Strategien gegen den quälenden Juckreiz

DFP LITERATUR

Die atopische Dermatitis (AD), oder auch atopisches Ekzem (AE) bzw. Neurodermitis genannt, ist eine häufige Hauterkrankung, die mittlerweile bis zu 25 Prozent der Kinder und ein bis drei Prozent der Erwachsenen betrifft. In den letzten vier Jahrzehnten hat sich die Prävalenz der AD in den westlichen Industrieländern verdreifacht. Aufgrund deutlicher Fortschritte hinsichtlich der Aufklärung zugrundeliegender genetischer und immunologischer Mechanismen konnten in den letzten Jahren neue therapeutische Strategien entwickelt werden.

Von OÄ Dr. Christine Bangert

Abbildung 1: Klinisches Erscheinungsbild der AD

Klinisches Bild

Bei der AD handelt es sich um eine chronisch-entzündliche Hauterkrankung, die typischerweise von quälendem Juckreiz begleitet wird.[1] 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 AD, welche bis heute angewendet werden können (Tabelle rechts). Zur Diagnosestellung sollten drei von vier Hauptkriterien sowie drei von 23 Nebenkriterien zutreffen. Typische Stigmata der AD, die auf eine Erkrankungsdisposition hinweisen, sind z.B. die infraorbitale Dennie-Morgan-Lidfalte, das Hertoghe-Zeichen, der weiße Dermographismus oder die typische Gesichtsblässe.[2]

Die Krankheit kann mit unterschiedlichem Alter beginnen, wobei das klinische Bild je nach Erkrankungsalter deutlich variiert. Bei der frühkindlichen AD (zwischen dem dritten Lebensmonat und zwei 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. Die Zahl der Patienten, die bereits im ersten Lebensjahr an Symptomen der AD leiden, liegt bei etwa 60 bis 80 Prozent.[3] Von diesen betroffenen Kindern geht jedoch ein Teil vor dem zweiten Lebensjahr in Remission, so dass nach Schätzungen bei etwa 40 Prozent die Erkrankung persistiert.[3] Ab dem zweiten bis zum zwölften Lebensjahr findet sich das typische chronische Ekzem des Kindesalters mit Befall der großen

Fotos: utah778/Gettyimages, Medizinische Universität Wien (5)

10_15_dfp_Ekzem_CCderma0317_jh2_kjk.indd 10 20.09.2017 12:19:20

Beugen und trockener Haut. Die meisten der Kinder erkranken bis zum fünften Lebensjahr, nur bei etwa zehn Prozent beginnt das Ekzem nach dem sechsten Geburtstag.[3] 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. Die Erkrankung kann erst im Erwachsenenalter beginnen und zeigt dann bei einem hohen Prozentsatz keine Immunglobulin-E-(IgE)-vermittelte Allergensensibilisierung.[3]

Ein bislang häufig unterschätztes Krankheitsbild ist das Ekzem bei Patienten über 60 Jahre. Hier kann man zwei Subgruppen unterscheiden: 1.) Betroffene, die bereits früher in ihrem Leben unter einer AD litten, aber sehr lange in Remission waren, oder 2.) Patienten, bei denen das Ekzem neu aufgetreten ist.

Aufgrund der unterschiedlichen klinischen Ausprägungen der AD ist zusätzlich zu den beschriebenen Diagnosekriterien die Durchführung validierter Verfahren zur Messung des Schweregrades hilfreich. Zwei bekannte und gut evaluierte Systeme sind der Eczema Area and Severity Index (EASI) und der SCORAD (Severity Scoring AD) (Abbildung 2).[4] Bei beiden Messverfahren werden unter Einbeziehung typischer morphologischer Veränderungen und Ausdehnung der Läsionen Punkte je Kriterium anhand einer Intensitätsskala vergeben. Beim SCORAD werden weiterhin der Anteil der betroffenen Hautfläche und die subjektive Einschätzung von Symptomen wie Juckreiz und Schlafverlust anhand einer visuellen Analogskala einbezogen. Schwere Erkrankungen haben jeweils eine hohe Punktzahl, milde Verläufe werden durch eine niedrige Punktzahl gespiegelt (Abbildung 2). Die Anwendung der Scoring-Systeme ist vor allem bei der Durchführung klinischer Studien wichtig, um Endpunkte besser vergleichen zu können. Allerdings kann die Objektivierung des Schweregrades auch zunehmend Dermatologen im klinischen Alltag bei der Therapieentscheidung vor allem in Hinsicht der Anwendung zukünftiger Biologika hilfreich sein.

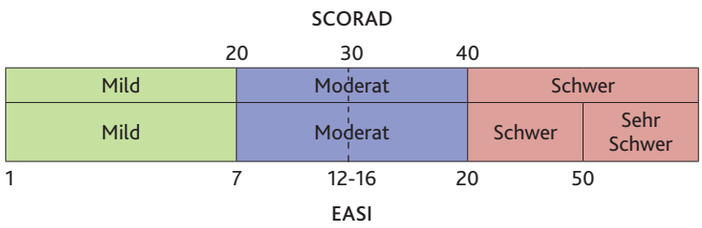
Die AD ist oft mit anderen atopischen Erkrankungen wie Asthma bronchiale oder allergischer Rhinokonjunktivitis und insbesondere bei Kleinkindern mit Nahrungsmittelallergien vergesellschaftet. Etwa 80 Prozent der Patienten haben eine positive Eigen- oder Familienanamnese hinsichtlich Atopie, assoziiert mit einer Erhöhung des Serum IgE oder der Anzahl der eosinophilen Granulozyten. Diese Art der AD wird auch als „extrinsisch" bezeichnet, während Patienten ohne IgE-vermittelte Symptome unter einer „intrinsischen" AD-Form leiden.[1,4] Verlaufsstudien an Kindern mit AD zeigten, 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.[5] Dies könnte bedeuten, dass die intrinsische AD eine vorübergehende Form darstellt, die in Abhängigkeit von bestimmten genetischen Grundlagen und Umweltfaktoren in eine extrinsische Variante übergehen kann.

Pathogenese

Um neue Therapieansätze besser verstehen zu können, ist ein kurzer Einblick in die Pathogenese der Erkrankung von großer Bedeutung. Die AD stellt eine multifaktoriell bedingte Erkrankung dar. Genetische Prädisposition, Störungen der Hautbarriere und des Mikrobioms, Veränderungen •••

Abbildung 2

Beurteilung der klinischen Schweregrade der atopischen Dermatitis mittels SCORAD und EASI

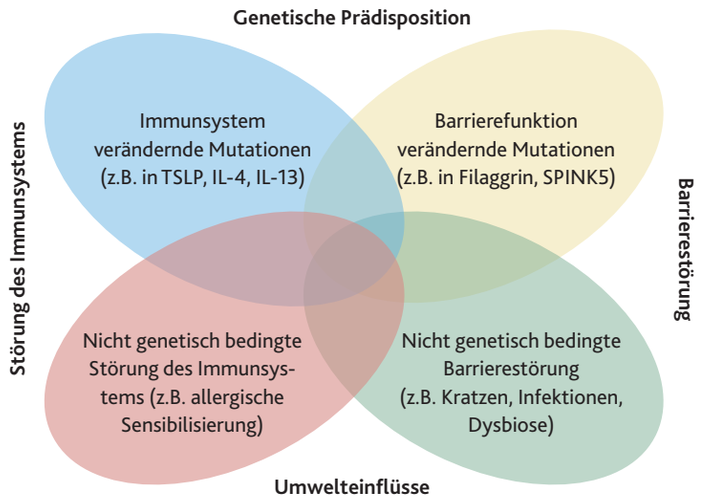


Hohe Punktwerte beschreiben eine schwere Erkrankung.

Quelle: modifiziert nach Leshem et al., Br J Dermatol 2015

Abbildung 3

Pathogenese des atopischen Ekzems



Quelle: modifiziert nach Eyerich und Novak, Allergy 2013

Diagnosekriterien für atopische Dermatitis

Majorkriterien (mindestens 3 von 4 Kriterien müssen erfüllt sein)	1. Pruritus 2. Ekzematöse Hautläsionen in typischer altersabhängiger Verteilung und Morphologie 3. Chronischer oder chronisch-rezidivierender Verlauf 4. Positive Eigen-oder Familienanamnese hinsichtlich Atopie (Asthma, allergische Rhinokonjunktivitis, atopische Dermatitis)
Minorkriterien (zusätzlich mindestens 3 von 23 Kriterien sollten zutreffen)	Xerosis cutis, Ichthyosis/palmare Hyperlinearität, positive Hauttests vom Soforttyp, erhöhtes Serum IgE, früher Krankheitsbeginn, Neigung zu Hautinfektionen (*Staph. 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, Palpitis sicca, Juckreiz durch Schwitzen, Wollunverträglichkeit, Nahrungsmittelintoleranzen, weißer Dermographismus, Ausdünnung der lateralen Augenbrauen (Hertoghe-Zeichen)

Quelle: nach Hanifin und Rajka, 1980

10_15_dfp_Ekzem_CCderma0317_jh2_kjk.indd 11 20.09.2017 12:19:21

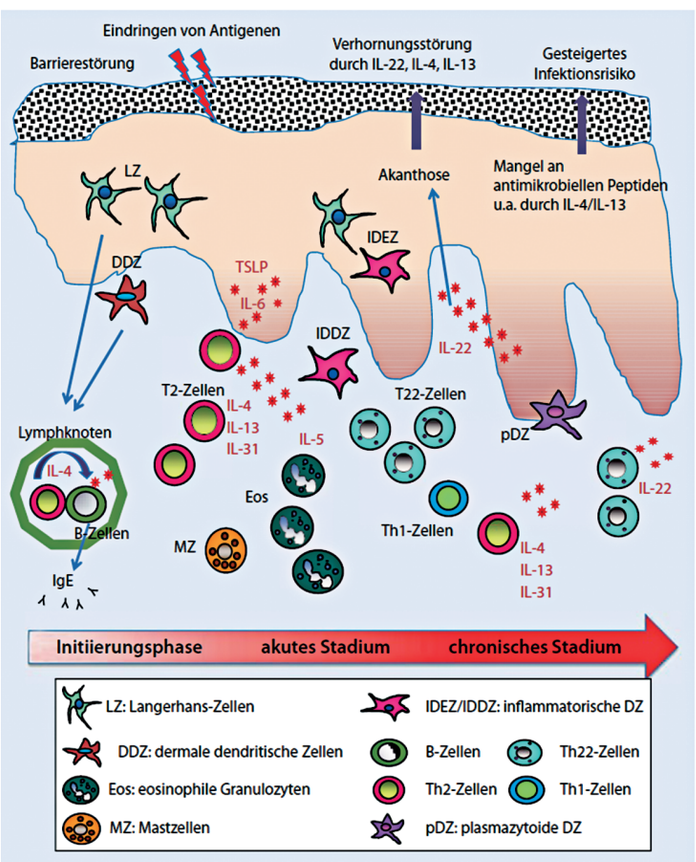
••• der Immunabwehr sowie Provokationsfaktoren durch Umwelteinflüsse stehen im Zusammenhang mit dem Auftreten und der Aktivität der Erkrankung. Jeder einzelne Aspekt kann eine AD verursachen, zumeist liegt jedoch eine Kombination der Störungen vor (Abbildung 3).[6]

Genetik und Barrieredefekt

Zahlreiche genetische Polymorphismen und Mutationen wurden in großen Assoziationsstudien bei Patienten mit AD 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.[6] Die Rolle der genetischen Prädisposition bei der AD wird durch die hohe Konkordanz bei eineiigen (bis 86 Prozent) und zweieiigen (bis 50 Prozent) Zwillingen klar unterstrichen. Ein wesentlicher Permeabilitätsbarrieredefekt wird durch Funktionsverlust-Mutationen im Filaggrin-Gen (bei 18 bis 47 Prozent der Europäer mit AD) 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 zu einer Verminderung des Natural Moisturizing Factor in der Epidermis, was zusammen mit der chronischen Entzündungsreaktion in einem erhöhten transepidermalen Wasserverlust resultiert. Auch kann die Exazerbation der AD, die meist durch *Staphylococcus (S.) 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 AD assoziiert.[7]

Abbildung 4

Ausgewählte immunologische Signalwege in der akuten und chronischen Phase der AD



Quelle: modifiziert nach C Bangert, Hautnah 2015

Immunologie

Die Immunantwort bei der AD wird von T-Helfer-Lymphozyten (Th-Zellen), die Th2-Zytokine produzieren (IL-4, IL-5, IL-13, IL-31), dominiert.[6,8] Diese Zellen können eine IgE-Produktion bei B-Zellen im Lymphknoten bewirken, was sich klinisch dann als allergische Rhinokonjunktivitis, Nahrungsmittelallergie oder Asthma bronchiale äußern kann (Abbildung 4). 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 in der AD 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 verantwortlich für die Entstehung des Juckreizes. 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. 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 AD. 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 AD finden sich auch T-Zellen, die IL-22 (Th22-Zellen), IL-17 oder IFN-γ (Th1-Zellen) ausschütten.[7,8] Obwohl IL-17 eigentlich einen antimikrobiellen Effekt erzielen kann (durch verstärkte Bildung von antimikrobiellen Peptiden), wird diese Eigenschaft in der AD 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 (Abbildung 4), die klinisch zur typischen Lichenifikation der Läsionen führt.

Mikrobiom

In den letzten Jahren konnte durch verschiedene Studien das Mikrobiom der Haut bei AD genauer untersucht werden.[9] Die Dysbiose (mikrobielle Fehlbesiedelung der Haut) ist ein Charakteristikum der AD. Bislang ist unklar, ob die spezifische bakterielle Besiedlung bei AD 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 AD-Patienten 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*

10_15_dfp_Ekzem_CCderma0317_jh2_kjk.indd 12
20.09.2017 12:19:22

sympodialis sowie *Aspergillus, Candida albicans* und *Kryptococcus diffluens* bevölkert.[9]
Regelmäßige Behandlung der AD mittels proaktiver topischer Steroidtherapie und/oder Chlorbädern fördert Studien zufolge die Ausbreitung verschiedener bakterieller Stämme und vermindert die Besiedlungsdichte von *S. aureus*.[9] 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 eine Verbesserung der AD in klinischen Studien.[9]

Triggerfaktoren für Ekzemschübe und Umweltfaktoren

Durch verschiedene Triggerfaktoren kann bei einer stabilen chronischen Form der AD ein akuter Krankheitsschub ausgelöst werden. Die Kenntnis der möglichen Provokationen stellt für Arzt und Patient eine wichtige therapeutische Strategie dar, um Ekzemschübe zu mindern. Wichtig ist klarzustellen, dass eine Vermeidung der Provokation zu einer Besserung der AD, jedoch nicht zu einer Heilung führen kann. Häufige Triggerfaktoren sind Reize wie Klimafaktoren (extreme Hitze, Kälte), Schwitzen, Staubexposition, Infekte unterschiedlicher Art, Kontakt mit Tierhaaren oder Hausstaubmilben sowie positiver oder negativer Stress.[10] Auch Umweltfaktoren wie häufiges Waschen ohne folgende Hautpflege, irritierende Kleidung/Substanzen oder Kratzen begünstigen das Eindringen von Antigenen und somit eine Verschlechterung der AD. Bei Patienten mit AD liegt zudem häufiger als in der gesunden Bevölkerung eine Kontaktsensibilisierung auf unterschiedliche Allergene vor. Weitere Triggerfaktoren der AD können auch Aeroallergene wie Hausstaub, Pollen, Gräser oder Tierhaare darstellen.[11] Auch hier empfiehlt sich, eine allergologische Abklärung durchzuführen. Bei klarem Zusammenhang zwischen Allergenexposition, Sensibilisierung und Verschlechterung des Hautzustandes nach Allergenkontakt sollten Maßnahmen zur Allergenvermeidung in die Wege geleitet werden.
Bei Kindern konnte in der Vergangenheit nachgewiesen werden, dass bis zu 35 Prozent der Kinder mit mittelschwerer bis schwerer AD eine Nahrungsmittelallergie aufweisen.[12] Zu den häufigsten Allergenen im Kindesalter zählen Eier, Weizen, Milch, Soja und Erdnuss. Um den Verdacht einer Nahrungsmittelallergie zu bestätigen, sollte eine Bestimmung des spezifischen IgE und ein Prick-Test sowie optional ein Atopie-Patch-Test auf die verdächtigen Allergene erfolgen. Bei Auslassdiäten bestimmter Lebensmittel muss berücksichtigt werden, dass die Sensibilisierungen auf Milch, Ei und Weizen im weiteren Verlauf sehr oft verschwinden, so dass regelmäßig Re-Expositionen der betreffenden Nahrungsmittel empfohlen werden. Es sollten lediglich Lebensmittel gemieden werden, bei denen eine Allergie festgestellt wurde. Entgegen früherer Empfehlungen wird bei Risikokindern ohne bestehende Allergie nun eine frühe Einführung von Nahrungsmitteln (ab 4. Lebensmonat) empfohlen, da in einer rezenten Studie gezeigt werden konnte, dass Vermeidung von Nahrungsmittelallergenen aus dem frühkindlichen Umfeld das Allergierisiko eher steigert.[13]

Komorbiditäten

Infektionen. Die Haut ist in der Lage, als „chemische Barriere“ eine Vielzahl hoch effektiver antimikrobieller Peptide zu bilden. Diese sind bei der AD jedoch vermindert. Zusätzlich erleichtern Barrieredefekte das Eindringen verschiedener pathogener Keime wie Bakterien, Viren oder Pilze in die Haut. Die häufigste Hautinfektion bei AD wird durch *S. aureus* hervorgerufen. Typischerweise finden sich auf der infizierten Haut honiggelbe Krusten und Erosionen (Abbildung 5). 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.[14] Auch die Besiedlung mit Methicillin-resistenten *S.-aureus*-Stämmen, die häufiger Superantigene produzieren als Methicillin-sensible Stämme, ist bei AD-Patienten mit zwölf Prozent ca. zehnmal 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.[14]
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 AD und frühem Krankheitsbeginn, hohem Gesamt-IgE-Spiegel und zusätzlichen Komorbiditäten wie Asthma bronchiale oder Lebensmittelallergien häufiger ein Ekzema herpeticatum.[14]

Abbildung 5: Staphylokokken-Impetigo bei einem Kind mit AD

Foto: Medizinische Universität Wien

Kardiovaskuläre Erkrankungen. Ähnlich wie bei der Psoriasis ist mittlerweile auch ein Zusammenhang zwischen Übergewicht und AD gezeigt worden. In einer großen •••

DFP LITERATUR

10_15_dfp_Ekzem_CCderma0317_jh2_kjk.indd 13 20.09.2017 12:19:22

••• Metaanalyse von 30 Studien aus dem Jahr 2015 konnte nachgewiesen werden, dass bei übergewichtigen Patienten aus Nordamerika und Asien eine deutlich erhöhte Prävalenz für AD-Entwicklung besteht, jedoch nicht bei europäischen Patienten.[15] Weitere Studien belegen, dass Betroffene ein schlechteres Gesundheitsverhalten durch erhöhten Nikotin- und Alkoholkonsum und mangelnde sportliche Aktivität zeigen, was insgesamt das kardiovaskuläre Risiko erhöht. So verbringen bereits Kinder mit schwerer AD deutlich mehr Zeit mit Video- oder Computerspielen als mit sportlichen Betätigungen. Auch leiden Patienten mit schwerer AD signifikant häufiger als gesunde Menschen unter einer koronaren Herzkrankheit.[15] Ob nur mangelndes Gesundheitsverhalten oder auch der chronische Entzündungsprozess bei AD-Patienten ursächlich für das erhöhte kardiovaskuläre Risiko ist, bleibt derzeit noch unbeantwortet.

Krebserkrankungen. Der Zusammenhang zwischen AD und der Inzidenz von Karzinomen ist derzeit noch unklar und wird widersprüchlich diskutiert. Es gibt Hinweise aus Metaanalysen von Kohortenstudien, dass bei einer AD-Erkrankung auch das Lymphomrisiko signifikant steigt. Dies könnte einerseits durch die vorliegende chronische Entzündung verursacht sein, die einerseits Kanzerogenese fördert und andererseits durch eine mangelnde Th1-Antwort bei Th2-Dominanz die Tumorprotektion einschränkt.[15] Andere Studien hingegen konnten kein erhöhtes Risiko bei Patienten mit AD für unterschiedliche Tumore feststellen. Akute lymphoblastische Leukämie, Gehirntumore, Pankreaskarzinome, Blasentumore und Hauttumore kamen bei AD-Patienten gleich oft oder sogar seltener vor als in der gesunden Bevölkerung.[15] Eine mögliche Erklärung für diese Ergebnisse liegt in der konstanten und gesteigerten Überwachung des Immunsystems bei der AD, wodurch fehlregulierte Zellen möglicherweise schneller erkannt und eradiziert werden können.[15]

DFP LITERATUR

Abbildung 6

Stufentherapie des atopischen Ekzems

Stufe 4: persistierende, schwer ausgeprägte Ekzeme	Erforderliche Maßnahmen der vorherigen Stufen + systemische immunmodulierende Therapie (z.B. Cyclosporin A)
↕	
Stufe 3: moderate Ekzeme	Erforderliche Maßnahmen der vorherigen Stufen + topische Glukokortikosteroide der Klasse II bis III, topische Calcineurininhibitoren (ab 3. Lebensjahr)
↕	
Stufe 2: leichte Ekzeme	Erforderliche Maßnahmen der vorherigen Stufe + antipruriginöse und antiseptische Wirkstoffe, topische Glukokortikosteroide der Klasse I bis II, topische Calcineurininhibitoren (ab 3. Lebensjahr), UV-Therapie
↕	
Stufe 1: trockene Haut	Topische Basistherapie: Hydratation der Haut, Emollientien Vermeidung oder Reduktion von Triggerfaktoren

Quelle: gemäß DDG-Leitlinie S2k

Psychosoziale Aspekte

Neben genetischen und immunologischen Faktoren spielen auch psychosoziale Einflüsse bei Krankheitsentstehung und Krankheitsverlauf eine Rolle. Stressmomente im Alltag und wichtige Ereignisse im Leben beeinflussen den Hautzustand maßgeblich. Bei Kindern wurden in Zusammenhang mit Familienkonflikten, Ärger mit Freunden oder in der Schule eine Verschlechterung der Erkrankung beschrieben.[16] Dies wurde als Juckreiz-Kratz-Zirkel bezeichnet: Stress kann Symptome verschlechtern und führt daher erneut zu einer Stresszunahme bei Patienten mit AD, was wiederum die Erkrankung erhalten und zu ihrer Chronizität beitragen kann.[16] Der für die Erkrankung typische, psychisch-belastende quälende Juckreiz tritt Studien zufolge verstärkt nach Stress-belasteten Situationen auf.[16] Der chronische Juckreiz ist ursächlich für unruhigen Schlaf mit häufigen Wachperioden und führt zu Tagesmüdigkeit, Konzentrationsschwächen und somit zu eingeschränkter Lebensqualität, auch bei elterlichen Betreuungspersonen im Falle von betroffenen Kindern.[17] Die AD ist somit eine entzündliche Erkrankung mit einer starken psychodermatologischen Komponente. Studien zur Lebensqualität konnten zeigen, dass die AD physische, psychische, psycho-soziale und berufliche Aspekte des Lebens einschränkt, vergleichbar mit anderen chronischen Erkrankungen wie Psoriasis, Diabetes mellitus, Herzerkrankungen, Tumorerkrankungen oder Depressionen.[16] Patienten mit AD fühlen sich durch ihre Hauterkrankung entstellt, was zu sozialem Rückzug und zur Stigmatisierung führen kann. Die Folge ist das verstärkte Auftreten von Angstzuständen, Persönlichkeitsstörungen, Unsicherheit und Depressionen bis hin zu suizidalen Gedanken. In der Arzt-Patienten-Beziehung sollten diese Aspekte aufgegriffen und dem Patienten professionelle Hilfe angeboten werden, z.B. durch Überweisung zu Psychotherapeuten oder Psychologen.

Differenzialdiagnosen

Die AD bietet eine Vielzahl von differenzialdiagnostischen Erwägungen. Vor allem im Säuglingsalter ist das seborrhoische Ekzem abzugrenzen, welches meist schon früher beginnt, intertriginöse Areale befällt und üblicherweise mit wenig Juckreiz und einem guten Allgemeinzustand einhergeht. Auch Skabies, Psoriasis, Ichthyosen oder nummuläre Ekzeme können AD-ähnliche Symptome aufweisen. Bei der Langerhanszell-Histiozytose kommt es häufig zu intertriginösem Befall mit Fissurenbildung, und die Betroffenen leiden unter starkem Juckreiz. Während bei Kindern ein kutanes T-Zell-Lymphom sehr selten auftritt, sind das Sezary-Syndrom und die Mycosis fungoides im Erwachsenenalter wichtige Differenzialdiagnosen. Schließlich gibt es auch eine Reihe seltenerer Erkrankungen, die der AD klinisch in einzelnen oder mehreren Aspekten ähneln, wie das Netherton-Syndrom oder bestimmte Immundefekt-Syndrome (Wiskott-Aldrich-Syndrom, Hyper-IgE-Syndrom).

Therapie

Das Hauptziel der Therapie besteht in der Besserung des Juckreizes und der entzündlichen Hautveränderungen. Um therapeutisch besser auf verschiedene Schweregrade,

10_15_dfp_Ekzem_CCderma0317_jh2_kjk.indd 14 20.09.2017 12:19:22

unterschiedliche Phasen und individuelle Krankheitsverläufe eingehen zu können, wurde ein Stufenplan zur Behandlung der AD entwickelt und dessen Anwendung in den S2-Leitlinien zur AD empfohlen.[18] Die tragende Säule des Stufenplans ist die Basistherapie, bei der durch regelmäßige Anwendung von Hautpflegeprodukten die Barrierestörung der Haut günstig beeinflusst sowie Trockenheit und Juckreiz vermindert werden und es dadurch zur Einsparung von topischen Kortisonprodukten kommt.[18] Auch sollten in dieser Stufe mögliche Triggerfaktoren identifiziert und ausgeschaltet werden. Bei leichten und moderaten Ekzemen kommen zusätzlich topische Glukokortikosteroide/topische Kalzineurininhibitoren, antiseptische und juckreizstillende Produkte sowie die Phototherapie zum Einsatz (Stufen 2 und 3; Abbildung 6). Bei persistierenden, sehr schwer ausgeprägten Ekzemen, die nicht oder nur ungenügend auf die vorherigen Lokaltherapeutika angesprochen haben, bleibt schließlich nur die Verordnung systemischer Immunsuppressiva wie z.B. Ciclosporin A, Azathioprin, Methotrexat oder Glukokortikosteroide. Die Anwendung dieser Medikamente ist jedoch häufig aufgrund der teilweise stark ausgeprägten Nebenwirkungen zeitlich limitiert.[18] Eine gut verträgliche und wirksame Alternative für die Behandlung von Patienten mit schwerer und therapierefraktärer AD im Kindes- und Erwachsenenalter ist dringend notwendig. Im Folgenden werden neu zugelassene und vielversprechende Therapieansätze aus klinischen Prüfungen vorgestellt.
Die Anwendung der meisten Produkte ist derzeit auf Erwachsene mit schwerer, therapierefraktärer AD beschränkt.

Gezielte Immunmodulation durch Biologika

Juckreizbekämpfung

• **IL-31-Antagonismus: Nemolizumab.** Juckreiz ist das wichtigste Symptom bei Patienten mit AD, das zu einer deutlichen Beeinträchtigung der Lebensqualität führen kann und durch IL-31 induziert wird. IL-31 wird zusammen mit seinen Rezeptoren vermehrt in der Haut der AD gefunden.[7] Es gibt neue Therapieansätze, die gezielt den Juckreiz bei der AD durch Blockade des IL-31 hemmen sollen, um damit den Juckreiz-Kratz-Zirkel zu durchbrechen und in Folge zu einer Besserung des Ekzems zu führen. Nemolizumab (Chugai Pharmaceutical) ist ein neuer monoklonaler Antikörper, der an den IL-31-Rezeptor A bindet, der auf verschiedenen Zellen einschließlich sensibler Neuronen in der AD zu finden ist. Im März 2017 wurden die Resultate einer Phase-2-Studie bei 264 Patienten mit AD veröffentlicht: Die monatliche Gabe von Nemolizumab konnte nicht nur den Juckreiz, sondern auch die Schlafqualität und das Hautbild der Atopiker gegenüber Placebo signifikant verbessern. Insgesamt ist der Antikörper gut verträglich.[19]

Blockade spezifischer T-Zell-Antworten

• **Anti-IL-4R: Dupilumab.** Dieser neue monoklonale Antikörper blockiert die gemeinsame Rezeptoruntereinheit der Th2-Zytokine IL-4 und IL-13 und stellt die derzeit vielversprechendste zukünftige Therapieoption der AD dar. In zwei Phase-3-Zulassungsstudien erhielten 671 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD über vier Monate im wöchentlichen oder zweiwöchentlichen Abstand Dupilumab 300mg s.c. oder Placebo.[20] Nach vier Monaten erreichten im Schnitt 37 Prozent der Patienten eine signifikante klinische Besserung bis hin zur Erscheinungsfreiheit gegenüber neun Prozent in der Placebogruppe. Bei 52 Prozent der mit Dupilumab behandelten Studienteilnehmer wurde nach 16 Wochen eine 75%-ige Verbesserung des EASI-Wertes erzielt, während dies nur bis 15 Prozent der Placebo-Behandelten erreichten. Das Medikament scheint insgesamt sehr gut verträglich zu sein, eine sehr spezifische Nebenwirkung ist das Auftreten von Konjunktivitis. Mittlerweile ist das Produkt von der FDA in den USA zugelassen. Für Europa wird die Zustimmung der EMA im Herbst des Jahres 2017 erwartet.

Blockade proinflammatorischer Botenstoffe

• **Baricitinib.** Baricitinib ist ein Janus-assoziierter Kinase(JAK)-1- und -2-Inhibitor, der als „small molecule" oral verabreicht wird. JAK spielen eine wichtige Rolle in der Vermittlung unterschiedlicher inflammatorischer Signalwege bei einer Reihe entzündlicher Erkrankungen. Olumniant ist als Monotherapie seit Februar 2017 global zur Therapie der rheumatoiden Arthritis zugelassen und befindet sich derzeit recht vielversprechend in der zweiten Studienphase zur Therapie moderater bis schwerer atopischer Dermatitis. Die wichtigsten Nebenwirkungen sind Übelkeit, Infektionen der oberen Atemwege und eine Erhöhung der LDL-Cholesterin-Werte.[21]

• **Topisch: Crisaborol.** Der Phosphodiesterase-4(PDE4)-Inhibitor Crisaborol ist seit der Veröffentlichung zweier Phase-3-Zulassungsstudien Ende 2016 in den USA zur topischen Therapie der milden bis mittelschweren AD bei Erwachsenen und Kindern zugelassen. PDE4 beeinflusst die Zytokinproduktion verschiedener Leukozyten durch Abbau von cAMP (cyklisches Adenosin-Monophosphat). Crisaborol bindet über ein Bormolekül an Magnesium und Zink bei PDE4 und hemmt dadurch das Enzym. In den Studien wendeten insgesamt 1.522 Patienten (zwei bis 79 Jahre) Crisaborol oder Placebo zweimal täglich für 28 Tage auf den betroffenen Hautstellen an. Eine komplette oder nahezu komplette Abheilung erreichten im Schnitt 32 Prozent der Patienten mit Crisaborol gegenüber 21,7 Prozent mit wirkstofffreier Salbe.[22] Das Medikament hatte bis auf ein manchmal auftretendes leichtes Brennen an der Applikationsstelle keine Nebenwirkungen.[22]

OÄ Dr. Christine Bangert
Universitätsklinik für Dermatologie, Wien

Offenlegung: Durchführung von klinischen Studien für MSD Sharp & Dohme und Regeneron; Teilnahme an wissenschaftlichen Beratungsausschüsse von Novartis Pharma GmbH und MEDA

Lecture Board: OA Priv.-Doz. Dr. Robert W. Gruber, Univ.-Doz. Dr. Georg Klein, Priv.-Doz. Mag. Dr. Stefan Wöhrl

Ärztlicher Fortbildungsanbieter: Österreichische Akademie für Dermatologische Fortbildung (OEADF)

1 *Bieber T, N Engl J Med 2008; 358(14):1483–94.;* ***2*** *Diepgen TL et al., Acta Derm Venereol Suppl (Stockh) 1989; 144: p. 50–4;* ***3*** *Bieber T et al., J Allergy Clin Immunol 2017; 139(4S):S58–S64;* ***4*** *Eichenfield, LF et al., J Am Acad Dermatol 2014; 70(2):338–51;* ***5*** *Gough H et al., Pediatr Allergy Immunol 2015; 26(5):431–7;* ***6*** *Eyerich K und Novak N, Allergy 2013; 68(8):974–82;* ***7*** *Werfel T et al., J Allergy Clin Immunol 2016; 138(2):336–49;* ***8*** *Gittler JK et al., J Allergy Clin Immunol 2012; 130(6):1344–54;* ***9*** *Dybboe R et al., Br J Dermatol 2017, doi: 10.1111/bjd.15390 [Epub ahead of print];* ***10*** *Langan SM et al., Br J Dermatol 2009; 161(3):640–6.;* ***11*** *Werfel T et al., J Allergy Clin Immunol 2015; 136(1):96–103 e9;* ***12*** *Burks W, Pediatrics 2003; 111(6 Pt 3): 1617–24;* ***13*** *Du Toit G et al., N Engl J Med 2015; 372(9): 803–13;* ***14*** *Ong PY und Leung DY, Clin Rev Allergy Immunol 2016; 51(3):329–337;* ***15*** *Brunner PM et al., J Invest Dermatol 2017; 137(1):18–25;* ***16*** *Senra MS und Wollenberg A, Br J Dermatol 2014; 170(1):38–43;* ***17*** *Weisshaar E et al., Acta Derm Venereol 2008; 88(3):234–9;* ***18*** *Werfel T et al., J Dtsch Dermatol Ges 2016; 14(1):92–106;* ***19*** *Ruzicka T et al., N Engl J Med 2017; 376(9):826–835;* ***20*** *Simpson EL et al., N Engl J Med 2016; 375(24):2335–2348;* ***21*** *Markham A, Drugs 2017; 77(6):697–704;* ***22*** *Paller AS et al., J Am Acad Dermatol 2016; 75(3):494–503 e6*

Foto: Privat

10_15_dfp_Ekzem_CCderma0317_jh2_kjk.indd 15 20.09.2017 12:19:23