

Leitliniengerechte Therapie und Ausblick

Atopisches Ekzem

Anke Anyadiegwu, Köln

Zusammenfassung

Das atopische Ekzem ist die häufigste chronische Erkrankung im Kindesalter. Die deutsche S2k-Leitlinie bewertet die zum Zeitpunkt der Erstellung verfügbaren Therapieoptionen. Die Anwendung von Biologika zur Behandlung des atopischen Ekzems wird erforscht, zuletzt wurde über Erfolge mit dem Wirkstoff Dupilumab berichtet.

Schlüsselwörter: atopisches Ekzem, atopische Dermatitis, Neurodermitis, Leitlinie, Dupilumab

Abstract

Atopic eczema is the most common chronic ailment in childhood. The German S2k guideline assesses the therapeutic options which were available by the time it was written. Research on the use of biologics in the treatment of atopic eczema is in progress. Recently, successes with the agent dupilumab were reported.

Key words: atopic eczema, atopic dermatitis, guideline, dupilumab

Allgemeines¹

Für das atopische Ekzem ist im allgemeinen Sprachgebrauch nach wie vor die Bezeichnung „Neurodermitis“ verbreitet. Das atopische Ekzem ist die häufigste chronische bzw. chronisch-rezidivierende Erkrankung bei Kindern: 23 Prozent der Säuglinge und Kleinkinder und 8 Prozent der Schulkinder nehmen deswegen Gesundheitsleistungen in Anspruch (Erwachsene: 2 bis 4 %). Morphologie und Lokalisation sind altersabhängig unterschiedlich ausgeprägt, charakteristisches Merkmal ist der starke Juckreiz. Ursächlich sind sowohl die genetische Disposition als auch verschiedene auslösende Faktoren, die eine Störung der Hautbarriere verursachen. Rezidive sind häufig, die Schübe können unterschiedlich schwer sein und unterschiedlich lange dauern. Bei rund

einem Drittel der Betroffenen treten auch im Erwachsenenalter Ekzeme auf. Eine Spontanheilung ist möglich. Häufige Komplikationen sind Infektionen durch Bakterien, Viren und Pilze.

Diagnostik¹

Neben der atopischen Eigen-, Familien- und Berufsanamnese sollten mögliche psychosomatische, ernährungs- und umgebungsbedingte Auslöser ermittelt werden. Die aktuelle S2k-Leitlinie (zuletzt überarbeitet 2015) betont, dass das gesamte Hautorgan untersucht werden sollte. Darüber hinaus sollten im Rahmen der Diagnostik die typischen Begleiterkrankungen aus dem atopischen Formenkreis – Asthma bronchiale, allergische Rhinokonjunktivitis – sowie Nahrungs-

mittelallergien und Allergien vom Soforttyp beachtet werden.

Differenzialdiagnosen sind Ekzeme anderer Ursache wie seborrhoisches, irritativ-toxisches, kontaktallergisches und mikrobiell bedingtes Ekzem, zum Beispiel Tinea, außerdem Skabies, Psoriasis und – bei Erwachsenen – ein kutanes T-Zell-Lymphom.

Objektive Scores wie der EASI* und der SCORAD** können zwar im klinischen Alltag zur Beurteilung des individuellen Verlaufs erwogen werden, empfohlen werden sie aber vor allem für klinische Studien.

Laborparameter wie TARC*** und ECP**** sieht die Leitlinie allenfalls in klinischen Studien vor, nicht aber im klinischen Alltag.

Histologisch kann man im Einzelfall andere Ekzemerkrankungen nicht sicher von einem atopischen Ekzem abgrenzen.

Mittels Pricktest und/oder Bestimmen von spezifischen IgE-Antikörpern lassen sich bei Patienten mit atopischer Dermatitis oft Sensibilisierungen gegenüber Umweltallergenen nachweisen. Doch ob diese klinisch relevant sind, muss individuell durch Karenz und/oder Provokationstestungen herausgefunden werden.

Therapie¹

Die Therapie richtet sich nach der klinischen Ausprägung und dem Schweregrad. Sie kann entsprechend ambulant, teil- oder vollstationär erfolgen. Rehabilitationsmaßnahmen (gemeinsam mit den Eltern) können erwo-

*EASI: eczema area and severity index

**SCORAD: severity scoring of atopic dermatitis, scoring of atopic dermatitis

***TARC: thymus and activation regulated chemokine

****ECP: eosinophiles kationisches Protein

Stufe 1	trockene Haut	topische Basistherapie, Vermeiden oder Reduzieren von Triggerfaktoren
Stufe 2	leichte Ekzeme	Maßnahmen der vorherigen Stufe + niedriger potente topische Glukokortikosteroide und/oder topische Calcineurininhibitoren** * ***
Stufe 3	moderate Ekzeme	Maßnahmen der vorherigen Stufe + höher potente topische Glukokortikosteroide und/oder topische Calcineurininhibitoren** * ***
Stufe 4	persistierende, schwer ausgeprägte Ekzeme	Maßnahmen der vorherigen Stufe + systemische immunmodulierende Therapie, z. B. Ciclosporin A *
<p>*ggf. UV-Therapie. Cave: Altersbeschränkung, keine Kombination mit topischen Calcineurininhibitoren und Ciclosporin A. **First-Line: i. d. R. topische Glukokortikosteroide. Bei Unverträglichkeit, Nichtwirksamkeit und an besonderen Lokalisationen (Gesicht, intertriginöse Areale, Genitalbereich, Capillitium bei Säuglingen): topische Calcineurininhibitoren. ***Die zusätzliche Anwendung von antipruriginösen und antiseptischen Wirkstoffen kann erwogen werden.</p>		

Tab. 1: Stufentherapie bei atopischem Ekzem¹.

gen werden. Die Leitlinie befürwortet Schulungen nach dem Programm der Arbeitsgemeinschaft Neurodermitisschulung (AGNES) e.V. und rät, Patienten auf Selbsthilfegruppen hinzuweisen.

Es gibt ein Stufentherapie-Schema mit vier Stufen, die sich an der klinischen Ausprägung orientieren (Tab. 1).

Basistherapie

Die Leitlinie betont die Bedeutung der Basistherapie zur Stärkung der gestörten Hautbarriere. Auch bei fehlenden Entzündungszeichen soll sie angewendet werden: bei trockener Haut fette Salbengrundlagen, bei weniger trockener Haut Öl-in-Wasser-Emulsionen. Als Zusätze empfiehlt die Leitlinie Harnstoff (außer bei Säuglingen) und Glycerin. Bei Kleinkindern und aufentzündeter Haut sollte die Verträglichkeit geprüft werden. Die Basistherapeutika, zu denen auch Reini-

gungsprodukte gehören, sollten keine häufigen Kontaktallergene enthalten.

Da nicht-verschreibungspflichtige Medikamente von den Krankenkassen für Kinder über zwölf Jahren nicht erstattet werden, bedeutet die Basistherapie für die Patienten oft eine erhebliche finanzielle Belastung. Die Autoren der Leitlinie empfehlen daher, dass die Krankenkassen die Kosten der Basistherapie erstatten sollten, da es sich mitnichten lediglich um Pflegeprodukte handle. Auch die Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e.V. schließt sich dieser Forderung an²: „Ursache der Erkrankung ist sehr häufig eine Barriestörung. Durch diese ist die Abwehrfunktion der Haut gegenüber Allergenen und Umwelteinflüssen verschlechtert. Dieses Problem lässt sich therapeutisch durch eine nebenwirkungsfreie Basistherapie mit wirkstoff- und konservierungsstofffreien Cremes/Salben deutlich

verbessern. Aufgrund der hohen Kosten wird diese aber in Deutschland nur mangelhaft umgesetzt. Unverständlicherweise werden die Kosten für die oft teurere und mit Nebenwirkungen behaftete Therapie mit Medikamenten problemlos von den Kassen übernommen, während sich die Kostenträger bezüglich der Basistherapie auf den falschen Standpunkt zurückziehen, es handle sich hier um eine reine Hautpflege. In einer kürzlich online gestellten Leitlinie zur Neurodermitistherapie [1], an der die mit der Neurodermitis beschäftigten Fachgesellschaften mitgearbeitet haben, werden alle wesentlichen Behandlungsmöglichkeiten bewertet. Die für den Patienten kostenintensive Basispflege entspricht auch nach dieser Einschätzung eindeutig einer kausalen Basistherapie. Daher ist zu fordern, dass eine gesetzliche Regelung zur Kostenübernahme durch die Krankenkassen geschaffen wird. Bisher werden die Kosten für die wichtige Basistherapie zur Wiederherstellung der Hautbarriere Jugendlichen ab zwölf Jahren und Erwachsenen nicht von den Krankenkassen erstattet.“

Topische Glukokortikosteroide

Topische Glukokortikosteroide werden zur anti-entzündlichen Therapie einmal täglich, in Ausnahmefällen zweimal täglich bis zur Abheilung der Läsionen empfohlen, aber nicht dauerhaft. Die Wirkstärke sollte nach Schweregrad, Lokalisation und Patientenalter gewählt werden. Bei unzureichender Wirkung kann die Wirkstärke gesteigert werden.

In den „Problemarealen“ Gesicht und Hals, in den intertriginösen Arealen und am Skrotum – sowie bei Säuglingen und Kleinkindern (aufgrund der erhöhten Resorption) am behaarten Kopf und im okklusiven Windelbereich – sollten topische Glukokortiko-



Foto: Shyllines/ Shutterstock

Abb. 1: Artopisches Ekzem im Babyalter.

sterioide nur wenige Tage lang angewendet werden.

Bei ausbleibender Wirkung sollte geklärt werden, ob der Patient weiterhin Triggerfaktoren des atopischen Ekzems ausgesetzt ist, ob er das Mittel nicht verträgt – oder ob er es gar nicht oder nicht ausreichend angewendet hat, Stichwort: „Kortisonangst“.

Eine proaktive, zunächst meist dreimonatige intermittierende Nachbehandlung in den zuvor betroffenen Bereichen kann ein- bis zweimal pro Woche angewendet werden.

Topische Calcineurinantagonisten

Pimecrolimus kann ab dem dritten Lebensjahr, 0,1%iges Tacrolimus ab dem 17. Lebensjahr gegeben werden. Kommt es zu einer viralen Infektion im Behandlungsareal, sollte die Therapie pausiert werden. Bei kleineren Kindern mit schwerem, chronischem Befall im Gesicht kann in Einzelfällen eine Off-Label-Anwendung erwogen werden. In den oben genannten „Problemarealen“ für topische Glukokortikosteroide sind Calcineurinantagonisten die Therapie der ersten Wahl. Ansonsten werden sie empfohlen, wo die topischen Glukokortikosteroide nicht oder nicht übermäßig lange eingesetzt werden können.

Eine proaktive, zunächst meist dreimonatige intermittierende Nachbehandlung in den zuvor betroffenen Bereichen kann zweimal pro Woche angewendet werden.

Antimikrobielle Therapie

Wegen der Gefahr der Resistenzbildung sollten Antibiotika nur so kurz wie möglich eingesetzt werden – zusätzlich topisch bei Superinfektion oder wenn topische Glukokortikosteroide und Calcineurinantagonisten nicht anschlagen. Sind bei starker bakterieller Superinfektion systemische Antibiotika erforderlich, empfiehlt die Leitlinie Cephalexin oder ein anderes Cephalosporin der ersten Generation.

Auch das Tragen von Wäsche mit antimikrobieller Wirkung, die zum Beispiel mit Silbernitrat beschichtet ist, ist bei chronischem Verlauf denkbar: Bei Patienten mit atopischem Ekzem ist die Haut meist stark mit *Staphylococcus aureus* kolonisiert, der die Entzündung vermutlich verschlimmert.

Bei Sensibilisierungen gegen *Malassezia*-Spezies kann eine antimykotische Behandlung in Betracht gezogen werden.

Weitere topische Therapien

Polidocanol und **Gerbstoffe** können zur unterstützenden antipruriginösen Behandlung verwendet werden. Zink in Basistherapeutika kann empfohlen, **Schieferöle** können erwogen werden. Präparate mit **Steinkohleteer** verlieren an Bedeutung.

Systemische Immunsuppression

Orale Glukokortikosteroide sind erfahrungsgemäß wirksam zur Unterbrechung des akuten Ekzemschubes bei Erwachsenen, sollten aber nur kurzzeitig gegeben werden.

Die Leitlinie empfiehlt **Ciclosporin A** in schweren Fällen bei Erwachsenen, zunächst

für vier bis sechs Monate. Bei Kindern und Jugendlichen ist es eine mögliche Off-Label-Behandlung in therapieresistenten schweren Fällen. Nach einer Induktionstherapie (2,5 bis max. 5 mg/kg KG täglich) bis zur weitgehenden Besserung kann die Dosis schrittweise (0,5 bis 1 mg/ kg KG täglich) bis zu einer individuellen Erhaltungsdosis alle zwei Wochen reduziert werden.

Wenn Ciclosporin kontraindiziert oder unwirksam ist, können **Azathioprin**, **Myco-phenolatmofetil** und **Methotrexat** als Off-Label-Optionen erwogen werden.

Fototherapie

In akuten Krankheitsphasen können UV-A-1-, UV-B-Schmalband-, UV-B-Breitband- und Balneo-Fototherapie bei erwachsenen Patienten empfohlen und bei über 12-Jährigen erwogen werden. Die Fototherapie darf nicht angewendet werden, wenn der Patient topische Calcineurininhibitoren, Ciclosporin A oder Azathioprin erhält.

Nicht empfohlen

Wegen fehlendem Nutzen werden H1- und H2-Antihistaminika sowie Cromoglycinsäure, Nedocromil und Ketotifen bei atopischem Ekzem nicht empfohlen. Wegen mangelnder Evidenz empfiehlt die Leitlinie Laktobazillen nicht.

Biologika bei atopischem Ekzem

Als die Leitlinie 2015 zuletzt überarbeitet wurde, war noch keine Bewertung der Biologika möglich³. Anfang 2016 gab Bangert³ eine Übersicht über den aktuellen Stand zu Biologika bei atopischem Ekzem. Erforscht werden mehrere Substanzen, mit unterschiedlichen Ergebnissen:

Wenig erfolgversprechend sind demnach **Rituximab** (Anti-CD20) – hier konnten wei-

tere Studien einen zunächst beobachteten Erfolg nicht bestätigen, **Omalizumab** (Anti-IgE) – es war nicht besser als das Placebo, und **Tocilizumab** (Anti-IL-6R) – darunter besserten sich zwar die Hautläsionen, doch zwei von drei Patienten erlitten schwere bakterielle Infektionen³. Die TNF-alpha-Antagonisten **Infliximab**, **Etanercept** und **Adalimumab** führten zunächst zu einer Besserung, die in der Erhaltungstherapie jedoch nicht aufrecht erhalten werden konnte³. Man vermutet, dass TNF-alpha bei der entzünd-

den erhöht ist und die Ausschüttung von TH2-Zytokinen bewirkt³.

Ebenfalls erforscht werden **IL-31-Antagonisten** und **Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonisten**, die Signalwege zur Entstehung des Juckreizes unterbrechen sollen³.

In Fallberichten zeigte **Ustekinumab** (Anti-IL-12/23) bei schwerem atopischem Ekzem Erfolge. Es wird in einer placebokontrollierten Phase-2-Studie auf Wirksamkeit und Verträglichkeit bei atopischem Ekzem getestet³.



Abb. 2: Atopisches Ekzem bei einem Erwachsenen.

lichen Antwort des atopischen Ekzems nur eine untergeordnete Rolle spielt³.

In Studien untersucht werden derzeit **Fezakinumab** (Anti-IL-22) und Medikamente, die den **TSLP-Signalweg** unterbrechen, da TSLP in der Haut von Patienten mit atopischem Ekzem im Vergleich zu Gesun-

Intravenöse Immunglobuline zeigten in Studien unterschiedliche Ergebnisse, sodass weiterer Forschungsbedarf besteht³. Laut Bangert³ kommen sie bei Kindern mit schwerem, therapierefraktärem atopischem Ekzem als letzte Therapiemodalität in Betracht.



Foto: FreeBridPhotos/Shutterstock

Abb. 3: Atopisches Ekzem an Stamm und Armen.

Dupilumab (Anti-IL-4R/13) wird derzeit als vielversprechendste mögliche neue Therapieoption gesehen. Dupilumab ist ein Anti-IL-4-Rezeptor-alpha-Antikörper, der die Signalwege der TH2-assoziierten Zytokine IL 4 und IL 13 hemmt⁴. Bereits in den 2014 veröffentlichten Ergebnissen einer Phase-1-Studie an Patienten mit mittelschwerem bis schwerem atopischem Ekzem, die für drei Monate im wöchentlichen Abstand Dupilumab 300 mg subkutan oder Placebo erhielten, besserte sich bei 85 Prozent der Patienten das Ekzem innerhalb von zwölf Wochen um 50 Prozent, in der Placebogruppe nur bei 35 Prozent³. Außerdem reduzierte Dupilumab den Juckreiz wesentlich, sodass weniger topische Glukokortikosteroide benötigt wurden³. Anfang 2016 wurde Dupilumab ange-

sichts der Ergebnisse einer Phase-2b-Studie als Meilenstein bezeichnet⁴. Der EASI-Score besserte sich darin in allen Verumarmen signifikant im Vergleich zu Placebo⁴. Im Oktober 2016 schließlich erschienen die Ergebnisse von zwei placebokontrollierten Phase-3-Studien⁵: In SOLO 1 (671 Patienten) und SOLO 2 (708 Patienten) mit identischem Design wurden Erwachsene mit moderatem bis schwerem atopischem Ekzem eingeschlossen, deren Erkrankung mit topischer Therapie nur ungenügend kontrolliert werden konnte. Die Patienten wurden in drei Gruppen randomisiert: Eine Gruppe erhielt für 16 Wochen wöchentlich 300 mg Dupilumab subkutan, eine Gruppe erhielt wöchentlich ein Placebo. Die dritte Gruppe erhielt wöchentlich abwechselnd 300 mg

Dupilumab subkutan und Placebo. Primärer Endpunkt war der Anteil von Patienten, die in Woche 16 beim Investigator's Global Assessment sowohl einen Score von 0 oder 1 (klar oder fast klar) zeigten, als auch eine Abnahme von zwei oder mehr Punkten ausgehend von der Basislinie. In SOLO 1 wurde der primäre Endpunkt von 85 Patienten (38 %) erreicht, die Dupilumab in jeder zweiten Woche erhalten hatten, und von 83 Patienten (37 %), die Dupilumab wöchentlich erhalten hatten, verglichen mit 23 Patienten (10 %), die das Placebo erhalten hatten ($p < 0,001$ für beide Vergleiche mit Placebo). Ähnlich in SOLO 2: Den primären Endpunkt erreichten 84 Patienten (36 %), die Dupilumab in jeder zweiten Woche erhalten hatten, und 87 Patienten (36 %), die Dupilumab wöchentlich erhalten hatten, verglichen mit 20 Patienten (8 %), die das Placebo erhalten hatten ($p < 0,001$ für beide Vergleiche). Außerdem wurde in beiden Studien bei signifikant mehr Verum- als bei Placebo-Patienten ($p < 0,001$ für alle Vergleiche) von einer Verbesserung des EASI von mindestens 75 Prozent berichtet, ausgehend von der Basislinie bis Woche 16. Dupilumab war außerdem assoziiert mit einer Reduktion des Juckreizes.

Atopische Dermatitis und Beruf¹

Berufliche Auslösefaktoren sollten identifiziert und reduziert werden, außerdem sollten bereits präventiv Hautschutzmaßnahmen durchgeführt werden. Auch ein Hautarztbericht wird gegebenenfalls empfohlen. Jugendliche sollten im Rahmen der Berufsberatung über mögliche Schwierigkeiten durch das atopische Ekzem informiert werden. Hatten sie bereits ein Handekzem, sollten sie keine Feuchtberufe ergreifen.

Impfungen¹

Die Leitlinie empfiehlt, Patienten mit atopischem Ekzem nach den Empfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) zu impfen. Bei akuter Exazerbation sollte die Impfung bis zur Stabilisierung des Befundes verschoben werden. Zwei Wochen vor und vier bis sechs Wochen nach einer Lebendimpfung muss eine Ciclosporin-A-Therapie pausiert werden.

Spezifische Immuntherapie¹

Ein atopisches Ekzem ist kein Hinderungsgrund für eine subkutane spezifische Immuntherapie. Sie wird empfohlen, wenn gleichzeitig eine Rhinitis allergica, ein Asthma bronchiale oder eine Insektengiftallergie vorliegt sowie bei Aero-gen-getriggertem Ekzem mit entsprechendem Nachweis einer Sensibilisierung.

„Neurodermitis-Diät“¹

Die Leitlinie stellt klar, dass es keine pauschale „Neurodermitis-Diät“ gibt. Zwar sind häufig Sensibilisierungen gegen Nahrungsmittel nachweisbar, aber nur eine Minderheit der Patienten hat eine klinisch aktuelle Allergie gegen Nahrungsmittelbestandteile. Eine gezielte Eliminationsdiät ist gerechtfertigt, wenn die Anamnese für eine Soforttypreaktion oder ein oraler Provokationstest positiv ist. Der Arzt sollte Spätreaktionen auf Nahrungsmittel mit einem objektiven Score überprüfen und sich nicht allein auf die Angaben von Patienten oder Angehörigen verlassen. Nach ein bis zwei Jahren sollte geprüft werden, ob eine Nahrungsmittelallergie gegen Kuhmilch, Hühnerei und Weizenmehl persistiert.

Seitenblick: Arzneipflanze Saathafer⁶

Der Studienkreis „Entwicklungsgeschichte der Arzneipflanzenkunde“ an der Universität Würzburg hat den Saathafer (*Avena sativa*) zur Arzneipflanze des Jahres 2017 gekürt. Das Haferstroh wird für Bäder verwendet, die bei Hautverletzungen und Juckreiz helfen sollen. Das Kraut ist reich an entzündungshemmenden Flavonoiden und immunmodulierenden Saponinen und besitzt einen hohen Anteil an Mineralien wie Kalium, Kalzium oder Magnesium. Extrakte des Haferkrauts werden bei atopischem Ekzem eingesetzt.

Fazit

Zwar hat sich die Anwenderfreundlichkeit der Therapieoptionen bei atopischem Ekzem gegenüber den früheren Zeiten der unangenehm riechenden und schmierenden Teerpräparate verbessert. Dennoch sind weitere Verbesserungen begrüßenswert. Vielversprechend scheint derzeit das Biologikum Dupilumab zu sein – man darf gespannt sein, welchen Stellenwert es künftig einnehmen wird.

Literatur

1. Heratizadeh A et al. S2k-Leitlinie Neurodermitis, Kurzversion, zuletzt überarbeitet 3/2015, gültig bis 5/2018, über www.leitlinien.net, abgerufen am 25.10.2016.
2. Kümme U. Allergologen fordern Kostenerstattung für leitlinienkonforme Neurodermitis-Basistherapie. Pressemitteilung der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e.V. vom 10.5.2016, abgerufen am 25.10.2016.
3. Bangert C. Neue Wirkstoffe in der Pipeline zur Behandlung der atopischen Dermatitis. *Ästhetische Dermatologie* 2016;5(2):17-22.

4. Siegmund-Schultze N. Atopische Dermatitis: Antikörper Dupilumab reduziert klinische Zeichen rasch. *Deutsches Ärzteblatt* 2016;113(7) vom 19.2.2016: A287.

5. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E et al. for the SOLO 1 and SOLO 2 Investigators. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *NEJM*, veröffentlicht am 1.10.2016 auf NEJM.org, DOI: 10.1056/NEJMoa1610020.

6. Emmerich R. Der Saathafer ist Arzneipflanze des Jahres 2017. Pressemitteilung der Julius-Maximilians-Universität Würzburg vom 27.10.2016, abgerufen am 3.11.2016.

Korrespondenzadresse

Anke Anyadiegwu
Wissenschaftsredakteurin, Ärztin
Viavital Verlag GmbH
Belfortstraße 9, 50668 Köln
E-Mail: anyadiegwu@viavital-verlag.net

