Hände konzentriert.

KLINIK

Klinisches Erscheinungsbild

Bei der atopischen Dermatitis handelt es sich um eine chronisch-entzündliche Hauterkrankung, die typischerweise von quälendem Juckreiz begleitet wird [15]. Darüber hinaus leiden die Betroffenen in unterschiedlichem Ausmaß an Xerosis cutis, Erythemen, Erosionen/Exkoriationen, Krustenbildung und Lichenifizierung (Abbildung 1). Hanifin und Rajka entwarfen bereits im Jahr 1980 Diagnosekriterien für die atopische Dermatitis, welche bis heute angewendet werden können (Tabelle 1). Zur Diagnosestellung sollten drei von vier Hauptkriterien sowie zumindest drei von 23 Nebenkriterien zutreffen. Typische Stigmata der atopischen Dermatitis, die auf eine Erkrankungsdisposition hinweisen, sind z.B. die infraorbitale Dennie-Morgan Lidfalte, das Hertoghe-Zeichen, »

Abb. 1: Klinisches Erscheinungsbild der atopischen Dermatitis



© Christine Bangert, Medizinische Universität Wien

» der weiße Dermographismus oder die typische Gesichtsblässe [16]. Die Krankheit kann mit unterschiedlichem Alter beginnen, wobei das klinische Bild je nach Erkrankungsalter deutlich variiert (Abbildung 2). Bei der frühkindlichen atopischen Dermatitis (zwischen 3. Lebensmonat und 2 Jahren) sind vor allem die Wangen, das Kapillitium, der Rumpf und die Streckseiten der Extremitäten betroffen. Häufig zeigen sich akute Papeln oder Papulovesikel, die sich in nässende und verkrustete Läsionen umwandeln können. Im Erwachsenenalter zeigt sich das Ekzem meist auf die klassischen Lokalisationen wie Beugenareale, Hals, Gesicht und Hände beschränkt; selten kommt es auch zur Generalisierung bis hin zur Erythrodermie [16].

Krankheitsverlauf

Die Zahl der Patienten, die bereits im ersten Lebensjahr an Symptomen der atopischen Dermititis leiden, liegt bei etwa 60 bis 80% [17]. Bei einem Teil dieser Kinder geht die Erkrankung jedoch vor dem 2. Lebensjahr in Remission, so dass nach Schätzungen bei etwa 40% die Erkrankung persistiert [17]. Ab dem 2. bis zum 12. Lebensjahr findet sich das typische chronische Ekzem des Kindesalters mit Befall der großen Beugen und trockener Haut. Die meisten der Kinder erkranken bis zum fünften Lebensjahr; nur bei etwa 10% beginnt das Ekzem nach dem 6. Geburtstag [17]. Die Erkrankung kann erst im Erwachsenenalter beginnen und zeigt dann bei einem hohen Prozentsatz keine Immunglobulin E (IgE)-vermittelte Allergensensibilisierung [17]. Ein bislang häufig unterschätztes Krankheitsbild ist das Ekzem bei Patienten über 60 Jahren. Hier kann man zwei Subgruppen unterscheiden: 1) Betroffene, die bereits früher in ihrem Leben an atopischer Dermatitis gelitten haben, aber sehr lange in Remission waren oder 2) Patienten, bei denen das Ekzem neu aufgetreten ist.

Etwa 80% der Patienten haben eine positive Eigen- oder Familienanamnese hinsichtlich Atopie, assoziiert mit einer Erhöhung des Serum IgE oder der Anzahl der eosinophilen Granulozyten.

Verlaufsstudien an Kindern mit atopischer Dermatitis zeigen, dass Kinder im frühen Alter zunächst eine intrinsische Verlaufsform aufwiesen, die sich allerdings im Laufe von 15 Jahren durch allergische Sensibilisierungen in eine extrinsische Form mit zunehmenden Komorbiditäten wie allergische Rhinitis wandelte [19]. Dies könnte bedeuten, dass die intrinsische atopische Dermatitis eine vorübergehende Form darstellt, die in Abhängigkeit von bestimmten genetischen Grundlagen und Umweltfaktoren in eine extrinsische Variante übergehen kann.

Komplikationen

Zu den häufigsten Komplikationen der atopischen Dermatitis zählen Infektionen der Haut. Bei Gesunden ist die Haut normalerweise in der Lage als „chemische Barriere“ eine Vielzahl hoch effektiver antimikrobieller Peptide zu bilden. Diese sind bei der atopischen Dermatitis jedoch vermindert. Zusätzlich erleichtern Barrieredefekte das Eindringen verschiedener pathogener Keime wie Bakterien, Viren oder Pilze in die Haut. Die häufigste Hautinfektion bei atopischer Dermatitis wird durch S. aureus hervorgerufen. Typischerweise finden sich auf der infizierten Haut honiggelbe Krusten und Erosionen. Charakteristisch für die Staphylokokken-Infektion bei Atopikern ist die Produktion von Staphylokokken-Enterotoxinen, die als Superantigene fungieren. Diese Superantigene werden von Antigen-präsentierenden Zellen zur Aktivierung polyklonaler T-Zellen verwendet, was wiederum in einer massiven T-Zell-mediierten Entzündungsreaktion mündet [20]. Auch die Besiedelung mit Methicillin-resistenten S. aureus Stämmen, die häufiger Superantigene produzieren als Methicillin-sensible Stämme, ist bei Menschen mit atopischer Dermatitis mit 12% rund zehn Mal höher als in der gesunden Bevölkerung. Staphylokokken können zu schweren septischen Krankheitsbildern vor allem bei Patienten mit hohem Gesamt IgE-Spiegel und einer höheren Expression von Th2-Zytokinen in der Haut führen [20].

Bei den Virusinfektionen spielt vor allem die Infektion mit dem Herpes simplex-Virus eine größere Rolle. Hier kommt es zur disseminierten Aussaat von Bläschen vor allem im Gesicht, Hals- und Rumpfbereich. Weiterhin erfolgt eine systemische Ausbreitung des Virus einhergehend mit starkem Krankheitsgefühl, meist hohem Fieber,

Kopfschmerzen und regionärer schmerzhafter Lymphadenopathie. Komplikationen der Erkrankung sind eine Enzephalitis bis hin zum septischen Schock. Durch die therapeutische Verfügbarkeit von Aciclovir konnte die Mortalität des Ekzema herpeticatum deutlich gesenkt werden. Studien zufolge entwickeln Patienten mit schwerer atopischer Dermatitis und frühem Krankheitsbeginn, hohem Gesamt IgE-Spiegel und zusätzlichen Komorbiditäten wie Asthma bronchiale oder Lebensmittelallergien häufiger ein Ekzema herpeticatum [20].

Pathogenese

Um neue Therapieansätze besser verstehen zu können, ist ein kurzer Einblick in die Pathogenese der Erkrankung von großer Bedeutung. Die atopische Dermatitis stellt eine multifaktoriell bedingte Erkrankung dar. Genetische Prädisposition, Störungen der Hautbarriere und des Mikrobioms, Veränderungen der Immunabwehr sowie Provokationsfaktoren durch Umwelteinflüsse stehen im Zusammenhang mit dem Auftreten und der Aktivität der Erkrankung. Jeder einzelne Aspekt kann eine atopische Dermatitis verursachen; zumeist liegt jedoch eine Kombination der Störungen vor [21].

Genetik und Barrieredefekt

Zahlreiche genetische Polymorphismen und Mutationen wurden in großen Assoziationsstudien bei Patienten mit atopischer Dermatitis nachgewiesen, die sowohl die Hautbarriere (z.B. Loricrin, S100 Proteine, Pattern-Recognition Rezeptoren, Claudin-1) als auch das angeborene (Toll-like Rezeptoren, CD14, IFN-regulierender Faktor 2) oder erworbene (Interleukin (IL)-4, IL-4RA, IL-13) Immunsystem betreffen können [21]. Die Rolle der genetischen Prädisposition bei der atopischen Dermatitis wird durch die hohe Konkordanz bei eineiigen (bis 86%) und zweieiigen (bis 50%) Zwillingen klar unterstrichen. Ein wesentlicher Permeabilitätsbarrieredefekt wird durch Funktionsverlust-Mutationen im Filaggrin-Gen (bei 18-47% der Europäer mit atopischer Dermatitis) hervorgerufen. Durch den Verlust dieses Strukturproteins kommt es zum Eindringen auch großer Moleküle (z.B. Mikroorganismen, Allergene) in die Haut, die dadurch eine allergische Entzündungskaskade initiieren. Der Verlust von Filaggrin führt außerdem zur Verminderung des Natural Moisturizing Factors in der Epidermis, was zusammen mit der chronischen Entzündungsreaktion in einem erhöhten transepidermalen Wasserverlust resultiert. Auch kann die Exazerbation der atopischen Dermatitis, die meist durch Staphylococcus aureus getriggert wird, durch den Filaggrinmangel verstärkt werden, da die Filaggrinabbauprodukte das Bakterienwachstum hemmen. Filaggrin-Mutationen sind häufig mit erhöhtem IgE-Spiegel, allergischer Sensibilisierung, allergischem Asthma bronchiale und ausgeprägter atopischer Dermatitis assoziiert [22]. »

Tab. 1: Diagnosekriterien für atopische Dermatitis nach Hanifin und Rajka (1980)

Hauptkriterien (mindestens 3 von 4 Kriterien müssen erfüllt sein)

- Pruritus
- Ekzematöse Hautläsionen in typischer altersabhängiger Verteilung und Morphologie
- Chronischer oder chronisch-rezidivierender Verlauf
- Positive Eigen- oder Familienanamnese hinsichtlich Atopie (Asthma, allergische Rhinokonjunktivitis, atopische Dermatitis)

Nebenkriterien (zusätzlich mindestens 3 Kriterien sollten zutreffen)

- Xerosis cutis, Ichthyosis/palmare Hyperlinearität, positive Hauttests vom Soforttyp, erhöhtes Serum IgE, früher Krankheitsbeginn, Neigung zu Hautinfektionen (S. aureus, H. simplex), Neigung zu unspezifischen Hand- oder Fußekzemen, Mamillenekzem, Cheilitis, rezidivierende Konjunktivitis, infraorbitale Lidfalte (Dennie-Morgan), Keratokonus, anteriorer subkapsulärer Katarakt, orbitale Pigmentierung, Gesichtsblässe, Pityriasis alba, Juckreiz durch Schwitzen, Wollunverträglichkeit, Nahrungsmittelintoleranzen, weißer Dermographismus, Ausdünnung der lateralen Augenbrauen (Hertoghe-Zeichen)

nach (25)

» Immunologie

Die Immunantwort bei der atopischen Dermatitis wird von T-Helfer-Lymphozyten (Th-Zellen), die Th2-Zytokine produzieren (IL-4, IL-5, IL-13, IL-31), dominiert [21, 23]. Diese Zellen können eine IgE-Produktion bei B-Zellen im Lymphknoten bewirken, was sich klinisch als allergische Rhinokonjunktivitis, Nahrungsmittelallergie oder Asthma bronchiale äußern kann. Auch das Eindringen von eosinophilen Granulozyten und Mastzellen wird (primär durch IL-5) begünstigt. Zusätzlich wurden kürzlich die sogenannten ‚innate lymphoid cells' (lymphoide Zellen der angeborenen Immunabwehr) identifiziert, die bei der atopischen Dermatits ebenfalls Th2-Zytokine produzieren (IL-5, IL-13, IL-31) können. IL-31 ist über die Aktivierung des IL-31-Rezeptors auf sensorischen Nervenzellen maßgeblich für die Entstehung des Juckreizes verantwortlich. Th2-Zytokine regen weiterhin Keratinozyten zur TSLP (Thymic Stromal Lymphopoetin)-Produktion an, wodurch die Reifung von CD11c+ dendritischen Zellen und Langerhans Zellen induziert wird, was erneut in einer verstärkten Ausbildung von Th2-Zellen resultiert.

Tab. 2: Atopische Dermatitis: vereinfachte diagnostische Kriterien im klinischen Alltag*

Essentielle Kriterien:
- Pruritus
- Ekzem (akut, subakut, chronisch)
- Typische Morphe und altersspezifisches Verteilungsmuster:
  1. Gesicht, Nacken und Beugen in Säuglingen und Kindern
  2. Aktuelle oder vorangegangene Läsionen in den Beugen in allen Altersgruppen
  3. Aussparung der Leisten und Achseln
- Chronisch rezidivierender Verlauf

Wichtige Kriterien (meist vorhanden):
- Früher Erkrankungsbeginn
  Atopie
  1. Persönliche oder familiäre Neigung zu atopischen Erkrankungen (Neurodermitis, allergische Rhinokonjunktivitis, allergisches Asthma bronchiale, diagnostizierte Lebensmittelallergie)
  2. IgE-vermittelte Hyperreagibilität
  Hauttrockenheit (Xerosis cutis)

Assoziierte Faktoren (unterstützen die Diagnose, sind aber zu unspezifisch)
- Atypische vaskuläre Antwort (z.B. weißer Dermatographismus)
- Okuläre/periorbitale Veränderungen (z.B. periorbitale Verdunkelung, abgebrochene Augenbrauen, suborbitale Dennie-Morgan Falte)
- Ungewöhnliche periorale oder periokuläre Läsionen
- Perifollikuläre Veränderungen (z.B. Keratosis pilaris der Oberarme), Lichenifikation, Prurigoknoten

** übersetzt und adaptiert nach (27)*

Auch die Bildung antimikrobieller Peptide wird gehemmt und die epidermale Differenzierungsstörung durch die Th2-Botenstoffe verstärkt. Es kommt z.B. zur verminderten Filaggrinbildung und zur Barrierestörung der atopischen Dermatitis. Dadurch kann es zum Eindringen von Keimen wie S. aureus oder Herpes simplex und zur Superinfektion des Ekzems kommen. Vor allem in der chronischen Phase der atopischen Dermatitis finden sich auch T-Zellen, die IL-22 (Th22-Zellen), IL-17 oder IFN-γ (Th1-Zellen) ausschütten[22, 23]. Obwohl IL-17 eigentlich einen antimikrobiellen Effekt erzielen kann (durch verstärkte Bildung von antimikrobiellen Peptiden), wird diese Eigenschaft bei der atopischen Dermatitis durch die Dominanz von IL-4 und IL-13 blockiert. IL-22 hemmt die Differenzierung der Keratinozyten, regt sie gleichzeitig zur Proliferation an und es kommt zur epidermalen Akanthose, die klinisch zur typischen Lichenifikation der Läsionen führt.

Mikrobiom

In den letzten Jahren konnte durch verschiedene Studien das Mikrobiom der Haut bei atopischer Dermatitis genauer untersucht werden [24]. Die Dysbiose (mikrobielle Fehlbesiedelung der Haut) ist ein Charakteristikum der atopischen Dermatitis. Bislang ist unklar, ob die spezifische bakterielle Besiedlung bei atopischer Dermatitis einen Krankheitsauslöser darstellt oder die Folge der Erkrankung ist. Fest steht, dass während akuter Schübe

die bakterielle Diversität zugunsten einer Dominanz von S. aureus schwindet. Auf klinisch erkrankter Haut sind außer S. aureus auch noch andere Staphylokokken wie S. epidermidis oder S. hämolyticus zu finden. Bemerkenswerterweise zeigen Patienten mit atopischer Dermatitis eine geringere Besiedelung mit Propionibacterium acnes im Gesicht als gesunde Kontrollpersonen. Auch das fungale Milieu ist bei Atopikern verändert: Während klassische Malassezia-Spezies eher weniger zu finden sind, wird die Haut von Malassezia dermatis, Malassezia sympodialis sowie Aspergillus, Candida albicans und Kryptococcus diffluens bevölkert [24].

Regelmäßige Behandlung der atopischen Dermatitis mittels proaktiver topischer Steroidtherapie und/oder Chlorbädern fördert Studien zufolge die Ausbreitung verschiedener bakterieller Stämme und vermindert die Besiedlungsdichte von S. aureus [24]. Zeitgleich sind bei regelmäßiger proaktiver Therapie die Schubhäufigkeit und Krankheitsintensität deutlich abgeschwächt. Auch die regelmäßige Anwendung von blanden Basistherapeutika bewahrt die atopische Haut vor vermehrtem S. aureus-Wachstum und zeigte in klinischen Studien eine Verbesserung der atopischen Dermatitis [24].

DIAGNOSTIK

Grundlagen

Die Diagnose einer Neurodermitis fußt auf der suggestiven Anamnese und dem eindeutigen dermatologischen Befund. Um dieses feststellen zu können, ist ein Entkleiden des Patienten notwendig. Die Kriterien nach Hanifin & Rajka haben sich in der wissenschaftlichen Literatur durchgesetzt [25], sind mit ihren 27 Kriterien für den klinischen Alltag aber zu komplex und mit einer Sensitivität von 78% auch nicht perfekt geeignet, Neurodermitis von anderen Ekzem-Erkrankungen abzugrenzen [26]. Deshalb wurden vereinfachte Kriterien für den klinischen Alltag definiert [27](Tabelle 2).

Am häufigsten entwickelt sich das klinische Bild einer Neurodermitis vor dem dritten Lebensjahr. Der klinische Schweregrad hat eine enorme Bandbreite, vom milden Handekzem bis zur schweren Erythrodermie. Charakteristisch sind der enorme Juckreiz, der sich teilweise in massiven Kratzspuren manifestiert, und die enorme Hauttrockenheit.

Während beim Säugling ab dem 3. bis 6. Lebensmonat Ekzeme im Gesicht dominieren, weiten sich diese im Laufe des ersten Lebensjahres auf die großen Beugen der Extremitäten und im Nacken aus. Typischerweise bleiben chronisch feuchte Areale wie z.B. im Windelbereich und unter den Achseln ausgespart. Bei einem Großteil der Patienten werden die Ekzeme bis zum Eintritt ins Schulalter besser. Bei den Patienten, bei denen es nicht zu einer Abheilung kommt oder die Erkrankung erst im Erwachsenenalter erstmals auftritt, wandelt sich das Bild. Hier dominieren die Beugen- und vor allem die Hand- und Fußekzeme.

Differentialdiagnosen

Bei Neurodermitis sind mehrere, häufige und wichtige Differentialdiagnosen zu bedenken:

1. Typ IV-Kontaktallergie: Im Gegensatz zu früherer Ansicht ist eine Neurodermitis einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung einer Kontaktallergie insbesondere auf Duftstoffe, Konservierungsmittel und in seltenen Fällen auch auf topische Kortikosteroide. Die Abklärung erfolgt mittels Epikutantest.

2. Pilzinfektionen:
   - Seborrhoisches Ekzem: Die häufigste Form eines Ekzems bei Neugeborenen. Eine Neurodermitis vor dem 3. Lebensmonat ist eine Seltenheit. Auffallend ist die Diskrepanz zwischen dem beeindruckenden dermatologischen Bild und dem relativ gesunden Allgemeinzustand des Kindes. Die Diagnose wird durch das typische klinische Bild gestellt.
   - Tinea corporis und Tinea manuum sind besonders bei asymmetrischen Konfigurationen eine wichtige Differentialdiagnose. Charakteristisch sind der entzündliche, schuppende Randwall mit zentraler Abblassung und der deutlich schwächere Juckreiz.

3. Ichthyosis vulgaris: Die sehr trockene Haut ähnelt der Neurodermitis; die Prädilektionsstellen betreffen jedoch Beugen und Handflächen/Fußsohlen. Allerdings fehlt die entzündliche Komponente. »

» 4. Kutane T-Zell Lymphome: Insbesondere bei älteren Menschen, wenn die Läsionen immer an denselben Stellen wiederkehren.

Komorbiditäten

Die typischen Co-Erkrankungen der Neurodermitis sind Nahrungsmittelallergien, allergische Rhinokonjunctivitis und Asthma bronchiale (siehe „Allergiediagnostik"). Die Neurodermitis ist oft die erste dieser Erkrankungen im Leben (Abbildung 1). Ungefähr gleichzeitig und manchmal auch davor treten Nahrungsmittelallergien auf. Weitere seltene, zumeist nicht-IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergien wie z.B. die eosinophile Ösophagitis, Enteropathien und Nahrungsmittel-induzierte Enterocolitis (FPIES) können in dieser Lebensperiode auftreten. Während die Neurodermitis mit dem Eintritt ins Schulalter typischerweise - aber nicht immer - zurückgeht, tritt dann die allergische Rhinokonjunctivitis, bei 40 bis 50% auch ein Asthma bronchiale in den Vordergrund.

Dieses gemeinsame Auftreten der Erkrankungen wurde in der Vergangenheit oft als „atopischer Marsch" bezeichnet. Dieser Begriff kommt in letzter Zeit außer Mode, weil klar wurde, dass atopische Erkrankungen zwar häufig miteinander vorkommen, der Verlauf aber nicht vorhersehbar ist und nicht in einer gewissen Reihenfolge auftritt, also keinem „Marsch" entspricht. Einige Neurodermitis-Patienten haben eine spezifische Immunschwäche bei der Abwehr gegen Herpes-Viren, insbesondere Herpes simplex. Das Eczema herpeticatum ist eine gefürchtete Komplikation als ungewöhnliche, großflächige Aussaat von Herpes-Läsionen über große Hautflächen. Es besteht die Gefahr einer Herpes-Meningitis/Enzephalitis. Die Erkrankung kann rezidivieren.

Durch die übermäßige Besiedelung mit S. aureus kommt es zur Superinfektion von Ekzemläsionen mit honiggelben Krusten, zu Follikulitiden, Abszessen und Furunkeln. Deshalb sind Antiseptika und in schweren Fällen systemische Staphylokokken-wirksame Antibiotika ein wichtiges Therapieprinzip bei der Behandlung schwererer Schübe einer Neurodermitis.

Festlegung des Schweregrades

Die meisten Patienten leiden unter relativ milden Verlaufsformen. Im klinischen Alltag reicht meistens die Abgrenzung zwischen mild, moderat und schwer. Benötigt man eine Objektivierung, ist im klinischen Alltag der Investigator's Global Assessment (IGA)-Score mit einer Skalierung von 0 bis maximal 5 Punkten einfach anwendbar [28]. (Tabelle 3)

Bei schwereren Verlaufsformen und in Studien werden differenziertere Bewertungssysteme benötigt. Die in Studien am häufigsten eingesetzten Scores sind der in den USA populäre EASI und der in Europa bevorzugte SCORAD-Score. Es gibt mittlerweile viele Apps und online-Angebote, um den Verlauf zu berechnen (z.B. www.easicalc.uk, https://www.easiscore.com/, http://scorad.corti.li/, für Kinder https://www.gpau.de/fileadmin/user_upload/AG_Neurodermitis/SCORAD.jpg).

Allergiediagnostik

Allergien spielen bei allen atopischen Erkrankungen eine wesentliche Rolle. Bei der kindlichen Neurodermitis können Nahrungsmittelallergien sogar eine Hauptrolle als Trigger spielen. Beobachten die Betreuungspersonen eine Verschlechterung der Haut oder meist auch andere Organsymptome auf gewisse Nahrungsmittel, ist eine Allergiediagnostik vor Einleitung einer Diät durchzuführen. Ein besonderes Risiko für die Entwicklung von Nahrungsmittelallergien besteht bei Säuglingen mit einem schweren atopischen Ekzem.

Im Gegensatz zu weit verbreiteten Überzeugungen sind IgE-vermittelte Typ I-Allergien schon bei Säuglingen sehr gut mit Hilfe eines einfachen Skin Prick-Tests und einer einschlägigen klinischen Reaktion auf gängige Nahrungsmittelallergene diagnostizierbar. So wurde z.B. in der berühmt gewordenen LEAP-Studie zu Erdnuss-Allergie bereits bei drei Monate alten Kindern eine Erdnuss-Sensibilisierung mittels Skin Prick-Test entdeckt [29]. Im Bedarfsfall kann diese Hauttestung durch eine in vitro-Testung auf spezifisches IgE unterstützt werden.

Die alleinige Bestimmung von Gesamt-IgE hat keine diagnostische Bedeutung und sollte dem Patienten erspart werden. Kuhmilch-, Hühnerei- und Weizenallergie haben eine gute Prognose auf Abheilung in den ersten fünf Lebensjahren; Nuss-, Fisch-, Erdnuss- und Meeresfrüchte-Allergien hingegen nicht. Letztere Allergien persistieren meist ins Erwachsenenalter. Sind in Ausnahmefällen durch Haut- und Bluttests und die klinische Reaktion keine eindeutigen Informationen ableitbar, können weitere Tests wie Provokationstests zum Einsatz kommen. Eine Sensibilisierung per se bedeutet noch keine Allergie.

Ab dem Vorschul- bis zum Erwachsenenalter kommen die inhalativen Allergien insbesondere auf Hausstaubmilbe, Haustiere, Pollen und Schimmelpilze hinzu und sind dann viel bedeutender als Nahrungsmittelallergien. Bei vielen Erwachsenen, die gleichzeitig unter saisonalen inhalativen Allergien leiden, kommt es gleichzeitig zu einer Verschlechterung der Neurodermitis. In Provokationsstudien in Pollenkammern konnte gezeigt werden, dass bei Gräserpollen-allergischen Patienten, die alleinige Exposition der Haut mit den Pollen ohne die Notwendigkeit einer Inhalation auch ausreichen kann, um einen Ekzemschub auszulösen [30].

Eine weitere wichtige Differentialdiagnose betrifft bei ungewöhnlichem Verlauf (z.B. Verschlechterung nach topischer Kortisonbehandlung) der Ausschluss von zusätzlichen Kontaktallergien (Typ IV-Allergien, siehe Differentialdiagnosen). Dafür sind Epikutantests notwendig.

Im Gegensatz zur oftmals geäußerten Vermutung führen Nahrungsmittelintoleranzen z.B. auf Laktose nicht zu einer Verschlechterung des Hautbilds. Die Testung mittels Nahrungsmittel-spezifischer IgG-Antikörper hat keinerlei Stellenwert in der Diagnostik der Nahrungsmittelallergien [31].

Provokationsfaktoren

Bei nachgewiesenen Allergien sollen diese Auslöser (Nahrungsmittel, Haustiere) gemieden werden. Neurodermitis ist allerdings auch eine klassische psychosomatische Erkrankung. Das heißt: Die Erkrankung erzeugt Juckreiz und der Juckreiz stresst; ein Vorgang; der als klassischer „Juck-Kratz-Zyklus“ beschrieben wird. Das heißt, Stress soll so gut wie möglich vermieden werden. Deshalb wurden Programme wie der „Neurodermitis Trainer“ entwickelt, um den Patienten bessere Coping-Strategien für den Umgang mit stressigen Situationen beibringen zu können [32].

Infektionskrankheiten sind auch bekannte Trigger-Faktoren für Neurodermitis-Schübe. Ebenso sind raue Oberflächen z.B. an Textilien wie Wolle oder Irritantien wie starke Parfums z.B. in Waschmitteln oder Pflegeprodukten als Provokationsfaktoren bekannt. Aber auch stark austrocknende Substanzen wie z.B. übertriebener Einsatz von Desinfektionsmitteln können das Hautbild verschlechtern.

THERAPIE

Therapieprinzipien

Patienten mit Neurodermitis benötigen Therapiepläne, die ihren individuellen Bedürfnissen entsprechen. Effiziente und nebenwirkungsarme medikamentöse Therapien und eine Berufsgruppen-übergreifende Betreuung, die eine strukturierte Patientenschulung mit psychologischer und ernährungstherapeutischer Anleitung einschließen, sind wichtige Erfolgsfaktoren. Eine individuelle Schulung bei der Erstvorstellung mit ausreichender Beantwortung der brennendsten Fragen ist essentiell für eine Umsetzung der Therapie.

Basistherapie (Barriere-Therapie)

Die Grundlage jeder Therapie bei Neurodermitis ist eine Basistherapie bestehend aus hydratisierenden und rückfettenden Pflegeprodukten, abgestimmt auf den jeweiligen Hautzustand. Unabhängig von der Präsenz einzelner Inhaltsstoffe und deren Zusammensetzung haben Studien gezeigt, dass eine mehrfach tägliche Basistherapie die gestörte Hautbarriere verbessern, Ekzemschübe reduzieren und damit die Notwendigkeit von topischen »

» Immunsuppressiva verringern kann. Bei Risiko-Neugeborenen kann die regelmäßige Applikation das Auftreten einer Neurodermitis reduzieren. Schulungsprogramme thematisieren u.a. die sachgemäße Basistherapie der Neurodermitis. Hingegen gibt es für Bäder (z.B. die richtige Frequenz) beziehungsweise Bade-/Dusch-Zusätze keine ausreichend belegten Wirksamkeitsnachweise.

Stufentherapie

Grundsätzlich stehen für die Behandlung der Neurodermitis lokaltherapeutische, lichttherapeutische und systemtherapeutische Behandlungsmaßnahmen zur Verfügung. Je nach Krankheitsaktivität werden diese Behandlungsoptionen gemäß gültiger Behandlungsempfehlungen in Form eines Stufenplanes angewandt [1] (Abbildung 3).

Antiinflammatorische Lokaltherapie

Aktive Schübe bei Neurodermitis verlangen neben der Basistherapie je nach Schwere und Chronizität der Hautentzündung die Anwendung lokaler Immunsuppressiva (reaktive Therapie).

Spezifische antientzündliche Wirkstoffe sind topische Corticosteroide (z.B. Methylprednisolonaceponate, Mometasonfuroate etc.). Neben der Wirkstärkeklasse ist auch der therapeutische Index (TIx) zu beachten. Die einmal tägliche Anwendung von topischen Kortikosteroiden unter begleitender Basistherapie ist laut Studien oft ausreichend wirksam (Speicherfunktion der Hornschicht). Über die tägliche Anwendung in der Akutphase hinaus ist im weiteren Verlauf die prolongierte Anwendung mit reduzierter Frequenz (zwei Tage pro Woche) in der Lage, Rezidiven vorzubeugen (proaktives Schema). Bei häufigerer (und unspezifischer) Anwendung als hier dargestellt werden Nebenwirkungen beobachtet wie zum Beispiel Atrophie der Haut, Erytheme, Purpura, Teleangiektasien, Akne, bei großflächiger unkontrollierter Anwendung auch Morbus Cushing. Daher gilt vor allem in der Pädiatrie das schwächste topische Steroid (meist Klasse II, TIx 2) zu verwenden, das ausreichend wirkt. Eine relative Kontraindikation besteht für topische Kortikosteroide bei Vorliegen von Hautinfektionen. Selten kann eine allergische Kontaktsensibilisierung durch topische Kortikosteroide auftreten, was als Konsequenz eine Kontraindikation für diesen speziellen Stoff nach sich zieht.

Topische Calcineurininhibitoren (Pimecrolimus für mild bis moderate Krankheitsaktivität, Tacrolimus für moderat bis schwere Krankheitsaktivität) sind seit dem Jahr 2000 für die antientzündliche Lokaltherapie der Neurodermitis ab zwei Jahren zugelassen. Tacrolimus ist bei zweimal täglicher Anwendung mit der Wirksamkeit von topischem Hydrocortisonbutyrat vergleichbar; Pimecrolimus ist schwächer wirksam. Diese Substanzen sind insbesondere bei zu erwartenden Nebenwirkungen topischer Kortikosteroide, wenn eine Langzeittherapie abzusehen wäre und in empfindlichen Körperlokalisationen (Gesicht, anogenital, Beugen) von Vorteil. Auch Calcineurininhibitoren können über die tägliche Anwendung in der Akutphase hinaus durch prolongierte Anwendung in reduzierter Frequenz (zwei Tage pro Woche) eingesetzt werden, um Rezidiven vorzubeugen (proaktives Schema). Nebenwirkungen können vor allem in einer lokalen Irritation (Brennen, Rötung) bestehen. Anfängliche Bedenken bezüglich eines Karzinogenitäts- bzw. Lymphom-Risikos haben sich seit der Zulassung auf der Basis systematischer Vigilanzdaten bislang nicht bestätigt.

Die proaktive Anwendung von topischen Corticosteroiden und Calcineurininhibitoren auch über Monate zeigte in Studien ein günstiges Wirkungs-/Nebenwirkungs-Profil.

Antiseptische Textilien können eine moderate positive Wirkung auf die Neurodermitis ausüben. Topische Antibiotika und Kombinationspräparate mit Kortikosteroiden sollen aufgrund der Risiken für Kontaktsensibilisierung und Resistenzentwicklung bei eingeschränkter Wirksamkeit nicht verwendet werden.

Lichttherapie: Für Kinder ab 12 Jahren, Jugendliche und Erwachsene, die trotz ausreichender Anwendung lokaltherapeutischer Maßnahmen keine zufriedenstellende Remission erzielen können, ist die Lichttherapie die nächste Option (unter Beibehaltung der lokaltherapeutischen Maßnahmen). Insbesondere die Schmalspektrum »

Abb. 2: Atopische Dermatitis: typische Prädilektionsstellen in verschiedenen Lebensaltern

(A) In infants, atopic dermatitis is generally acute, with lesions mainly on the face and the extensor surfaces of the limbs. The trunk might be affected, but the napkin area is typically spared. (B) From age 1–2 years onwards, polymorphous manifestations with different types of skin lesions are seen, particularly in flexural folds. (C) Adolescents and adults often present lichenified and excoriated plaques at flexures, wrists, ankles, and eyelids; in the head and neck type, the upper trunk, shoulders, and scalp are involved. Adults might have only chronic hand eczema or present with prurigo-like lesions.

Weidinger S., Novak N., Atopic dermatitis, The Lancet, published online September 14, 2015, http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00149-X

» (311-313 nm) UV-B Lichttherapie und die UVA1- (340-400 nm) Lichttherapie haben sich in der Behandlung der Neurodermitis bewährt, indem sie in Studien eine >50%-ige Reduktion des Krankheits-Scores nach zwölf Wochen bewirken konnten. Auch eine Verbesserung der Hautbarriere durch die UV-Therapie wurde dokumentiert. Zu den potentiellen Nebenwirkungen gehören Phototoxizität, Hautschuppung/Trockenheit, UV-Schäden der Haut/Karzinogenese (letztere für Schmalspektrum UV-B Lichttherapie in Studien bislang nicht nachweisbar).

Eine Kontraindikation besteht für Kinder und immunsupprimierte Patienten.

Indikationsstellung zur Systemtherapie

Die Mehrzahl der Patienten ist durch eine individualisierte Lokaltherapie gut zu behandeln. Bei schwereren Verläufen kann eine systemische Therapie, eventuell auch als „Rescue-Medikation" für einige Monate, sehr hilfreich sein. Eine Schlüsselfrage bleibt für den behandelnden Arzt, wann eine Systemtherapie gerechtfertigt ist. Mehrere Übersichtsarbeiten beschäftigen sich mit der Frage nach der Wirksamkeit, dem Nebenwirkungsrisiko und der klinisch-praktischen Anwendung der verschiedenen verfügbaren Systemtherapien, gehen jedoch nicht darauf ein, nach welchen Kriterien der Beginn einer Systemtherapie entschieden werden soll. Eine deutschsprachige Expertengruppe hat dazu eine Checkliste erarbeitet: www.arzneimittelleitfaden.de/checkliste-systemtherapie-neurodermitis.

Darüber hinaus hat das International Eczema Council (IEC) sechs Voraussetzungen für die Entscheidung zur Systemtherapie genannt: 1) Ausschluss von Differentialdiagnosen, 2) Vermeidung von Trigger-Faktoren, 3) optimierte Lokaltherapie, 4) adäquate Patientenschulung, 5) Behandlung von Begleitinfektionen, 6) Berücksichtigung der Lebensqualität und von Optionen der Lichttherapie. Jedenfalls wird die Empfehlung ausgesprochen, vor Erwägen einer Systemtherapie die Lokaltherapie zu optimieren [33].

Mehrere Systemtherapien haben sich als wirksam erwiesen; alle haben einen anti-inflammatorischen Wirkmechanismus, gleichzeitig besitzen einige eine positive Wirkung auf die Barrierefunktion der Haut. Sämtliche Systemtherapien sollten mit einer adäquaten Lokaltherapie kombiniert werden. Potentielle Nebenwirkungen sind zu bedenken.

Systemische Kortikosteroide: Orale Kortikosteroide eignen sich lediglich als Kurzzeittherapie über etwa eine Woche bei einem akuten Schub. Bei der Langzeitgabe überwiegen die Risiken und Nebenwirkungen. Die Anwendung sollte auf Erwachsene mit schwerer Neurodermitis beschränkt werden.

Cyclosporin A: ist als Immunsuppressivum in der Transplantationsmedizin über viele Jahre erprobt; in Bezug auf Hautkrankheiten in Europa für Psoriasis und Neurodermitis zugelassen. Studien haben eine >50%-ige Reduktion des Krankheits-Scores der Neurodermitis nach zwölf Wochen peroraler Gabe nachweisen können. Der Wirkungseintritt erfolgt rasch, oftmals bereits nach zwei Wochen (schneller als nach Methotrexat) bei günstigem Wirkprofil für die Hautbarriere. Nebenwirkungen treten erst nach prolongierter Anwendung auf und inkludieren Hypertension, Elektrolytverschiebungen (Kalium), Hyperurikämie, kutane Neoplasien (erhöhtes Risiko für Plattenepithelkarzinome, Basaliome). Cyclosporin A sollte nicht mit Lichttherapie kombiniert werden, UV-Schutz ist angezeigt. Kontraindikationen bestehen für Niereninsuffiziente, bei unkontrollierter Hypertension und bei kutanen Lymphomen.

Auch bei Kindern mit schwerem Verlauf hat sich Cyclosporin zur Beendigung langanhaltender, anderweitig Therapie-refraktärer Schübe bewährt. Nach eintretender Besserung wird die Dosis reduziert, die Behandlungsdauer meist auf einige Monate beschränkt. Es kann auch eine intermittierende („Wochenende") Therapie durchgeführt werden. Bei Kindern erfolgt die Anwendung off-label.

Azathioprin: ein weiteres Immunsuppressivum mit langjähriger Erfahrung für eine Reihe von Indikationen; kommt bei Neurodermitis nur off-label zum Einsatz - allerdings mit guten Wirksamkeitsdaten aus Placebo-kontrollierten Studien. Deshalb ist Azathioprin eine the- »

Abb. 3: Stufenschema für die Behandlung der atopischen Dermatitis bei Erwachsenen und Kleinkindern

(a) Treatment recommendation for atopic eczema: adult

- For every phase, *additional* therapeutic options should be considered
- Add antiseptics / antibiotics in cases of superinfection
- Consider compliance and diagnosis, if therapy has insufficient effect
- Refer to guideline text for restrictions, especially for treatment marked with [1]
- Licensed indication are marked with [2], off-label treatment options are marked with [3]

SEVERE: SCORAD >50 / or persistent eczema	Hospitalization; systemic immunosuppression: cyclosporine A [2], short course of oral glucocorticosteroids[2], dupilumab [1,2], methotrexate[3], azathioprin [3], mycophenolate mofetil [3]; PUVA [1]; alitretinoin [1,3]
MODERATE: SCORAD 25-50 / or recurrent eczema	Proactive therapy with topical tacrolimus [2] or class II or class III topical glucocorticosteroids [3], wet wrap therapy, UV therapy (UVB 311 nm, medium dose UVA1), psychosomatic counseling, climate therapy
MILD: SCORAD <25 / or transient eczema	Reactive therapy with topical glucocorticosteroids class II [2] or depending on local cofactors: topical calcineurin inhibitors [2], antiseptics incl. silver [2], silver coated textiles [1]
BASELINE: Basic therapy	Educational programmes, emollients, bath oils, avoidance of clinically relevant allergens (encasings, if diagnosed by allergy tests)

(b) Treatment recommendation for atopic eczema: children

- For every phase, *additional* therapeutic options should be considered
- Add antiseptics / antibiotics in cases of superinfection
- Consider compliance and diagnosis, if therapy has insufficient effect
- Refer to guideline text for restrictions, especially for treatment marked with [1]
- Licensed indication are marked with [2], off-label treatment options are marked with [3]

SEVERE: SCORAD >50 / or persistent eczema	Hospitalization, systemic immunosuppression: cyclosporine A [3], methotrexate [3], azathioprin [3], mycophenolate mofetil [1,3]
MODERATE: SCORAD 25-50 / or recurrent eczema	Proactive therapy with topical tacrolimus [2] or class II or III topical glucocorticosteroids [3], wet wrap therapy, UV therapy (UVB 311 nm) [1], psychosomatic counseling, climate therapy
MILD: SCORAD <25 / or transient eczema	Reactive therapy with topical glucocorticosteroids class II [2] or depending on local cofactors: topical calcineurin inhibitors [2], antiseptics incl. silver, silver coated textiles
BASELINE: Basic therapy	Educational programmes, emollients, bath oils, avoidance of clinically relevant allergens (encasings, if diagnosed by allergy tests)

Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T., et al, Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, first published 20 April 2018, https://doi.org/10.1111/jdv.14891

» rapeutische Option für Neurodermitis-Patienten, bei denen eine fehlende Wirksamkeit oder Kontraindikation für Cyclosporin A vorliegt. Zu den potentiellen Nebenwirkungen gehören Zytopenien und Lebertoxizität. Prolongierte Anwendung prädestiniert für kutane Neoplasien (erhöhtes Risiko für Plattenepithelkarzinome, Basaliome). Azathioprin sollte nicht mit Lichttherapie kombiniert werden, UV-Schutz ist angezeigt.

Azathioprin kann auch bei Kindern „off-label" eingesetzt werden. Daten für eine gute Wirksamkeit stammen lediglich aus kleinen Fallserien und unkontrollierten Studien.

Methotrexat: ist als Immunsuppressivum ebenfalls seit vielen Jahren in verschiedenen Indikationen im Einsatz, einschließlich Psoriasis. Obwohl Methotrexat nicht für Neurodermitis zugelassen ist, bestehen dennoch gute Wirksamkeitsnachweise aus multiplen Neurodermitis-Fallserien. Diese Studien konnten eine >50%-ige Reduktion des Krankheits-Scores nach zwölf Wochen peroraler Gabe nachweisen (der Wirkungseintritt ist langsamer als unter Cyclosporin A). Das „drug survival", d.h. langanhaltendes Beibehalten der Medikation, ist bei Neurodermitikern unter Methotrexat besser als unter Cyclosporin A. Die Wirkung auf die Hautbarriere wurde bislang nicht systematisch untersucht.

Potentielle Nebenwirkungen inkludieren Lebertoxizität und Teratogenität. Methotrexat ist kontraindiziert in der Schwangerschaft. Methotrexat ist auch bei Kindern wirksam. In kleineren Studien konnte jedoch keine Überlegenheit gegenüber Cyclosporin gezeigt werden. Der Einsatz erfolgt „off-label".

Mycophenolat Mofetil: ist für die Behandlung des systemischen Lupus erythematodes und für Organtransplantat-Empfänger zugelassen, nicht jedoch für die Neurodermitis, obwohl es einen Wirksamkeitsnachweis aus Fallserien gibt. Potentielle Nebenwirkungen sind gastrointestinal (Nausea, Diarrhoe), Zytopenien, vermehrtes Auftreten von Herpes zoster. Mycophenolat Mofetil ist kontraindiziert in der Schwangerschaft. Es gibt keine Daten aus randomisierten Studien, dennoch dürfte Mycophenolat Mofetil auch bei Kindern und Jugendlichen im „off-label"-Einsatz gut wirksam sein.

Tab. 3: Objektivierung des Verlaufs einer atopischen Dermatitis

Der Investigator's Global Assessment (IGA) ist ein grober klinischer Score zur Objektivierung des Verlaufs einer Neurodermitis.

1. Normale Haut: keine entzündlichen Zeichen der Neurodermitis sichtbar
2. Fast normale Haut: kaum wahrnehmbares Erythem, Knötchenbildung, Infiltration
3. Milde Krankheit: mild ausgeprägtes Erythem und leicht ausgeprägte Knötchenbildung/Infiltration
4. Moderat ausgeprägte Erkrankung: moderates Erythem und moderat ausgeprägte Knötchenbildung/Infiltration
5. Schwer ausgeprägte Erkrankung: deutliches Erythem und deutlich ausgeprägte Knötchenbildung/Infiltration
6. Sehr schwer ausgeprägte Krankheit: intensives Erythem und schwer ausgeprägte Knötchenbildung mit nässenden Stellen und Krustenbildung.

nach (28)

Die Zusammenfassung verfügbarer Studiendaten ergibt wenig Vorteile von Antihistaminika. Auch für andere, teils seit Jahren propagierte Behandlungsoptionen liegen derzeit keine ausreichenden Wirksamkeitsnachweise in größeren Patientenkollektiven vor. D.h. alles was in diesem Experten-Statement und in den zitierten Leitlinien nicht genannt wird, bedarf besserer Wirksamkeits-/Nebenwirkungs-Nachweise.

Systemische Antibiotika werden dann empfohlen, wenn klinische Zeichen einer bakteriellen Infektion vorliegen.

Mehrere Biologika befinden sich in Entwicklung und zeigen gegenüber den beschriebenen Immunsuppressiva vergleichbare Wirkstärken bei insgesamt günstigem Nebenwirkungsprofilen, wobei nur eingeschränkt Langzeitdaten vorliegen.

Das erste von der EMA zugelassene Biologikum für die Indikation Neurodermitis bei Erwachsenen ist Dupilumab (anti-IL4/IL13) [34]. Dupilumab wird subkutan verabreicht. Studien konnten eine >50%-ige Reduktion des Krankheits-Scores nach zwölf Wochen nachweisen. Insbesondere in Kombination mit topischen Kortikosteroiden haben 85% der in Studien behandelten Patienten eine 50%-ige Reduktion der Krankheits-Scores erfahren. Eine gute Wirkung auf den Juckreiz ist ebenfalls dokumentiert. Potentielle Nebenwirkungen liegen in Lokalreaktionen, Konjunktivitis, Keratitis; das Wirkungs-/Nebenwirkungs-Profil erscheint günstig. Kontraindikationen bestehen bei bekannter Unverträglichkeit. Lebendvakzine sollten vermieden werden. Daten für Kinder und Jugendliche liegen noch nicht vor; es gibt derzeit keine Zulassung.

Als Weiterentwicklungen auf dem Gebiet der Biologika zur Behandlung der Neurodermitis sind Antikörper gegen IL13, IL22, IL31, IL33, TSLP in Erprobung. Zusätzlich gibt es weitere neue Systemtherapieansätze, zu denen aktuell Studien laufen wie z.B. auf dem Gebiet der Small Molecules. Insbesondere JAK-Inhibitoren zeigen vielversprechende Ergebnisse, aber auch Ox40 Agonisten, CRTH2-Inhibitoren sind in Entwicklung.

Neurodermitis-Schulungen

Neben neuen Medikamenten haben sich Neurodermitis-Schulungen etabliert, in welchen den Betroffenen von einem Berufsgruppen-übergreifenden Betreuerteam in einem Zeitrahmen, der weit über die üblichen Visitationszeiten beim Arzt hinausgeht, zugrundeliegende diagnostische und therapeutische Konzepte erklärt werden. Dabei wird die Stadien-gerechte Behandlung besprochen und für den Transfer in den Alltag praktisch demonstriert. Es werden Kenntnisse über mögliche Auslöser und deren Vermeidung vermittelt. Verschiedene Strategien für den Umgang mit psychosozialen Belastungen werden eingeübt, darunter auch Entspannungsverfahren (z. B. Progressive Muskelentspannung, Phantasiereisen, Autogenes Training) und es werden Möglichkeiten zur Bewältigung familiärer Belastungen im Zusammenhang mit der Erkrankung aufgezeigt. Schließlich werden die kindgerechte Ernährung und Diagnostik von Nahrungsmittelallergien thematisiert, um überschießenden, nicht gerechtfertigten Diätmaßnahmen vorzubeugen.

In zahlreichen Publikationen wurde dokumentiert, dass diese Art von Schulung in der Lage ist, sowohl die Schwere des Krankheitsbildes als auch psychosoziale Faktoren günstig zu beeinflussen. Anstatt Hilflosigkeit wird kompetentes zielgerichtetes Handeln ermöglicht. International wurden Standards erarbeitet, welche die Qualität der Neurodermitis-Schulungen sichern (Arbeitsgemeinschaft Neurodermitis-Schulung für Erwachsene – ARNE bzw. AGNES für Kinder und Jugendliche).

Prävention

Basistherapie: Studien haben gezeigt, dass eine mehrfach tägliche Basistherapie bei Risiko-Neugeborenen das Auftreten einer Neurodermitis reduzieren kann.

Jeglichen Diätmaßnahmen insbesondere bei Kindern ist eine detaillierte allergologische Diagnostik vorzuschalten, um einem unnötigen Risiko für Malnutrition vorzubeugen. Es gibt keine „Neurodermitis-Diät".

Bei Säuglingen mit sehr hohem Risiko für eine Nahrungsmittelallergie – sehr frühes und schweres atopisches Ekzem – wird eine „präventive Allergiediagnostik" durchgeführt.

Allergen-Spezifische Immuntherapie: Die subkutane oder sublinguale Gabe potentieller Allergene mit dem Ziel der Toleranzentwicklung hat bei der Neurodermitis widersprüchliche Ergebnisse erbracht. Die besten Daten betreffen Hausstaubmilben-, in geringerem Ausmaß Birkenpollen- und Gräserpollen-Extrakte. Jedoch wird angesichts der Studienlage keine generelle Empfehlung für diesen Behandlungsmodus abgegeben, obwohl es im Einzelfall eine attraktive Therapieoption sein kann, insbesondere wenn gleichzeitig eine inhalative Allergie gegen das Allergen besteht. Im Allgemeinen stellt die Neurodermitis keine Kontraindikation für eine Hyposensibilisierung dar.

Varizellen-Impfungen sind bei Kindern mit Neurodermitis nachweislich sicher und anzuraten. ⊙

Literatur

[1] Werfel T, Aberer W, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T, Diepgen T, Fölster-Holst R, Gieler U, Heratizadeh A, Kahle J, Kapp A, Nast A, Nemat K, Ott H, Przybilla B, Roecken M, Schlaeger M, Schmid-Grendelmeier P, Schmitt J, Schwennesen T, Staab D, Worm M; Association of Scientific Medical Societies of Germany. Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis]. J Dtsch Dermatol Ges. 2016 Jan;14(1):e1-75.

[2] Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gieler U, Girolomoni G, Lau S, Muraro A, Czarnecka-Operacz M, Schäfer T, Schmid-Grendelmeier P, Simon D, Szalai Z, Szepietowski JC, Taïeb A, Torrelo A, Werfel T, Ring J; European Dermatology Forum (EDF), the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), the European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD), European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients' Associations (EFA), the EuropeanSociety for Dermatology and Psychiatry (ESDaP), the European Society of Pediatric Dermatology (ESPD), Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) and the European Union of Medical Specialists (UEMS). Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018 May;32(5):657-682.

[3] Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gieler U, Girolomoni G, Lau S, Muraro A, Czarnecka-Operacz M, Schäfer T, Schmid-Grendelmeier P, Simon D, Szalai Z, Szepietowski JC, Taïeb A, Torrelo A, Werfel T, Ring J; European Dermatology Forum (EDF), the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), the European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD), European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients' Associations (EFA), the EuropeanSociety for Dermatology and Psychiatry (ESDaP), the European Society of Pediatric Dermatology (ESPD), Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) and the European Union of Medical Specialists (UEMS). Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018 Jun;32(6):850-878.

[4] Heratizadeh A, Werfel T, Gieler U, Kupfer J, Arbeitsgemeinschaft Neurodermitisschulung für Erwachsene (ARNE). Neurodermitis-Erwachsenenschulung nach dem Konzept der "Arbeitsgemeinschaft Neurodermitisschulung für Erwachsene". Hautarzt 2018;69:225-231.

[5] Staab D, Diepgen TL, Fartasch M, Kupfer J, Lob-Corzilius T, Ring J, Scheewe S, Scheidt R, Schmid-Ott G, Schnopp C, Szczepanski R, Werfel T, Wittenmeier M, Wahn U, Gieler U. Age related, structured educational programmes for the management of atopic dermatitis in children and adolescents: multicentre, randomised controlled trial. BMJ. 2006 Apr 22;332(7547):933-8.

[6] Bieber, T., Atopic dermatitis. N Engl J Med, 2008. 358(14): p. 1483-94.

[7] Weidinger, S. and Novak N., Atopic dermatitis. Lancet, 2016. 387: p. 1109-122

[8] Paternoster, L. et al. Identification of atopic dermatitis subgroups in children from 2 longitudinal birth cohorts. J Allergy Clin Immunol 2018; 141: p. 964-971

[9] Kim, J.P. et al. Persistence of atopic dermatitis. JAAD 2016; 75: p. 681-687

[10] Williams HC et al. Worldwide variations in the prevalence of atopic eczema symptoms. J Allergy Clin Immunol 1999; 103: p. 125-138

[11] Williams H et al. Is eczema really on the increase worldwide? J Allergy Clin Immunol 2008; 121: 947-954

[12] Werfel T et al. Leitlinie Neurodermitis. JDDG 2016; 1401

[13] Barbarot S. et al. Epidemiology of atopic dermatits in adults: results from an international survey. Allergy 2018; 73: p. 1284-1293

[14] Silverberg JI. Adult-onset atopic dermatitis. J Allergy and Clin Immunol Pract 2019; 7: p. 28-22

[15] Bieber, T., Atopic dermatitis. N Engl J Med, 2008. 358(14): p. 1483-94.

[16] Weidinger, S. and Novak N., Atopic dermatitis. Lancet, 2016. 387: p. 1109-122

[17] Bieber, T., et al., Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: Where are we, and where should we go? J Allergy Clin Immunol, 2017. 139(4S): p. S58-S64.

[18] Eichenfield, L.F., et al., Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol, 2014. 70(2): p. 338-51.

[19] Gough, H., et al., Allergic multimorbidity of asthma, rhinitis and eczema over 20 years in the German birth cohort MAS. Pediatr Allergy Immunol, 2015. 26(5): p. 431-7.

[20] Ong, P.Y. and D.Y. Leung, Bacterial and Viral Infections in Atopic Dermatitis: a Comprehensive Review. Clin Rev Allergy Immunol, 2016. 51(3): p. 329-337.

[21] Eyerich, K. and N. Novak, Immunology of atopic eczema: overcoming the Th1/Th2 paradigm. Allergy, 2013. 68(8): p. 974-82.

[22] Werfel, T., et al., Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol, 2016. 138(2): p. 336-49.

[23] Gittler, J.K., et al., Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol, 2012. 130(6): p. 1344-54.

[24] Dybboe, R., et al., The Role of the Skin Microbiome in Atopic Dermatitis: A Systematic Review. Br J Dermatol, 2017.

[25] Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. Acta Derm Venereol Suppl (Stockh). 1980;92:44-7.

[26] Werfel T, Aberer W, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T, Diepgen T, et al. Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis]. J Dtsch Dermatol Ges. 2016;14(1):e1-75.

[27] Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. The Lancet. 2016;387(10023):1109-22.

[28] Futamura M, Leshem YA, Thomas KS, Nankervis H, Williams HC, Simpson EL. A systematic review of Investigator Global Assessment (IGA) in atopic dermatitis (AD) trials: Many options, no standards. Journal of the American Academy of Dermatology. 2016;74(2):288-94.

[29] Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, Bahnson HT, Radulovic S, Santos AF, et al. Randomized Trial of Peanut Consumption in Infants at Risk for Peanut Allergy. New England Journal of Medicine. 2015;372:803-13.

[30] Werfel T, Heratizadeh A, Niebuhr M, Kapp A, Roesner LM, Karch A, et al. Exacerbation of atopic dermatitis on grass pollen exposure in an environmental challenge chamber. J Allergy Clin Immunol. 2015;136(1):96-103 e9.

[31] Kleine-Tebbe J, Reese I, Ballmer-Weber BK, Beyer K, Erdmann S, Fuchs T, et al. Keine Empfehlung für IgG- und IgG4-Bestimmungen gegen Nahrungsmittel. Allergo J. 2009;18:267–73.

[32] Heratizadeh A, Werfel T, Wollenberg A, Abraham S, Plank-Habibi S, Schnopp C, et al. Effects of structured patient education in adults with atopic dermatitis: Multicenter randomized controlled trial. J Allergy Clin Immunol. 2017;140(3):845-53.e3.

[33] Simpson EL, Bruin-Weller M, Flohr C et al. When does atopic dermatitis warrant systemic therapy? Recommendations from an expert panel of the International Eczema Council. J Am Acad Dermatol 2017; 77:623-33.

[34] Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck L et al. Two phase 3 trials of Dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. N Engl J Med 2016;375:2335-2348

Fußnote (zum Kapitel „Therapie"): Leitlinien: Die deutsche AWMF-S2k-Leitlinie Neurodermitis [1] und die europäische Leitlinie Treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children, part I and II [2,3] enthalten eine Aufarbeitung und Wertung der publizierten kontrollierten Studien, davon zahlreiche mit vergleichsweise geringerer Patientenzahl beziehungsweise auf Expertenmeinung basierend. Die Empfehlungen dieses Kapitels orientiert sich wesentlich an den genannten Leitlinien. Da der Großteil der Literaturzitate in diesen Leitlinien enthalten ist, wurde im Kapitel Therapie auf eine Wiederholung derselben verzichtet.