

# Topische antiinflammatorische Therapie des Atopischen Ekzems – Schwerpunkt Kinder und Jugendliche

Prof. Dr. med. Dietrich Abeck  
VNR: 2760512018151150018

Erstellungsdatum: 31.12.2017

Gültigkeitsdauer: 06.02.2018-05.02.2019

**3 CME-PUNKTE**

Anerkannt durch die  
Ärztekammer Nordrhein



## 1 Einleitung

Das Atopische Ekzem (Atopische Dermatitis, Neurodermitis) gehört zu den häufigsten chronisch-entzündlichen Hauterkrankungen und tritt vor allem im Kindesalter auf. Es handelt sich um eine multifaktoriell bedingte Erkrankung, bei deren Entstehung verschiedene Komponenten des Immunsystems, Schädigungen der epidermalen Hautbarriere sowie genetische Einflüsse und Umweltfaktoren eine Rolle spielen. Klinisches Hauptmerkmal sind eine sehr trockene Haut, Ekzeme sowie der häufig starke Juckreiz, der die Lebensqualität Betroffener und ihrer Familien nachhaltig einschränken kann.

Mithilfe dieser Fortbildung können Teilnehmer ihr Wissen zum Krankheitsbild des Atopischen Ekzems sowie zu dessen Therapie festigen und vertiefen. Ein besonderes Augenmerk gilt den therapeutischen Möglichkeiten bei erkrankten Kindern und Jugendlichen.

## 2 Definition des Atopischen Ekzems (AE)

Das AE ist eine chronische bzw. chronisch-rezidivierende, nicht kontagiöse Hauterkrankung, die hauptsächlich bei Kindern auftritt, aber auch eine nicht geringe Anzahl Erwachsener betrifft.<sup>1-3</sup> Andere gebräuchliche Bezeichnungen für das AE sind Atopische Dermatitis und Neurodermitis. Es handelt sich um eine immunvermittelte, entzündliche Erkrankung unterschiedlicher Ausprägung mit altersabhängiger Verteilung der betroffenen Hautareale, bei der starker Juckreiz das Hauptsymptom darstellt.<sup>2</sup> Häufig findet man bei Betroffenen erhöhte Immunglobulin-E(IgE)-Werte im Blutserum, die auf Sensibilisierungen gegenüber bestimmten Allergenen und damit auf eine Beteiligung des Immunsystems hinweisen.<sup>1-3</sup> Häufige Komplikationen des AE sind bakterielle Sekundärinfektionen und virale Infektionen.<sup>1,2</sup> Die Erkrankung und die damit verbundenen Symptome, insbesondere der Juckreiz, führen nicht selten zu erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität, der Schul- oder Arbeitsleistungen sowie zu Problemen im sozialen Umfeld und zu Depressionen.<sup>2</sup>

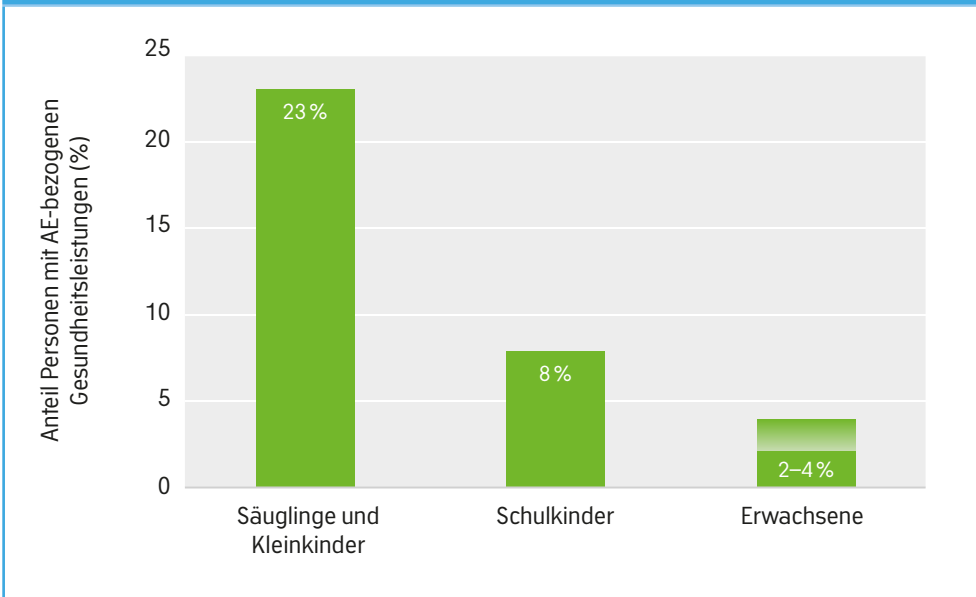
### Begriffsdefinition Atopische Dermatitis (= Atopisches Ekzem)<sup>4</sup>

- Atopie: Familiär gehäufte Disposition zur Überempfindlichkeit von Haut und Schleimhaut; es besteht eine erhöhte Bereitschaft, auf natürliche oder künstliche Umweltfaktoren (z. B. Pollen, Hausstaubmilben, Nahrungsmittelallergene) mit gesteigerter IgE-Bildung zu reagieren
- Derma: griechisch für Haut
- Wortendung „itis“: Entzündung

## 3 Epidemiologie

Weltweit entwickelt ca. ein Fünftel aller Menschen irgendwann im Leben einmal ein AE. Die Prävalenz der Erkrankung variiert jedoch stark zwischen verschiedenen Ländern und Regionen.<sup>4</sup> In den Jahren von 1950 bis 2000 ist vor allem in den Industrieländern eine erhebliche Zunahme der Prävalenz beobachtet worden.<sup>4</sup> In Nordeuropa liegt die kumulative Inzidenz des AE je nach Alter und Region bei 11–21%.<sup>1</sup> Daten aus Dänemark belegen eine kumulative Inzidenz von 11,5% im 1. Lebensjahr, Daten aus Schweden von 21% bis zum Einschulungsalter.<sup>2</sup> In Deutschland liegt die Punktprävalenz bei 10–15%.<sup>1</sup> Epidemiologischen Studien zufolge sind in Deutschland ca. 23% der Säuglinge und Kleinkinder, 8% der Schulkinder und 2–4% der Erwachsenen betroffen bzw. nehmen Gesundheitsleistungen aufgrund eines AE in Anspruch (Abb. 1).<sup>1,2</sup> Damit gehört das AE zu den häufigsten chronisch-entzündlichen Hauterkrankungen<sup>5</sup> und ist bei Kindern die häufigste chronische Erkrankung überhaupt.<sup>1,2</sup>

Abb. 1: Anteil der Personen verschiedener Altersgruppen, der AE-bezogene Gesundheitsleistungen in Anspruch nimmt (Abb. basierend auf Daten aus 2, Berechnungen beruhen auf Daten von 694.035 Versicherten der AOK Sachsen/RB Dresden)



## 4 Erscheinungsbild und Verlauf der Erkrankung

Ein erstes Auftreten des AE erfolgt häufig schon während der ersten Lebensmonate.<sup>3</sup> Bei etwa der Hälfte der Patienten ist der Krankheitsbeginn in den ersten 6 Monaten zu verzeichnen, bei ca. 60 % im ersten Lebensjahr und bei 70–85 % vor dem fünften Lebensjahr.<sup>2</sup> Andere Publikationen beziffern den Anteil der Patienten mit Krankheitsbeginn bis zum fünften Lebensjahr mit 90 %<sup>3</sup> bzw. 95 %<sup>4</sup>. Das AE ist also eine Erkrankung, die insbesondere Säuglinge und (Klein)Kinder betrifft, jedoch ebenfalls nicht selten bis ins Erwachsenenalter fortbesteht.<sup>2–4</sup> Darüber hinaus gibt es auch erwachsene Patienten, bei denen die Erkrankung erstmals auftritt.<sup>3,4</sup>

Das AE gilt als eine multifaktorielle Erkrankung mit klinisch heterogenem Erscheinungsbild,<sup>5</sup> das je nach Stadium (akut oder chronisch) und Schweregrad der Erkrankung sowie in Abhängigkeit vom Lebensalter unterschiedlich ausgeprägt sein kann.<sup>1</sup> Bei Säuglingen und Kleinkindern treten Ekzeme zumeist im Gesicht, am Rumpf und/oder streckseitig an den Gliedmaßen auf, später auch als Beugeneckzeme.<sup>2,6–8</sup> Beugeneckzeme sind ebenfalls ein charakteristisches Merkmal des AE bei Erwachsenen.<sup>6–8</sup> Häufig sind auch die Handgelenke/Hände sowie oberer Rumpf, Schultern und die Kopfhaut betroffen.<sup>2,7</sup> Dies sind typische Verteilungsmuster, grundsätzlich kann jedoch jeder Bereich des Körpers betroffen sein.<sup>8</sup>

### Beispiele zum Erscheinungsbild des Atopischen Ekzems



Symmetrisches Beugeneckzem im Bereich beider Armbeugen, gering infiltrierte, unscharf begrenzte, schuppige Erytheme mit Kratzexkoriationen und geringer Vergrößerung des Hautreliefs (Lichenifikation)



Flächig schuppende, gering infiltrierte Erytheme am Stamm eines Säuglings



Nummuläre Ekzeme mit Kratzexkoriationen an den Handrücken mit Übergang auf die Unterarme

## 4.1 Erscheinungsbild

Zum klinischen Erscheinungsbild gehören Erytheme, Ödeme, Hauttrockenheit, Exkoriationen sowie Nässen und/oder Verkrustung von Läsionen bis hin zur Lichenifikation.<sup>3,7</sup> Starker und zum Teil sehr starker Juckreiz ist das Leitsymptom des AE und der Hauptauslöser der immensen psychosozialen Belastung von Patienten und deren Angehörigen mit erheblichen Einbußen im Bereich der Lebensqualität.<sup>3,6–8</sup> Häufige Folgen der Symptome und sichtbaren Hautläsionen sind sowohl physische (z. B. Schlafstörungen, Fatigue, Juckreiz, Schmerzen) als auch psychische und emotionale Belastungen, die sich u. a. in einem verminderten Selbstbewusstsein, Verhaltensstörungen, Angstzuständen und Schwierigkeiten in der Schule manifestieren können.<sup>2,8</sup>

### AE im Kindesalter – Beeinflussung des Familienlebens?

Das AE hat nicht nur Auswirkungen auf die individuelle Lebensqualität Betroffener, sondern auch – und dies insbesondere bei erkrankten Kindern – auf die Abläufe des Familienlebens und führt so zu Einschränkungen der Lebensqualität der gesamten Familie. In einer Studie<sup>9</sup> wurden Eltern von Kindern mit AE mittels Fragebogen zum Einfluss der Erkrankung auf das Familienleben befragt. 73,3 % der Eltern von 447 erkrankten Kindern gaben an, dass ihre Lebensqualität bzw. die der Familie durch die Erkrankung des Kindes mäßig oder stark beeinträchtigt sei. Als wichtigste Störfaktoren wurden Schlafmangel, die monatlichen Kosten und der zusätzliche Aufwand für die Essenszubereitung genannt. Der Grad der Beeinträchtigung der Lebensqualität korrelierte signifikant mit dem Schweregrad der Erkrankung des Kindes.

Zur Beurteilung des aktuellen Schweregrads eines AE sind zahlreiche unterschiedliche Skalen entwickelt worden.<sup>3</sup> Zu den am häufigsten angewendeten zählen der Severity Scoring of Atopic Dermatitis (SCORAD) und der Eczema Area and Severity Index (EASI).<sup>3</sup> Obwohl beide Indizes nicht primär zum Einsatz in der klinischen Praxis konzipiert wurden und hauptsächlich im Rahmen klinischer Studien Anwendung finden,<sup>3</sup> ist zumindest der SCORAD auch für den praktischen Arzt ein geeignetes Mittel zur Erfassung der Schwere der Erkrankung. Wichtig ist hierbei, dass der SCORAD sowohl objektiv erfassbare Anzeichen der Erkrankung als auch subjektive Symptome wie Juckreiz und Schlaflosigkeit bei der Beurteilung berücksichtigt.<sup>10</sup> Milde Formen des AE korrespondieren mit SCORAD-Werten bis 25, moderate mit Werten von 26 bis 50 und schwere Verläufe mit Werten von über 50.<sup>10</sup>

## 4.2 Verlauf

Der Verlauf der Erkrankung ist geprägt vom Wechsel akuter Schübe und Phasen weitgehender Beschwerdefreiheit.<sup>1,2,8</sup> Die Krankheitsschübe treten in unterschiedlicher Dauer und Schwere auf. Häufig beginnen sie zunächst mit Juckreiz ohne sichtbare Veränderungen der Haut und entwickeln sich später zu entzündlichen, schuppigen Hautrötungen (ekzematöse Läsionen) mit oft starkem Juckreiz.<sup>1,2,7,8,10</sup> Auch geringgradig ausgeprägte Schübe können mit erheblichen Beeinträchtigungen und insbesondere psychischen Belastungen einhergehen.<sup>1,2</sup> Betroffene leben häufig in Sorge vor dem nächsten Krankheitsschub, ohne zu wissen wann er auftritt oder von welcher Ausprägung und Dauer er sein wird. Diese Ungewissheit stellt neben den physischen Auswirkungen des AE eine zusätzlich belastende Komponente der Erkrankung dar.

Auch zwischen den akuten Phasen der Erkrankung, also wenn keine sichtbaren Läsionen vorhanden sind, finden in der Haut Prozesse statt, die sie von gesunder Haut unterscheiden.<sup>6</sup> So werden z. B. vermehrt entzündungsvermittelnde Botenstoffe produziert.<sup>6</sup> Der Einfluss der Erkrankung ist also auch in symptomfreien Phasen vorhanden und führt zu einer steten Belastung der Haut. Womöglich spielt diese ständige Belastung auch eine Rolle bei der Chronifizierung des AE. Eingeleitet wird die chronische Phase durch immunologische Veränderungen, deren Einzelheiten bislang nicht vollständig geklärt sind.<sup>5</sup> Im Zusammenspiel mit den wiederkehrenden Beschädigungen der Hautbarriere durch vermehrtes Kratzen als Reaktion auf den Juckreiz kann dies zu weiteren entzündlichen Prozessen führen. Im Verlauf der Chronifizierung verändert sich die Beschaffenheit der Hautläsionen. Die anhaltende Entzündung der Haut führt mit der Zeit zu Umbauprozessen in der Gewebestruktur, die zu einer sichtbaren Dickenzunahme und Vergrößerung der Hautstruktur, der so genannten Lichenifikation, führen.<sup>6,8</sup> Wie häufig oder regelmäßig akute Schübe auftreten, lässt sich nicht vorhersagen. Die Erkrankung kann, aber muss nicht häufig rezidivieren und eine Spontanheilung ist jederzeit möglich.<sup>1,2</sup> Allerdings leiden mindestens 30 % aller Kinder mit AE auch als Erwachsene zumindest hin und wieder unter Ekzemen.<sup>1,2</sup>

## 4.3 Begleiterscheinungen und Komplikationen

Personen mit AE sind häufig anfällig für weitere atopische Erkrankungen. So treten z. B. Asthma, allergische Rhinitis und Rhinokonjunktivitis sowie Nahrungsmittelallergien vermehrt auf – Erkrankungen, die wie AE häufig mit erhöhten Werten des Immunglobulin E und einer peripheren Eosinophilie, also einer Vermehrung der eosinophilen Granulozyten im peripheren Blut, assoziiert sind.<sup>3,6</sup>

Darüber hinaus ist die Haut von AE-Patienten übermäßig anfällig für Sekundärinfektionen mit Bakterien (zumeist mit *Staphylococcus aureus*, sog. impetiginisiertes Atopisches Ekzem) und Viren (zumeist *Herpes-simplex-Viren* sog. Eczema herpeticatum).<sup>2,7</sup> Außerdem reagieren Betroffene oft empfindlich auf häufig für Emollientien verwendete Inhaltsstoffe wie Konservierungsstoffe, Duftstoffe, Emulgatoren und Antiseptika.<sup>7</sup>

## 5 Pathophysiologie

Der Begriff Atopie ist definiert als eine individuelle und/oder familiäre Überempfindlichkeit der Haut und Schleimhäute gegenüber bestimmten Umweltfaktoren, die zu einer erhöhten IgE-Produktion führen kann.<sup>10</sup> Das heißt, in diesem Fall findet eine Immunreaktion (IgE-Produktion) auf eine vergleichsweise geringe Exposition gegenüber Allergenen statt.<sup>10</sup> Es gibt zahlreiche Hinweise, dass atopischen Erkrankungen eine genetische Komponente zugrundeliegt.<sup>2</sup> Dies zeigt sich z. B. in einer deutlich höheren Übereinstimmung bzgl. atopischer Erkrankungen bei eineiigen (75–80 %) als bei zweieiigen Zwillingen (23–30 %).<sup>2,7,10</sup> Darüber hinaus haben Kinder mit einem atopischen Elternteil ein 2- bis 3-fach, wenn beide Eltern vorbelastet sind sogar ein 3- bis 5-fach erhöhtes Risiko, ebenfalls eine atopische Erkrankung zu entwickeln.<sup>3</sup>

Diese Beobachtungen gelten grundsätzlich auch für das AE. Der Entstehung des AE liegen komplexe Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Genen, Umweltbedingungen, einer verminderten Funktion der Hautbarriere und immunologischen Defekten zugrunde, die in einer Aktivierung verschiedener inflammatorischer Signalwege resultieren.<sup>5,8</sup> Häufig werden bei Betroffenen Veränderungen in Genen gefunden, die mit einer Fehlregulierung des angeborenen und adaptiven Immunsystems im Zusammenhang stehen.<sup>5,7</sup> Der stärkste Indikator für ein erhöhtes Risiko zur Entstehung des AE sind jedoch Mutationen im Filaggrin-Gen, die sich auf die Funktionalität der Hautbarriere auswirken.<sup>5,7,10</sup>

### Die Hautbarriere

Die menschliche Haut stellt einen hocheffizienten physikochemischen und immunologischen Schutz gegenüber der Umwelt her. Einige dieser Funktionen werden durch die so genannte Hautbarriere erfüllt, die die Grenzschicht zur umgebenden Umwelt darstellt. Ein wichtiger Bestandteil dieser Hautbarriere ist die äußerste Schicht der Epidermis, das Stratum corneum. Diese Hautschicht besteht hauptsächlich aus Proteinen – u. a. Filaggrin – und Lipiden.<sup>5</sup> Eine intakte Hautbarriere schützt vor verschiedensten Umwelteinflüssen, wie dem Eindringen von Allergenen und Irritantien sowie vor physikalischen Belastungen und mikrobiellen Infektionen.<sup>4,5,10</sup> Außerdem schützt sie die Haut vor einem erhöhten transepidermalen Wasserverlust (TEWL) und damit vor Austrocknung.<sup>5,10</sup>

Barrierefunktionsstörungen und der damit einhergehende erhöhte Feuchtigkeitsverlust der Haut sind ein zentraler Punkt in der Pathogenese des AE.<sup>2,5</sup> Hierin ist der Hauptgrund für die nachfolgende Ausschüttung proinflammatorischer Botenstoffe zu sehen.<sup>5</sup> Bei AE-Patienten werden häufig Veränderungen im Filaggrin-Gen gefunden, die zu einer unvollständigen Ausbildung der Hautbarriere und damit zu Funktionsstörungen führen. Mutationen des Filaggrin-Gens sind daher eng mit der Entstehung des AE assoziiert.<sup>3,5</sup>

Zusammenfassend lässt sich Folgendes festhalten: Die wichtigsten pathophysiologischen Mechanismen in der Entstehung des AE sind einerseits Schädigungen der epidermalen Struktur und damit Funktionseinschränkungen der Hautbarriere sowie andererseits die Entstehung entzündlicher Prozesse aufgrund unangemessener Immunreaktionen auf Antigene, die sich in oder auf der Haut befinden.<sup>7</sup> Die Kombination dieser beiden Mechanismen bildet die Grundlage für das chronisch-rezidivierende Auftreten der Erkrankung.

## 6 Diagnostik

Spezifische Labormarker oder histologische Untersuchungsergebnisse zur zweifelsfreien Diagnose des AE sind nicht vorhanden.<sup>7,10</sup> Zwar sind über die Jahre unterschiedliche Vorschläge zu formalen Diagnosekriterien erstellt worden, diese eignen sich jedoch eher für die Anwendung innerhalb klinischer Studien als in der klinischen Praxis.<sup>3,7</sup> Hier dürfte die Diagnose eines erfahrenen Praktikers aufgrund der klinischen Präsentation eines Patienten ohnehin mehr wert sein als eine Sammlung formaler Kriterien.<sup>10</sup> Juckreiz ist das führende klinische Symptom des AE. Unverzichtbar ist im Rahmen der Diagnosstellung die Erhebung der atopischen Eigen- und Familienanamnese.<sup>1–3</sup> Darüber hinaus ist eine Untersuchung der gesamten Haut einschließlich einer Dokumentation der Morphologie und Verteilung von Hautläsionen sowie der begleitenden klinischen Zeichen angezeigt.<sup>1–3</sup> Zusätzlich sollten eventuell vorhandene umweltbedingte Auslöser wie psychosomatische oder ernährungsbedingte Faktoren ermittelt werden.<sup>2</sup> Im Einzelfall können dermatohistopathologische Untersuchungen zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung sinnvoll sein.<sup>1,2</sup> Differenzialdiagnosen betreffen in der Regel andere Ekzemkrankheiten, wie allergische Kontaktekzeme, irritativ-toxische oder mikrobielle Ekzeme.<sup>2</sup> Insbesondere wenn Patienten nicht auf die Therapie ansprechen, sollte die AE-Diagnose hinterfragt werden.<sup>3</sup> Bei Kindern kommen in diesen Fällen z. B. ernsthaftere metabolische oder immunologische Erkrankungen in Frage, bei Erwachsenen das Ekzemstadium des kutanen T-Zell-Lymphoms.<sup>2,3</sup>

**Atopisches Ekzem – Diagnosestellung<sup>1,2</sup>**

- Atopische Eigen- und Familienanamnese
- Ekzeme in typischer Lokalisation
- Juckreiz
- Aufdecken möglicher psychosomatischer, ernährungs- oder anderer umweltbedingter Trigger-Faktoren
- In Einzelfällen: dermatohistopathologische Untersuchung mittels Biopsie zur Differenzialdiagnostik

## 7 Therapie

Das übergeordnete Ziel der Therapie des AE ist eine nachhaltige Kontrolle der Erkrankung, um den Patienten eine möglichst hohe Lebensqualität zu erhalten. Insbesondere vor dem Hintergrund, dass keine therapeutischen Optionen zur Verfügung stehen, die eine Heilung herbeiführen können, muss die Kontrolle der Erkrankung im Mittelpunkt der therapeutischen Bemühungen stehen. AE-Patienten erleben auf ein Jahr gerechnet durchschnittlich einen von drei Tagen mit neu- bzw. wiederauftretenden Ekzemen, so genannten Schüben („flares“).<sup>11</sup> Mithilfe der Therapie sollen die Häufigkeit und die Dauer des Auftretens solcher Schübe sowie deren Schweregrad möglichst reduziert werden.<sup>4</sup> 75 % der Patienten sehen in einer nachhaltigen Kontrolle der Erkrankung den Schlüssel zur Verbesserung ihrer Lebensqualität bzw. der ihrer Kinder.<sup>11</sup>

### 7.1 Therapieoptionen beim AE

Zur Behandlung des AE steht eine Vielzahl unterschiedlicher Arzneimittel sowie nicht medikamentöser Therapieoptionen zur Verfügung (Tab. 1).<sup>2</sup> Hierzu zählen sowohl topisch anzuwendende als auch systemische Wirkstoffe. Wie bei vielen chronischen Erkrankungen kann auch beim AE nach Ablauf eines gewissen Zeitraums der Wechsel eines Therapieverfahrens auf ein anderes günstig sein.<sup>2</sup> Zusätzlich zur Basistherapie wird eine spezifische antiinflammatorische und juckreizstillende Behandlung eingesetzt, für die verschiedene Wirkstoffe und Therapeutika infrage kommen.<sup>2</sup>

**Tab. 1: Therapieoptionen beim AE<sup>2</sup>**

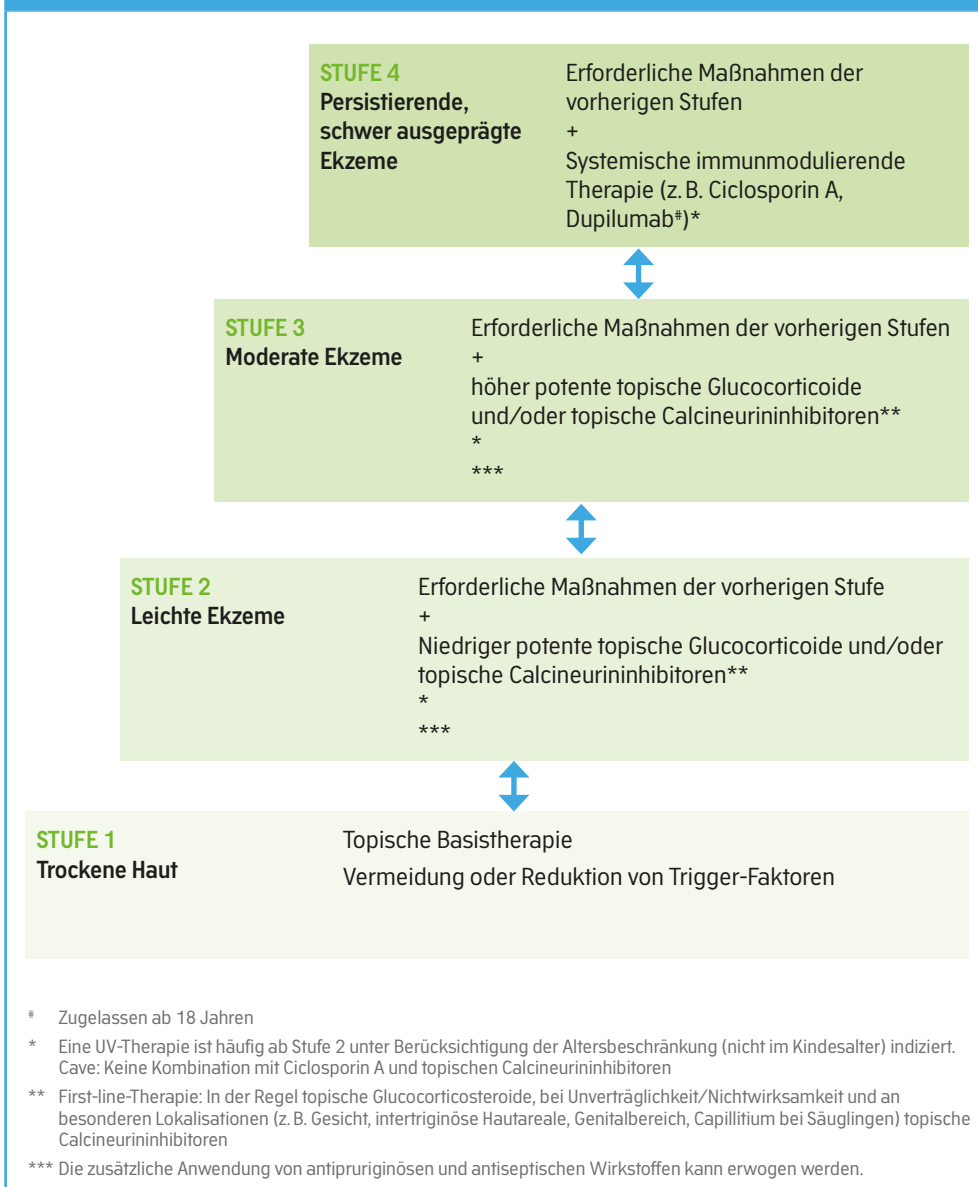
<b>A Medikamentöse Therapie</b>	<b>B Nichtmedikamentöse Verfahren</b>
Topische Basistherapie	Immunabsorption
Topische Glucocorticosteroide	Extrakorporale Photopherese
Topische Calcineurininhibitoren	Laktobazillen
Antipruriginosa und andere antientzündliche Externa	Phototherapie
Antimikrobielle und antiseptische Substanzen	Neurodermitisschulung
Antihistaminika	Diätetische Maßnahmen
Mastzellstabilisatoren (Cromoglycinsäure) und Ketotifen	Essentielle Fettsäuren
Spezifische Immuntherapie	Hausstaubmilbenreduktion
Orale Glucocorticosteroide	Psychotherapieverfahren
Ciclosporin	
Azathioprin <sup>9</sup>	
Mycophenolat Mofetil (MMF) <sup>9</sup>	
Methotrexat <sup>9</sup>	
Biologika	
Alitretinoin <sup>9</sup>	

<sup>9</sup> Off-Label-Anwendung

## 7.2 Stufentherapie

Die Therapie des AE orientiert sich grundsätzlich am individuellen Verlauf der Erkrankung eines Patienten und ist dabei der Schwere und dem Grad der Chronizität anzupassen.<sup>2</sup> Eine schematisierte Stufentherapie kann deshalb nur ein Anhaltspunkt für die jeweilige Therapie sein und muss dem Verlauf und der Lokalisation der Erkrankung sowie dem Alter und Leidensdruck des Patienten angepasst werden.<sup>2</sup> Je nach Hautzustand schlägt die DDG vier Therapiestufen vor (Abb. 2). Die „EFTAD/EADV Eczema Task Force“ hat im Vergleich zur DDG ein leicht abgewandeltes Schema vorgestellt, das sich vor allem nach den SCORAD-Schweregraden richtet.<sup>10</sup>

Abb. 2: Stufentherapie des AE<sup>2</sup>



## 7.3 Topische Basistherapie

Die Basistherapie des AE besteht in der Reduktion potenzieller Provokationsfaktoren sowie einer stadienabhängigen topischen Behandlung der Haut mit Basistherapeutika.<sup>2</sup>

### Gründe für eine konsequente Basistherapie<sup>2</sup>

- Hauttrockenheit beim AE
- Hauttrockenheit kann zu Entzündungen führen
- Hauttrockenheit führt zu Juckreiz und Brennen
- Hauttrockenheit ist verbunden mit einem Barrieredefekt
- Barrieredefekt kann allergische Sensibilisierungen begünstigen
- Mit Basistherapie kann Hauttrockenheit symptomatisch behandelt werden

Die Basistherapie basiert auf dem Einsatz von Emollientien und erfolgt sowohl während akuter als auch während chronischer Phasen der Erkrankung.<sup>8</sup> Emollientien wirken nicht gegen Entzündungen und akute Läsionen, helfen aber in allen Phasen der Erkrankung bei der Hydratation der Haut und dabei, die Integrität und Funktion der Hautbarriere zu erhalten oder wiederherzustellen.<sup>8,10</sup> Die Art der Basistherapie sollte dem Hautzustand angepasst werden, d. h. auf trockener Haut sollten Emulsionen vom w/o-Typ, bei gering ausgeprägter Hauttrockenheit hydratisierende Öl-in-Wasser-Emulsionen verwendet werden.<sup>2</sup> Zudem sollte darauf geachtet werden, keine Therapeutika zu verordnen, die häufige Kontaktallergene enthalten.<sup>2,10</sup> Dies gilt insbesondere für pflanzliche Proteine bei der Anwendung bei besonders jungen Patienten (< 2 Jahre).<sup>10</sup> Um der Haut die benötigte Feuchtigkeit zuzuführen, können Emollientien mit einem Zusatz von Harnstoff oder Glycerin verwendet werden.<sup>2,10</sup> Harnstoff sollte jedoch nicht bei Säuglingen und Kleinkindern zum Einsatz kommen und nicht auf entzündeter Haut appliziert werden.<sup>2</sup> Das Auftragen der Emollientien sollte bei Erwachsenen mindestens 2x täglich erfolgen.<sup>10</sup>

Teil der Basistherapie ist neben dem Einsatz von Emollientien auch eine sorgfältige Reinigung der Haut, z. B. um Hautkrusten zu entfernen.<sup>10</sup> Hierzu werden Reinigungsmittel, bei bakterieller Kontamination mit antiseptischen Zusätzen, in nicht hautirritierenden und niedrig allergenen Formulierungen verwendet.<sup>10</sup> Anschließend kann eine Spülung im lauwarmen Bad vorgenommen werden. Wichtig ist hierbei, auf eine kurze Badedauer von ca. 5 Minuten zu achten und während der letzten 2 Minuten Badeöl zuzusetzen, um eine Austrocknung der Haut zu vermeiden.<sup>2,10</sup> Innerhalb von 30 Minuten nach dem Bad oder der Dusche sollten topische Emollientien auf die noch leicht feuchte Haut aufgetragen werden.

#### TIPP

Bei Säuglingen ist es einfacher, den ersten Reinigungsschritt zum Entfernen von Hautkrusten auf dem Wickeltisch statt in der Badewanne durchzuführen.<sup>10</sup>

## 7.4 Topische antiinflammatorische Therapie

Eine effektive topische Therapie, um Entzündungsprozessen entgegenzuwirken, basiert auf drei fundamentalen Prinzipien:<sup>10</sup>

- 1 Ausreichende Wirkstärke
- 2 Ausreichende Dosierung
- 3 Korrekte Applikation

Die topische Therapie, insbesondere bei der Verwendung von Salben, sollte immer auf hydratisierter Haut erfolgen.<sup>10</sup> Müssen Emollientien und der antiinflammatorische Wirkstoff auf dieselben Hautareale aufgetragen werden, sollte zunächst das Emollientium und erst 15 Minuten später die Salbe aufgetragen werden.<sup>10</sup> Wichtig ist, Patienten deutlich zu machen, dass eine regelmäßige und korrekt durchgeführte topische Therapie unbedingt notwendig, aber auch zeitaufwendig ist. Bei 1x täglicher Anwendung sollten pro Tag ca. 30 Minuten eingeplant werden.<sup>10</sup>

### 7.4.1 Topische Therapie mit Glucocorticosteroiden

Topische Glucocorticosteroide (TCS) bilden einen wichtigen Eckpfeiler der antiinflammatorischen Therapie des AE.<sup>5,8,12</sup> Unterschiedliche Wirkstoffe in verschiedenen Formulierungen werden seit mehr als 60 Jahren in der topischen Therapie ekzematöser Areale eingesetzt.<sup>10,12</sup> In Europa werden sie bezüglich ihrer Wirkstärke in vier Klassen unterteilt.<sup>12</sup> Beim AE ist ein Einsatz von TCS der Klasse I bis III – je nach Ausprägung der Erkrankung – in der Regel ausreichend.<sup>2</sup> Stark wirksame TCS der Klasse IV sollten beim AE und insbesondere bei Kindern grundsätzlich nicht eingesetzt werden.<sup>10</sup> Insbesondere topische Steroide mit dem höchsten therapeutischen Index von 2, zu denen die Wirkstoffe Prednicarbat, Methylprednisolonaceponat, Hydrokortisonbutyrat und Mometasonfuroat zählen, sollten bevorzugt zur Anwendung kommen.<sup>35</sup>

TCS entwickeln ihre Wirkung auf intrazellulärer Ebene in unterschiedlichen Immunzellen, wie T-Lymphozyten, Monozyten, Makrophagen und dendritischen Zellen.<sup>2,12</sup> Eine Schlüsselwirkung ist die Hemmung der Expression inflammatorischer Zytokine bei gleichzeitiger Förderung der Expression antiinflammatorischer Zytokine.<sup>2,5</sup>

Die Wirksamkeit von TCS ist in mehr als 110 randomisierten klinischen Studien eindrucksvoll dokumentiert und hat sie zur Standardtherapie werden lassen, mit der andere topische antiinflammatorische Therapieoptionen verglichen werden.<sup>12</sup> TCS werden sowohl in der Behandlung akuter entzündlicher Erkrankungsphasen als auch zur Rückfallprävention eingesetzt.<sup>12</sup> Neben einem Rückgang akuter und chronischer Zeichen des AE kann mithilfe von TCS auch eine Linderung des Juckreizes erreicht werden.<sup>12</sup> Studien, die einen oder mehrere spezifische Wirkstoffe als wirksamer im Vergleich zu anderen identifizieren, liegen bislang nicht vor.<sup>12</sup>

Der Einsatz von TCS erfolgt in der Regel zeitlich befristet.<sup>2</sup> Fixe allgemein anerkannte Schemata zur Anwendung gibt es nicht. TCS müssen gemäß dem lokalen Schweregrad sowie der Lokalisation von Ekzemen und in Abhängigkeit vom Patientenalter eingesetzt werden.<sup>2</sup> In der Regel ist eine einmal tägliche Anwendung über 3–6 Tage für die Behandlung akuter Exazerbationen ausreichend.<sup>10</sup> Dennoch hängt die Behandlungsdauer vom Hautzustand bzw. der Schwere der Symptome ab.<sup>2,5</sup> Die Behandlung

sollte nicht plötzlich abgebrochen, sondern ausgeschlichen werden.<sup>5</sup> Eine kontinuierliche Langzeitanwendung sollte aufgrund des Nebenwirkungspotenzials der TCS unbedingt vermieden werden.<sup>2,12</sup>

Eine ernsthafte Nebenwirkung von TCS sind atrophische Veränderungen im Bereich der behandelten Hautareale.<sup>12</sup> Darüber hinaus können Teleangiektasien, Striae distensae, periorale Dermatitis, Hautinfektionen, CS-induzierte Akne und Rosazea sowie Hypertrichosen entstehen.<sup>2,8</sup> Durch Absorption des Wirkstoffs über die Haut können bei längerer und großflächiger Applikation auch systemische Nebenwirkungen wie hormonelle Veränderungen (Unterdrückung der Nebenniere), höhere Blutzucker- und Blutdruckwerte sowie Veränderungen der Knochendichte auftreten.<sup>8,12</sup> Die meisten dieser Nebenwirkungen klingen nach Absetzen der Therapie von selbst wieder ab. Bis zur vollständigen Abheilung können jedoch Monate vergehen.<sup>12</sup>

Besonders empfindliche Körperareale gegenüber TCS sind das Gesicht, der Hals, die intertriginösen Bereiche und das Skrotum.<sup>1,2</sup> Bei Säuglingen und Kleinkindern ist aufgrund der erhöhten Resorption auch das Capillitium als Problembereich zu beachten.<sup>1,2</sup> Darüber hinaus sollte die unter okklusiven Verhältnissen – z. B. im Windelbereich – erhöhte Resorptionsgefahr bedacht werden.<sup>1,2</sup> Insbesondere in den Problembereichen sollten TCS nicht länger als wenige Tage eingesetzt werden.<sup>1,2</sup>

Grundsätzlich gilt, dass Kinder und Säuglinge anfälliger für unerwünschte Wirkungen sind.<sup>1,2</sup> Insbesondere für systemische Nebenwirkungen besteht aufgrund des vergleichsweise ungünstigeren Verhältnisses von Körperoberfläche zu -gewicht ein erhöhtes Risiko.<sup>1,2</sup>

Die Kenntnis möglicher Nebenwirkungen führt bei AE-Patienten bzw. im Falle von Kindern bei deren Eltern häufig zur so genannten Steroidphobie.<sup>2,8,12</sup> In einer Untersuchung gaben 81 % von 144 befragten Eltern und 87 erwachsenen Patienten an, Ängste bezüglich unerwünschter Arzneimittelwirkungen von TCS zu haben. 36 % gaben sogar zu, dass sie die vorgeschlagene Steroidtherapie nicht umsetzen.<sup>2</sup> Insbesondere die Angst vor systemischen Nebenwirkungen führte zu einem verkürzten Anwendungsintervall der Steroide. Die Steroidphobie korrelierte in dieser Untersuchung nicht mit der Schwere der Erkrankung.<sup>2</sup>

In diesem Zusammenhang sei nochmals darauf hingewiesen, dass die Behandlung mit TCS unbedingt in der verordneten Dosierung bis zur Kontrolle der Symptome durchgeführt werden sollte.<sup>5,10</sup> Der beste Weg, um TCS einzusparen und Nebenwirkungen zu vermeiden, ist keineswegs eine sparsamere Anwendung während akuter Exazerbationen.<sup>10</sup> Vielmehr sollte eine konsequente Basistherapie mit Emollientien in Kombination mit einer frühen und konsequenten antiinflammatorischen Intervention erfolgen, um die Erkrankung zu stabilisieren und behandlungsintensiven entzündlichen Exazerbationen vorzubeugen.<sup>10</sup>

Die Anwendung von TCS ist eine gut wirksame und unverzichtbare Option in der antiinflammatorischen Therapie des AE, insbesondere in der akuten Phase neu bzw. erneut auftretender Ekzeme bis eine ausreichende Kontrolle des Juckreizes erreicht ist. Ihr Einsatz sollte stets unter Berücksichtigung des Nutzen-/Nebenwirkungsprofils symptombezogen und nicht langfristig erfolgen.<sup>2</sup>

#### 7.4.2 Topische Therapie mit Calcineurininhibitoren

Mit den topischen Calcineurininhibitoren (TCI) ist seit dem Jahr 2002 eine Therapieoption des AE verfügbar, mit deren Hilfe der Einsatz von TCS auf ein sinnvolles und verträgliches Maß beschränkt werden kann.<sup>2,8</sup> Calcineurin ist ein Protein, das das Immunsystem und die Produktion inflammatorischer Substanzen aktiviert.<sup>9</sup> Das Wirkprinzip der TCI beruht auf einer reversiblen Hemmung intrazellulärer calcineurinabhängiger Signalwege, was zu einer verminderten Produktion proinflammatorischer Zytokine und Mediatoren der AE-typischen Entzündungskette führt.<sup>2,12</sup>

Damit stellen TCI in Ergänzung zu TCS eine zusätzliche Option im Bereich der symptomatischen antientzündlichen Therapie dar.<sup>2</sup> Ein wichtiger Unterschied gegenüber TCS ist jedoch das geringe Spektrum unerwünschter Arzneimittelwirkungen. So bewirken TCI keine verminderte Aktivität von Fibroblasten und es kommt auch bei längerer Anwendung nicht zu Atrophien.<sup>2</sup> Darüber hinaus bleiben die für TCS typischen Nebenwirkungen im Bereich des Gesichts (steroidinduzierte Rosacea, periorale Dermatitis) auch bei längerer Anwendung aus.<sup>2</sup>

Derzeit stehen mit Tacrolimus und Pimecrolimus zwei Wirkstoffe der Substanzklasse TCI für die Behandlung des AE zur Verfügung. Tacrolimus ist in zwei verschiedenen Konzentrationen (0,03 % und 0,1 %) als Salbe, Pimecrolimus als 1%ige Creme verfügbar.<sup>5</sup> Tacrolimus wird von dem Bakterium *Streptomyces tsukubaensis* produziert, Pimecrolimus ist ein chemisches Derivat von Ascomycin, das von *Streptomyces hygroscopicus* produziert wird.<sup>13</sup> Beide Wirkstoffe haben in Studien gezeigt, dass sie sowohl bei einer kurzzeitigen (3–12 Wochen) als auch bei längerer Anwendung (bis 12 Monate) bei Erwachsenen und Kindern mit AE wirksam sind.<sup>5,12</sup> TCI werden bei Patienten ab einem Alter von zwei Jahren mit mildem/moderatem AE (Pimecrolimus) bzw. moderatem/schwerem AE (Tacrolimus) angewendet, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:<sup>13</sup>

- ❶ Non-Responder auf First-Line-Therapie mit TCS
- ❷ Kontraindikationen gegenüber dem Einsatz von TCS
- ❸ Unerwünschte Nebenwirkungen durch TCS (z. B. Atrophie, Teleangiektasie)
- ❹ Notwendigkeit einer Langzeittherapie

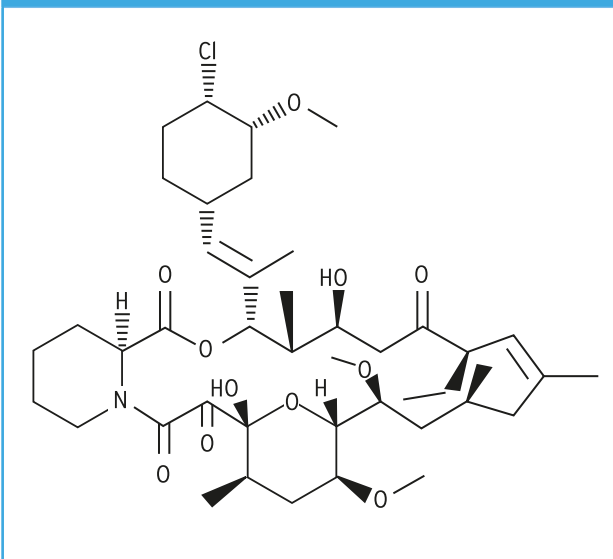


Die folgende Übersicht fasst die wichtigsten Punkte zum Einsatz von Pimecrolimus und Tacrolimus zusammen.

### TCI in der Behandlung des AE<sup>13</sup>

- TCI sind eine Second-Line-Therapie für das AE.
- TCI sind die First-Line-Therapie beim AE in „Problemarealen“ (z. B. Gesicht, intertriginöse Hautareale, Genitalbereich, Capillitium bei Säuglingen).<sup>2</sup>
- Tacrolimus-Salbe wird bei moderaten bis schweren Formen eingesetzt:
  - 0,03 % bei Patienten im Alter von 2–15 Jahren
  - 0,1 % bei Patienten ≥ 16 Jahre
- Die 1%ige Pimecrolimus-Creme wird bei Patienten ≥ 2 Jahre mit milden bis moderaten Formen eingesetzt.
- Kontraindikationen gegenüber TCI:
  - Alter < 2 Jahre
  - Angeborene oder erworbene Immunsuppression
  - Bekannte/vermutete Infektionen an der Applikationsstelle
  - Erodierete und/oder nässende Läsionen
  - Erhebliche Sonnenexposition

Abb. 3: Strukturformel von Pimecrolimus



### Pimecrolimus

Insgesamt nahmen über 2000 Patienten an klinischen Studien zu Pimecrolimus teil. Eine relativ große Anzahl von Patienten wurde dabei in RCT, in denen Pimecrolimus mit Placebo verglichen wurde, untersucht.<sup>2</sup> Die Ergebnisse aller Studien zeigten eine Überlegenheit von Pimecrolimus gegenüber Placebo.<sup>2</sup>

In einer prospektiven randomisierten kontrollierten Studie wurden jugendliche und erwachsene Patienten mit Gesichts- und Halsdermatitis untersucht, bei denen eine TCS-Abhängigkeit oder -Intoleranz bestand, womit der Einsatz von TCI besonders indiziert ist.<sup>2</sup> Im Vergleich zu Placebo zeigte Pimecrolimus eine therapeutische Wirksamkeit und eine zu Anfang bestehende Hautatrophie bildete sich im Lauf der Behandlung zurück.<sup>2</sup> Somit kann Pimecrolimus bei dieser problematischen Patientengruppe anstatt von TCS erfolgreich eingesetzt werden.<sup>2</sup>

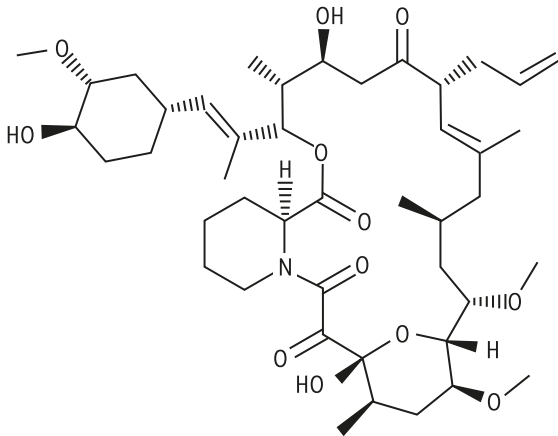
In Vergleichsstudien zwischen Pimecrolimus und TCS zeigte sich durchweg eine bessere Wirksamkeit unter Anwendung des jeweiligen

TCS.<sup>2</sup> Allerdings konnte im Vergleich mit Betamethason mittels elektronenmikroskopischen Untersuchungen dokumentiert werden, dass sich die epidermale Barriere unter Pimecrolimus morphologisch vergleichsweise deutlicher besserte als unter Betamethason.<sup>2</sup> Darüber hinaus führte Betamethason im Gegensatz zu Pimecrolimus zu einer deutlichen epidermalen Verdünnung der Haut.<sup>2</sup> Bei der Therapieentscheidung sollte berücksichtigt werden, dass die epidermale Barriere eine entscheidende Rolle im Verlauf chronischer Ekzemerkrankungen spielt (z. B. bezüglich möglicher Allergensensibilisierungen).<sup>2</sup> Unter diesem Gesichtspunkt kann die Anwendung eines TCI eine Alternative darstellen.<sup>2</sup> Insbesondere in glucocorticoidsensiblen Bereichen (z. B. Gesicht, Genitalbereich s. o.) werden TCI als First-Line-Therapie empfohlen.<sup>2</sup>

In einer Studie mit über 400 Kindern zwischen 1 und 17 Jahren mit mildem bis moderatem AE über 6 Wochen zeigte sich in der Pimecrolimus-Gruppe gegenüber Placebo eine signifikante Verbesserung bei allen erfassten Parametern und zu allen Untersuchungszeitpunkten.<sup>2</sup> Bezüglich der Lebensqualität der Eltern zeigte sich ebenfalls eine signifikante Überlegenheit von Pimecrolimus vs. Placebo.<sup>2</sup>

Eine Untersuchung mit Säuglingen und Kleinkindern (Alter: 3–23 Monate) zeigte ebenfalls gute Ergebnisse.<sup>2</sup> Es wurde bei Bedarf über ein Jahr behandelt, wobei Pflegecremes und ein kurzzeitiger TCS-Einsatz erlaubt waren. Nach einem halben Jahr war der Anteil der Patienten ohne Schübe unter Pimecrolimus vs. Placebo signifikant höher (70 % vs. 33 %). Gleichzeitig wurden weniger TCS angewendet (37,0 % vs. 52,9 %;  $p < 0,03$ ).

Abb. 4: Strukturformel von Tacrolimus



### Tacrolimus

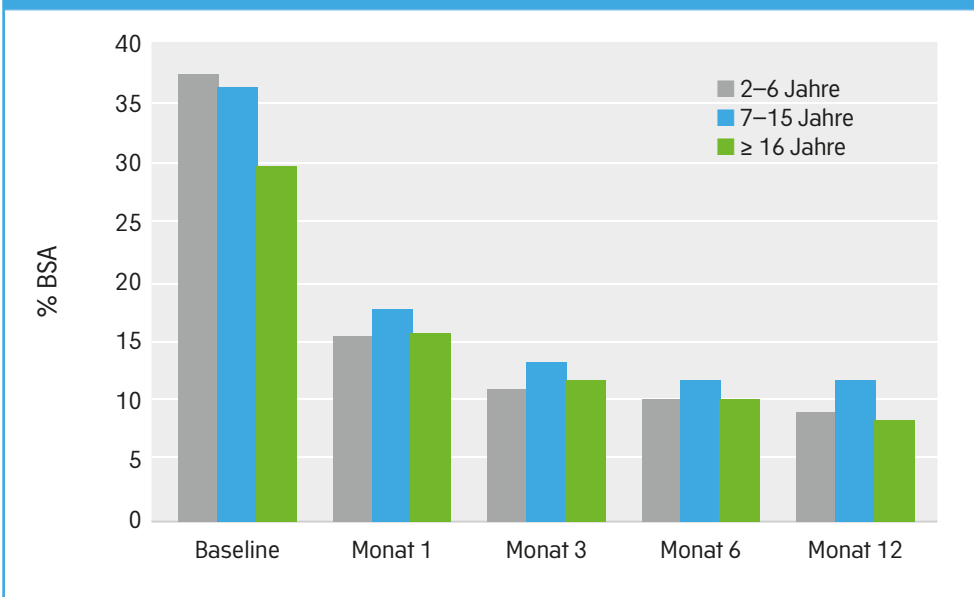
Der Wirkstoff wurde in großen klinischen Studien hinsichtlich seiner Wirksamkeit und Verträglichkeit untersucht.<sup>2</sup> Im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms nahmen insgesamt mehr als 19.000 Patienten an Studien teil.<sup>33</sup> In allen RCT, in denen Tacrolimus mit Placebo verglichen wurde, zeigte sich eine Überlegenheit der Behandlung mit Tacrolimus.<sup>2</sup> Die dokumentierte Überlegenheit bezog sich auf folgende Untersuchungsparameter:

- Wirksamkeit<sup>15,16</sup>
- Ansprechen<sup>16,17</sup>
- Hautzustand<sup>18</sup>
- Lebensqualität<sup>16,17,19</sup>
- Langzeitwirksamkeit und -sicherheit<sup>20–24</sup>

Die Ergebnisse verschiedener Studien zeigen, dass die Monotherapie mit Tacrolimus bei Erwachsenen und Kindern ab zwei Jahren mit moderatem bis schwerem AE schnell wirksam ist.<sup>14,25</sup> Erste klinische Verbesserungen zeigen sich bereits nach dreitägiger Anwendung. Die

Wirksamkeit verbessert sich mit anhaltender Dauer der Therapie zunehmend und kann während einer Langzeittherapie aufrechterhalten werden.<sup>14</sup> Tacrolimus wirkt auf die Zeichen und Symptome des AE, reduziert das Auftreten von Schüben und ermöglicht eine dauerhafte Kontrolle der Erkrankung.<sup>14</sup> Abb. 5 zeigt die Abnahme des prozentual betroffenen Körperareals in einer nicht vergleichenden Untersuchung mit fast 8.000 Patienten, aufgetragen nach Patientenalter und Dauer der Behandlung.<sup>25</sup>

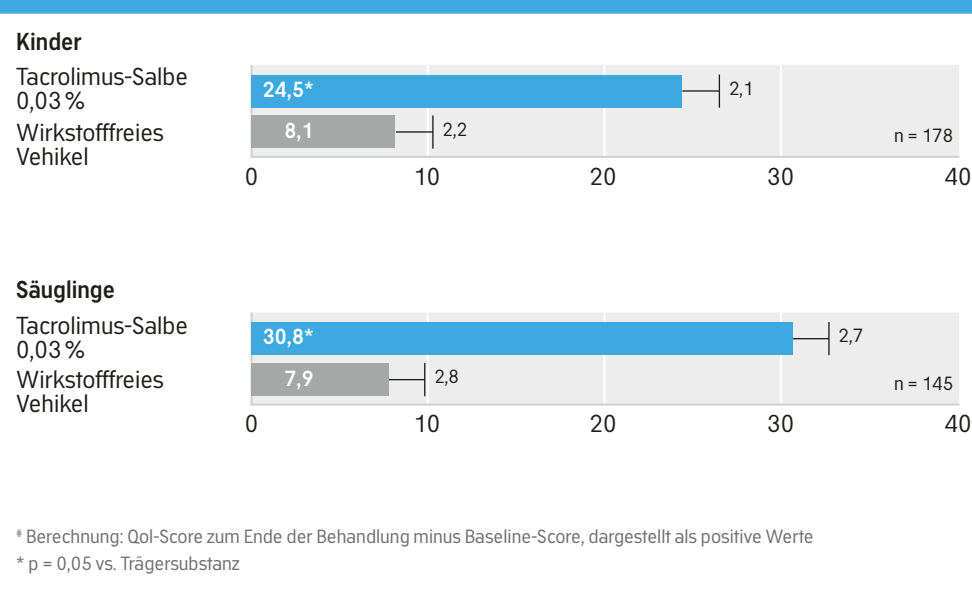
Abb. 5: Prozent des von AE betroffenen Körperareals (BSA); modifiziert nach 25



Mit der Linderung der Symptome wird bei Erwachsenen und Kindern gleichzeitig eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht.<sup>14,19</sup> Eine separate Analyse der Daten von Kindern (5–15 Jahre) und Säuglingen und Kleinkindern (2–4 Jahre) zeigt den deutlichen Gewinn an Lebensqualität im Laufe der Tacrolimus-Therapie (Abb. 6)<sup>19</sup>

Vergleichsstudien zwischen Tacrolimus und verschiedenen TCS belegen, dass Tacrolimus bei der Behandlung erwachsener und pädiatrischer Patienten mit moderat bis schwer ausgeprägtem AE mindestens gleich oder besser wirksam war.<sup>2</sup> Eine Studie zum Vergleich von Methylprednisolonaceponat (MPA; 0,1 %) und Tacrolimus (0,03 %) bei 265 Kindern und Jugendlichen mit schwerem AE konnte z. B. zeigen, dass mit beiden Therapien gleich gute Ergebnisse erzielt wurden.<sup>37</sup> Der Anteil erfolgreich behandelter Patienten mit vollständiger oder fast vollständiger Symptommfreiheit nach IGA (Investigator's Global Assessment) war in beiden Gruppen gleich groß (MPA: 66,6 %, Tacrolimus: 66,9 %;  $p = 0,9314$ ).<sup>34</sup> In den aktuellen Leitlinien der DDG wird die Wirksamkeit von Tacrolimus bei erwachsenen Patienten zusammenfassend als mindestens genauso stark wie mittelstarke oder starke Glucocorticosteroide der Klassen II–III beurteilt.<sup>2</sup>

Abb. 6: Veränderungen der Werte zur Lebensqualität im Verlauf der Tacrolimus-Therapie#; modifiziert nach 19

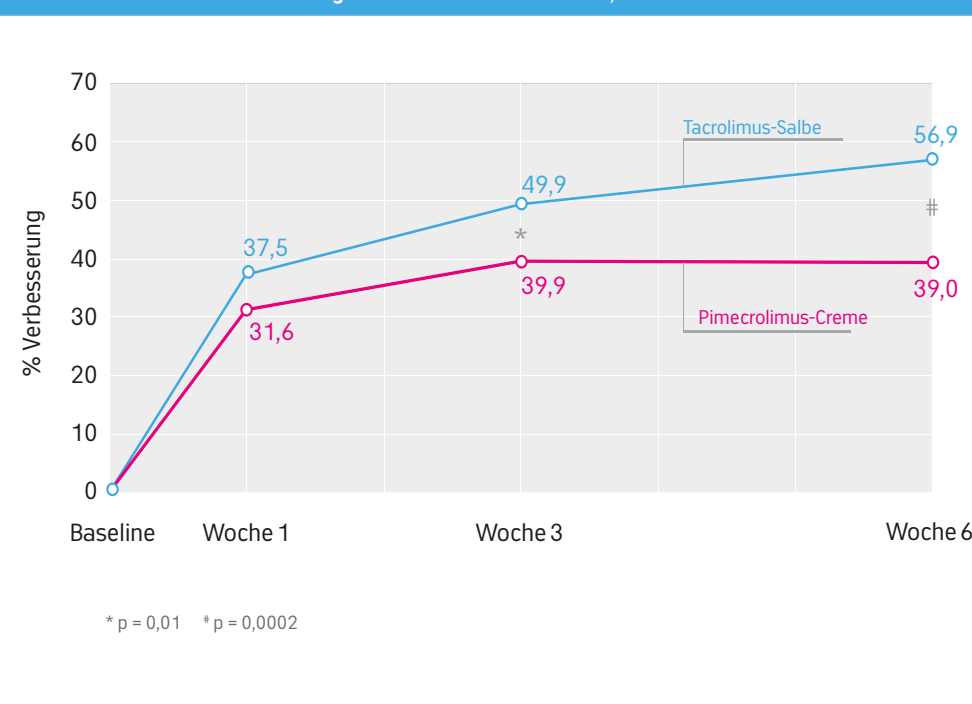


Darüber hinaus zeigten sich Unterschiede bezüglich des Hautzustandes während der jeweiligen Therapie. In einer Vergleichsstudie mit Mometasonfuorat-Fettcreme (w/o) wurde nachgewiesen, dass 0,1%ige Tacrolimus-Salbe bei gleicher Wirksamkeit auf die AE-Symptome signifikante Vorteile bei der Reduktion des TEWL und der Erhöhung der Hautfeuchtigkeit hat.<sup>26</sup> Zwar führten beide Therapien zu einer messbar verbesserten Reorganisation der interzellulären Lipide im Stratum corneum, der Effekt war unter Tacrolimus jedoch doppelt so groß wie unter Mometasonfuorat.<sup>26</sup> Die epidermale Hautbarriere erholt sich also unter Tacrolimus-Therapie deutlich besser als bei einem Steroideinsatz.<sup>26</sup>

### Pimecrolimus vs. Tacrolimus

Es liegen mehrere Vergleichsstudien zur Wirksamkeit der beiden TCI Pimecrolimus und Tacrolimus sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern vor. Fleischer et al. untersuchten Patienten mit moderaten bis sehr schweren Formen des AE ab einem Alter von 16 Jahren.<sup>27</sup> Insgesamt 281 Patienten verwendeten entweder Tacrolimus-Salbe (0,1 %) oder Pimecrolimus-Creme (1 %) über einen Zeitraum von 6 Wochen. Abb. 7 zeigt die prozentuale Verbesserung des EASI-Scores im Verlauf der Behandlung. Beginnend in Woche 3 bis Studienende zeigten die Patienten der Tacrolimus-Gruppe eine signifikant stärkere Verbesserung.<sup>27</sup>

Abb. 7: Prozentuale Verbesserung des EASI-Score vs. Baseline; modifiziert nach 27



Ähnliche Ergebnisse ergaben sich für den Anteil der Patienten mit erfolgreicher Therapie, definiert als vollständige oder fast vollständige Symptommfreiheit nach IGADA (Investigator Global Atopic Dermatitis Assessment; Abb. 8) und für den Patientenanteil mit einer Verbesserung der Erkrankung von mindestens einer IGADA-Stufe (Abb. 9).<sup>27</sup>

Abb. 8: Anteil Patienten mit erfolgreicher Therapie (vollständige oder fast vollständige Symptommfreiheit nach IGADA); modifiziert nach 27

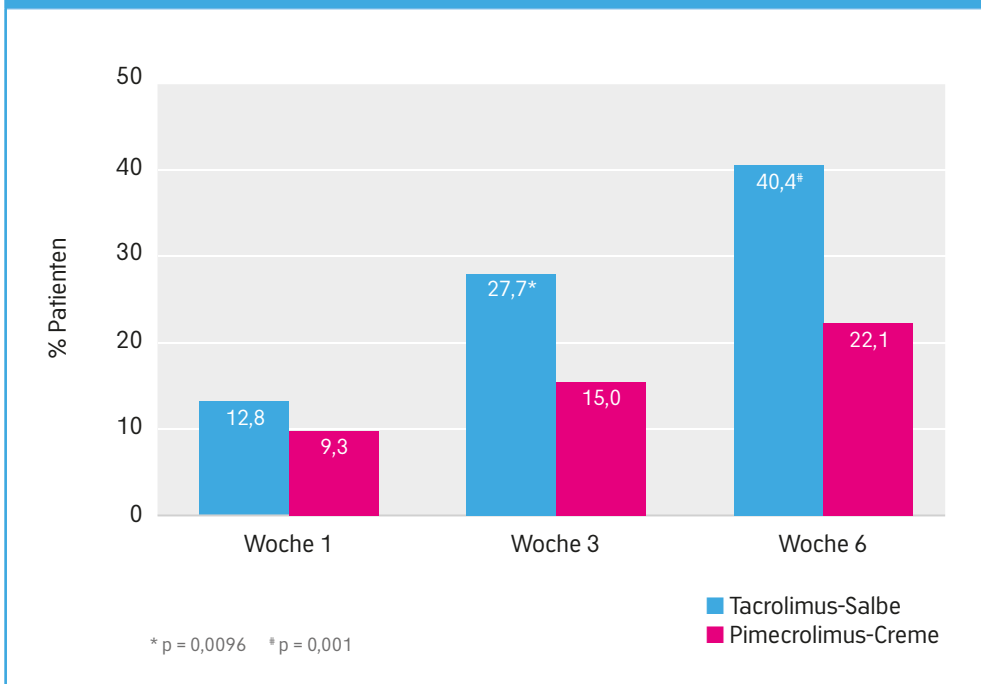
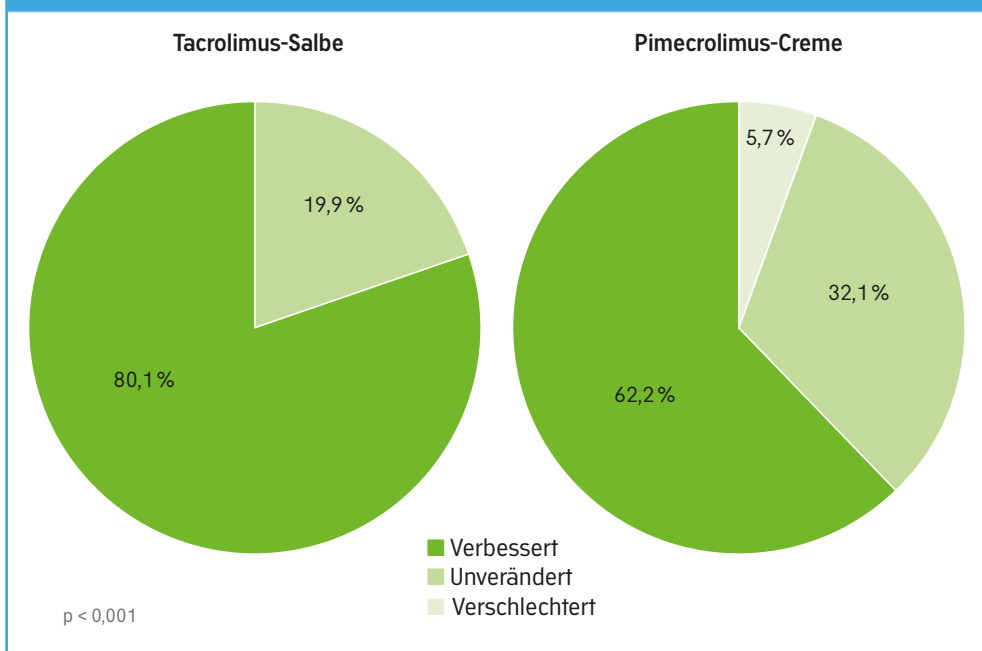


Abb. 9: Anteil Patienten mit Verbesserung nach IGADA zum Studienende; modifiziert nach 27

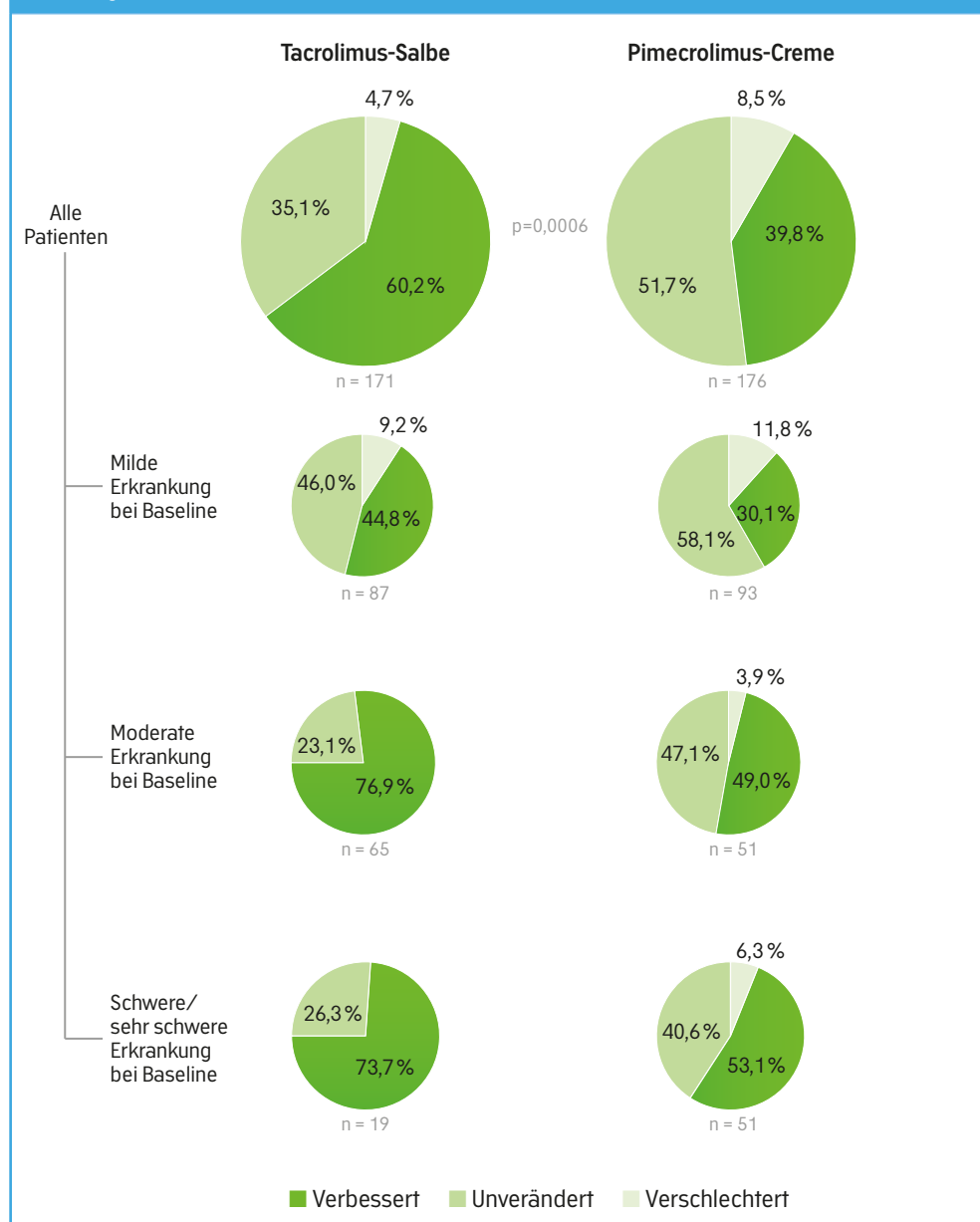


Zusätzlich zum gesamten Patientenkollektiv wurden außerdem 188 Patienten separat analysiert, die zu Studienbeginn eine moderat ausgeprägte Erkrankung aufwiesen. Dies ist von Bedeutung, weil es sich hierbei um die Überschneidung der Indikationen von Tacrolimus und Pimecrolimus handelt (Pimecrolimus: milde bis moderate Formen; Tacrolimus: moderate bis schwere Formen). Auch hier zeigte sich eine signifikant bessere Wirksamkeit von Tacrolimus.<sup>27</sup> Der prozentuale Rückgang im EASI-Score war von Woche 1 an bis zum Studienende signifikant größer in der Tacrolimus-Gruppe. Zum Studienende lag er bei 59 % bzw. 43 % (p = 0,01). Auch die Verbesserung von mindestens einer Stufe im IGADA-Score erreichten mehr Patienten, die Tacrolimus erhielten (79 % vs. 62 %; p = 0,016).<sup>27</sup> Die Häufigkeit und Art der Nebenwirkungen war in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar.<sup>27</sup>

Ergebnisse einer weiteren Studie, die unter anderem die Anwendung beider TCI bei Kindern separat von Erwachsenen analysierte, ergeben ein vergleichbares Bild.<sup>28</sup> Auch hier zeigte sich eine signifikant stärkere Verbesserung im EASI-Score bei Kindern mit moderater oder schwerer Erkrankung zum Studienende (nach 6 Wochen; 67,2 % vs. 56,4 %;  $p = 0,04$ ) und bei Kindern mit milder Erkrankung bereits in Behandlungswoche 1 (39,2 % vs. 31,2 %;  $p = 0,04$ ), wenn sie mit Tacrolimus behandelt wurden.<sup>28</sup> Keine Unterschiede ergaben sich für unerwünschte Arzneimittelwirkungen.<sup>28</sup>

Einen weiteren wichtigen Beitrag zum Wirkvergleich zwischen Tacrolimus und Pimecrolimus bietet eine Untersuchung von Kirsner et al.<sup>29</sup> In den meisten Fällen werden TCI bei Patienten eingesetzt, die bereits mit TCS vorbehandelt wurden. Die Analyse einer solchen Subgruppe von erwachsenen ( $\geq 16$  Jahre) und pädiatrischen (2–15 Jahre) Patienten liefern Kirsner et al. Die Studiendauer betrug 6 Wochen und alle Patienten wurden in den vorausgehenden 30 Tagen mit TCS behandelt ( $n = 347$ ). Wie in den bereits besprochenen Analysen zeigte sich auch hier eine bessere Wirksamkeit von Tacrolimus vs. Pimecrolimus bezüglich der Zeichen und Symptome des AE.<sup>29</sup> Die prozentuale Verbesserung des EASI-Scores und der prozentual betroffenen Körperoberfläche war unter Tacrolimus signifikant größer. Während sich diese Parameter unter Tacrolimus von Tag 8 an bis Studienende weiter verbesserten, wurde unter Pimecrolimus an Tag 22 der beste Wert erreicht. Anschließend kam es zu einer leichten Verschlechterung der Werte bis Studienende.<sup>29</sup> Auch die Reduktion des Juckreizes sowie der Anteil der Patienten mit erfolgreicher Therapie (vollständige/fast vollständige Symptombefreiheit nach IGADA) war unter Tacrolimus signifikant größer.<sup>29</sup> Abb. 10 zeigt, dass der Patientenanteil, bei dem zum Studienende eine Verbesserung der Erkrankung festzustellen war (IGADA), unabhängig von der Schwere der Erkrankung in der Tacrolimus-Gruppe größer als in der Pimecrolimus-Gruppe war.<sup>29</sup>

Abb. 10: Verbesserung des IGADA-Status zum Studienende bei AE-Patienten unterschiedlichen Schweregrads; modifiziert nach 29



Darüber hinaus stellte sich ein klinisches Ansprechen auf die Therapie unter Tacrolimus schneller ein.<sup>29</sup> Auch in dieser Analyse bestätigte sich, dass die Behandlung sowohl mit Tacrolimus als auch mit Pimecrolimus sicher ist und gut vertragen wird. Die Rate unerwünschter Arzneimittelwirkungen war in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar niedrig.<sup>29</sup>

### TCl und das Risiko maligner Erkrankungen

Die häufigste unerwünschte Arzneimittelwirkung von Tacrolimus ist ein Brennen an der Applikationsstelle. Das Hautbrennen ist allerdings meist nur mild bis mäßig stark ausgeprägt und nur von kurzer Dauer.<sup>2</sup> Unter 2x täglicher Anwendung verschwindet das Brennen meist innerhalb einer Woche.<sup>10</sup> Die häufigste unerwünschte Arzneimittelwirkung von Pimecrolimus ist ein passageres Wärmegefühl auf der Haut, das manchmal auch als Brennen wahrgenommen wird.<sup>2</sup>

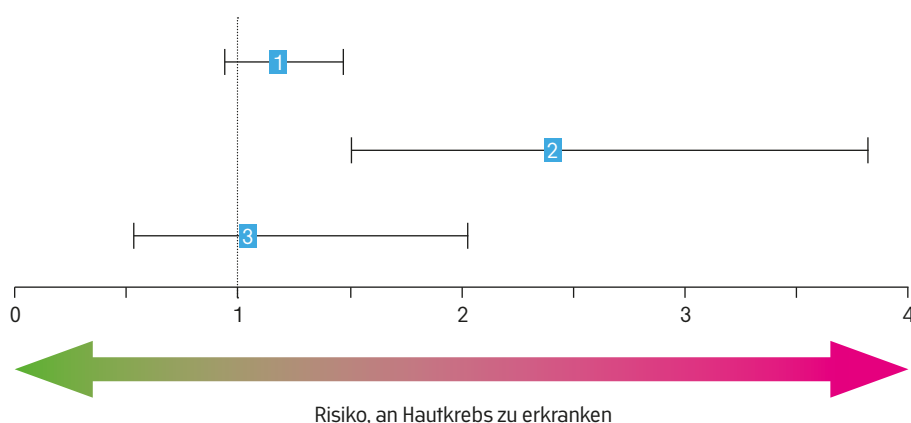
Wie schon dargestellt, zeichnen sich beide TCl durch ein gutes und vergleichbares Sicherheitsprofil aus. Dennoch entstehen immer wieder Diskussionen im Zusammenhang mit einem möglicherweise erhöhten Risiko für maligne Erkrankungen durch die TCl-Therapie. Im Rahmen eines Reviews wurden verschiedene Metaanalysen zum Lymphomrisiko bei topisch behandelten AE-Patienten durchgeführt.<sup>30</sup> Eine Metaanalyse verschiedener Case-Control-Studien ergab, dass eine signifikante Assoziation zwischen der Schwere des AE und dem Lymphomrisiko besteht. Die Behandlung mit Tacrolimus-Salbe hingegen erhöht das Risiko, an Lymphomen zu erkranken, nicht (Abb. 11).<sup>30</sup> Auch für Pimecrolimus wurde kein erhöhtes Risiko nachgewiesen.<sup>30</sup>

Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt eine weitere Case-Control-Studie, in der das Risiko für nicht melanozytären Hautkrebs (NMSC) untersucht wurde.<sup>31</sup> Auch hier konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit TCl das NMSC-Risiko nicht erhöht.<sup>31</sup>

Die Autoren der DDG-Leitlinie kommen ebenfalls zu dem Schluss, dass sich weder aus kontrollierten Studien mit Nachbeobachtung noch aus Analysen von Patientendatenbanken überzeugende Hinweise ergeben, dass TCl bei topischer Anwendung maligne Erkrankungen induzieren.<sup>2</sup>

Abb. 11: Metaanalyse von Case-Control-Studien zum Lymphomrisiko; basierend auf 30

- 1 Odds ratio von Lymphom-Diagnose bei Patienten mit Atopischem Ekzem: 1,18 (0,94–1,47)
- 2 Odds ratio von Lymphom-Diagnose bei Patienten mit schweren Atopischem Ekzem: 2,4 (1,5–3,8)
- 3 Odds ratio von Lymphom-Diagnose bei Patienten mit Atopischem Ekzem, die Tacrolimus-Salbe verwendet haben: 1,04 (0,54–2,02)



### Therapieschema

Das therapeutische Ziel bei der Behandlung des AE ist die Langzeitkontrolle der Erkrankung und ihrer Symptome. Im Zentrum dieser Überlegung steht der Erhalt bzw. die Verbesserung der Lebensqualität. Auch Patienten bewerten diese beiden Parameter als entscheidend: 75 % sehen in einer nachhaltigen Kontrolle der Erkrankung den Schlüssel zur Verbesserung ihrer Lebensqualität bzw. der ihrer Kinder.<sup>11</sup>

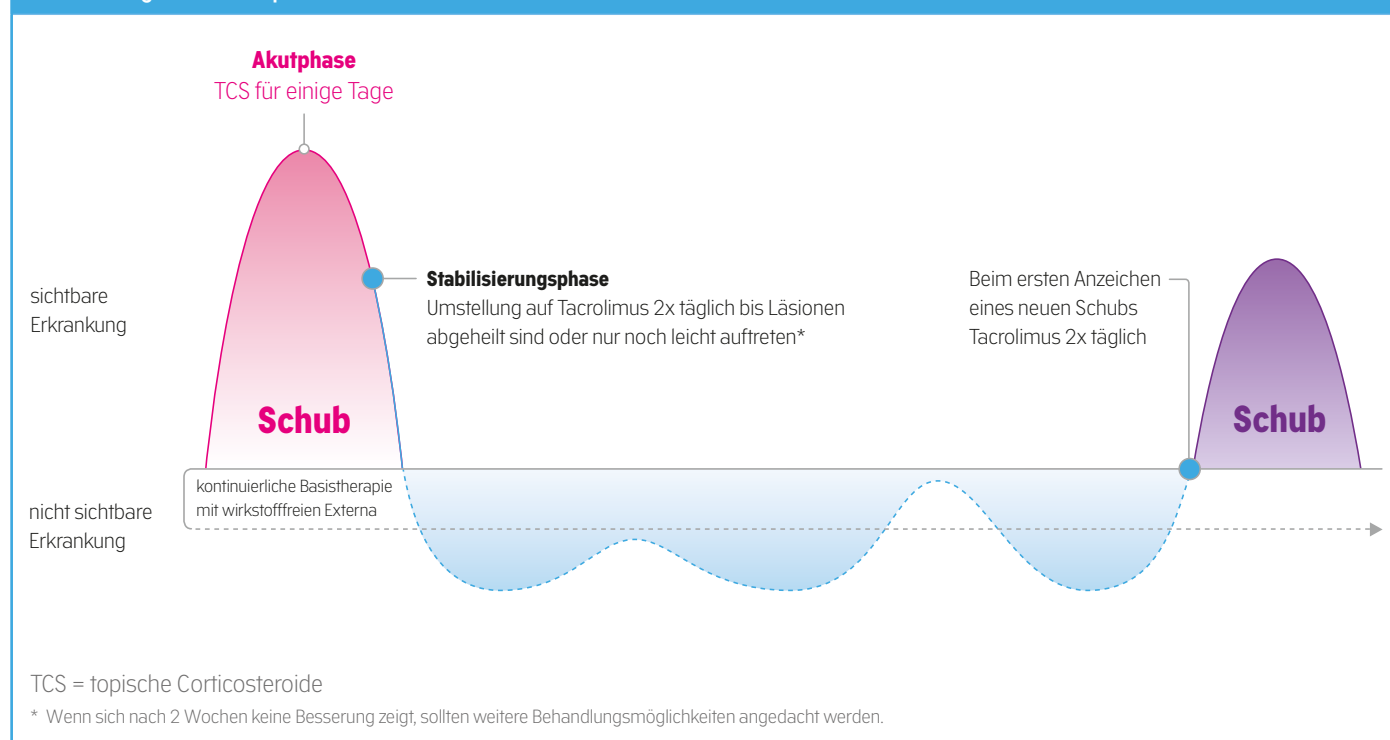
Aufgrund der bekannten nachteiligen Langzeiteffekte der TCS (z. B. Hautatrophie) ist ein dauerhafter Einsatz in der AE-Therapie nicht empfehlenswert. TCS eignen sich vor allem aufgrund der unterschiedlichen zur Verfügung stehenden Wirkstoffe und galenischen Auswahl<sup>10,12</sup> sowie ihrer guten Wirksamkeit für den kurzfristigen Einsatz, um den akuten Schub initial zu therapieren.<sup>32</sup> Sobald im

weiteren Verlauf der Behandlung eine Besserung einsetzt, ist es jedoch sinnvoll, die Therapie auf TCI umzustellen, um die Entzündung weiterhin zu behandeln, aber gleichzeitig die Regeneration der Hautbarriere zu fördern.<sup>32</sup> Abb. 12 zeigt ein mögliches Schema zur Anwendung.

Einige Autoren postulieren den Einsatz von Tacrolimus-Salbe im Rahmen der so genannten proaktiven Therapie. Im Unterschied zu dem in Abb. 12 dargestellten Schema sollen hier abgeheilte Hautstellen regelmäßig (2x wöchentlich jeweils 1x täglich) mit Tacrolimus-Salbe behandelt werden, um einen erneuten Schub zeitlich hinauszuzögern.<sup>10,32</sup> In Deutschland ist nur Tacrolimus-Salbe für den Einsatz in der proaktiven Therapie zugelassen.

Sowohl die proaktive Therapie als auch das in Abb. 12 dargestellte Behandlungsschema sind Optionen für eine wirksame Langzeitstrategie zur Erlangung einer dauerhaften Kontrolle der Erkrankung – sowohl bei erwachsenen als auch bei pädiatrischen Patienten.<sup>32</sup>

Abb. 12: Mögliches Therapieschema beim AE



## 8 Fazit

Das AE ist eine chronisch-entzündliche Hauterkrankung, die vor allem Kinder, aber auch Erwachsene betrifft. Klinisches Hauptmerkmal ist eine sehr trockene Haut mit rezidivierenden Ekzemen, die häufig einen sehr starken Juckreiz verursachen. Ziel der Therapie des AE ist vor allem, mittels einer nachhaltigen Kontrolle der Erkrankung die Lebensqualität Betroffener zu verbessern. Grundlage der Behandlung ist eine dauerhafte und konsequente topische Basistherapie mit Emollientien zur Hydratisierung der Haut. In akuten Phasen eignen sich TCS zur initialen Behandlung von Ekzemen, bis die Symptome unter Kontrolle sind. Aufgrund des Nebenwirkungspotenzials sollten TCS jedoch nur kurzzeitig eingesetzt werden. Die weiterführende antiinflammatorische Behandlung kann mit TCI vorgenommen werden, wobei Tacrolimus-Salbe eine höhere Wirksamkeit als Pimecrolimus-Creme aufweist bei vergleichbarer Sicherheit. Die initiale Behandlung mit TCS mit anschließendem Wechsel auf TCI bei dauerhafter Basistherapie stellt eine wirksame Langzeitstrategie zur Kontrolle der Erkrankung und zum Erhalt der Lebensqualität von Patienten dar.

## Quellen

- 1 Werfel T et al. *Allergo J Int* 2016; 25: 82–95
- 2 Werfel T et al. S2k-Leitlinie Neurodermitis, Hrsg. Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), AWMF-Registernummer: 013-027, Stand 03/2015, gültig bis 05/2018
- 3 Eichenfield LF et al. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70: 338–351
- 4 Thomsen SF *ISRN Allergy* 2014; 2014: 354250
- 5 D'Auria E et al. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2016; 34: 98–108
- 6 Leung DYM et al. *J Clin Invest* 2004; 113: 651–657
- 7 Weidinger S et al. *Lancet* 2016; 387: 1109–1122
- 8 Cury Martins et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015; Issue 7. Art. No.: CD009864
- 9 Al Shobaili HA *Pediatr Dermatol* 2010; 27: 618–623
- 10 Wollenberg A et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30: 729–747
- 11 Zuberbier T et al. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 226–232
- 12 Eichenfield LF et al. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 116–132
- 13 Galli E et al. *Ital J Pediatr* 2016; 42: 26–50
- 14 Kapp A et al. *J Dermatolog Treat* 2003; 14 (Suppl 1): 5–16
- 15 Ruzicka T et al. *N Engl J Med* 1997; 337: 816–821
- 16 Hanifin JM et al. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44 (1 Suppl): S28–S38
- 17 Paller A et al. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: S47–S57
- 18 Schachner LA et al. *Pediatrics* 2005; 116: e334–e342
- 19 Drake L et al. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44 (1 Suppl): S65–S72
- 20 Wollenberg A et al. *Allergy* 2008; 63: 742–750
- 21 Thaci D et al. *Br J Dermatol* 2008; 159: 1348–1356
- 22 Reitamo S, Allsopp R *J Dermatolog Treat* 2010; 21: 34–44
- 23 Reitamo S et al. *Br J Dermatol* 2005; 152: 1282–1289
- 24 Mandelin J et al. *Acta Derm-Venereol* 2010; 90: 170–174
- 25 Koo JYM et al. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: S195–S205
- 26 Dähnhardt-Pfeiffer S et al. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013; 11: 437–443
- 27 Fleischer Jr AB et al. *J Dermatol Treat* 2007; 18: 151–157
- 28 Paller AS et al. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 810–822
- 29 Kirsner RS et al. *Acta Derm Venerol* 2010; 90: 58–64
- 30 Legendre L et al. *J Am Acad Dermatol* 2015; 72: 992–1002
- 31 Margolis et al. *Dermatology* 2007; 214: 289–295
- 32 Paller AS et al. *Pediatrics* 2008; 122: e1210–e1218
- 33 Rustin MH *Br J Dermatol* 2007; 157: 861–873
- 34 Bieber T et al. *Allergy* 2007; 62: 184–189
- 35 Luger T et al. *J Dtsch Dermatol Ges* 2004; 2: 629–634

## Impressum

Autor: Prof. Dr. med. Dietrich Abeck (Haut-, Venen- und Allergiezentrum Nymphenburg, Renatastraße 72, 80639 München)

Der Autor dieser CME-Maßnahme wurde für die Autorenschaft mit 1.000 Euro durch den Sponsor honoriert.

Er hat in der Vergangenheit Honorare aus Autoren- bzw. Referententätigkeit erhalten.

Redaktion und Veranstalter: Rp. GmbH, Köln

Mit freundlicher Unterstützung von Leo Pharma