PÄDIATRISCHE ALLERGOLOGIE

IN KLINIK UND PRAXIS

SONDERHEFT

NEURODERMITIS

GPA
GESELLSCHAFT PÄDIATRISCHE ALLERGOLOGIE UMWELTMEDIZIN

Liebe Leserin, lieber Leser!

Das Atopische Ekzem stellt als chronisch-entzündliche Hauterkrankung sehr hohe Anforderungen an alle, die mit der Untersuchung und Behandlung betroffener Kinder und deren Familien befasst sind. Quälender Juckreiz, Schlafstörungen, Stigmatisierung, Begleiterkrankungen und zahlreiche andere Faktoren führen zu einer potenziell schwerwiegenden Einschränkung der Lebensqualität.

Gleichzeitig sind wir als Kinderärzte und Kinderallergologen die Hauptansprechpartner der häufig sehr jungen Patienten und ihrer Eltern. Es war daher höchste Zeit, dass die GPA dieser Erkrankung ein Schwerpunktheft widmet, das die wichtigsten Strategien für Diagnose und Therapie prägnant und praxisnah für Sie darstellt.

Frank Ahrens (Hamburg) fasst atopische und andere Komorbiditäten der Neurodermitis für uns zusammen und präsentiert die Ergebnisse aktueller epidemiologischer Untersuchungen zu diesem Thema. MAS, BAMSE, KIGGS und ISAAC: Besteht Bezug zu unserem täglichen Handeln?

Frau Kollegin Neustädter (Nürnberg) stellt bekannte und neue kutane Komplikationen des Atopischen Ekzems in den Mittelpunkt ihres Artikels. Wie sind Hautinfektionen mit Viren und Bakterien klinisch sicher zu erkennen? Wann sollen wir antibiotisch oder antiviral behandeln? Antworten auf diese und andere Fragen finden sie in diesem sehr gelungenen Beitrag.

Lars Lange (Bonn) befasst sich mit Sinn und (völligem) Unsinn allergologischer Untersuchungen bei Kindern mit Atopischem Ekzem. Kenntnisreich und detailliert zeigt er uns auf, welche Betroffenen von einer kinderallergologischen Diagnostik profitieren können – und welche nicht!

Katja Nemat (Dresden) und Koautorinnen erläutern uns in ihrem Beitrag entscheidende Grundlagen und praktische Aspekte der Basistherapie des Atopischen Ekzems. Orientiert an der aktuellen AWMF-Leitlinie „Neurodermitis“ und anhand zahlreicher Übersichten und Abbildungen vermitteln uns die Autorinnen ganz konkret, wann welches Basis-Externum in welcher Menge eingesetzt werden sollte.

Hagen Ott (Hannover) geht auf Prinzipien der antiinflammatorischen Lokaltherapie des Atopischen Ekzems ein. Um effektiv und sicher zu behandeln, ist eine profunde Kenntnis der verfügbaren Substanzen erforderlich. Dieser Artikel illustriert Pharmakologie, Nebenwirkungen und Anwendungsmöglichkeiten topischer Glukokortikoide und Immunmodulatoren.

Abschließend weist uns Frau Kollegin Petersen (Hamburg) zukünftige Möglichkeiten der antientzündlichen Behandlung des Atopischen Ekzems auf: Tofacitinib, Crisaborol, Dupilumab & Co. Wie wirken diese Substanzen? Gibt es absehbare oder bereits bekannte Risiken? Ist ein baldiger klinischer Einsatz auch in der Pädiatrie absehbar? Antworten auf diese Fragen finden Sie in diesem hoch aktuellen Artikel.

Wir wünschen Ihnen eine spannende Lektüre und hoffen gemeinsam mit den Autorinnen und Autoren, dass dieses Sonderheft zu einer besseren Versorgung betroffener Säuglinge, Klein- und Schulkinder beiträgt.

Frank Ahrens und Hagen Ott

Dr. med. Frank Ahrens

Altonaer Kinderkrankenhaus gGmbH
22763 Hamburg,
frank.ahrens@kinderkrankenhaus.net

PD Dr. Hagen Ott

Kinder- und Jugendkrankenhaus
AUF DER BULT
30173 Hannover,
dermatologie@hka.de

Inhalt / Impressum

6 Neurodermitis und die Komorbiditäten
Als Komorbidität oder Begleiterkrankung (Comorbidity) werden in der Medizin ein oder mehrere zusätzlich zu einer Grunderkrankung (Indexerkrankung) vorliegende, diagnostisch abgrenzbare Krankheits- oder Störungsbilder bezeichnet (Doppel- oder Mehrfachdiagnose). Komorbiditäten können, müssen aber nicht – im Sinne einer Folgeerkrankung – ursächlich mit der Grunderkrankung zusammenhängen. Bei der Neurodermitis sind als Komorbiditäten v. a. allergische Krankheiten, andere Hautkrankheiten (z. B. Ichthyosis vulgaris) sowie psychosomatische Begleiterkrankungen zu nennen. Bei Patienten mit Neurodermitis tritt zudem eine Reihe ganz anderer Krankheiten laut epidemiologischer Daten gehäuft auf.

12 Kutane Komplikationen des Atopischen Ekzems: Diagnostik und klinisches Management in der pädiatrischen Praxis
Die Neurodermitis (Atopisches Ekzem, Atopische Dermatitis) ist mit einer Lebenszeitprävalenz von 14,3 % die häufigste chronisch-entzündliche Hauterkrankung der 0- bis 17-Jährigen. Als kutane Komplikationen können insbesondere Infektionen mit Viren, Bakterien oder Pilzen auftreten, deren Diagnostik und Therapie Gegenstand dieses Artikels sind.

17 Allergologische Diagnostik bei Atopischem Ekzem im Kindesalter: wann sinnvoll, wann überflüssig?
Nur wenige Krankheitsbilder sind nach Ansicht der Patienten bzw. ihrer Eltern so eng mit einer Allergie verknüpft wie das Atopische Ekzem. Anhand aktueller Daten aus Studien der letzten 3 Jahre lässt sich besser eingrenzen, welche Patienten mit Atopischem Ekzem ein erhöhtes Risiko für eine klinisch relevante Allergie aufweisen und welche Allergene berücksichtigt werden sollten.

25 Basis-Externatherapie des Atopischen Ekzems: Vorgehen in der pädiatrischen Praxis
Die Basistherapie – die Reinigung der Haut und die Behandlung mit hydratisierenden und rückfettenden, wirkstofffreien Externa – hat einen zentralen Stellenwert beim Atopischen Ekzem. Sie wird zur Behandlung der Xerosis cutis und Verbesserung der Hautbarrierefunktion in jedem Stadium der Erkrankung empfohlen, muss jedoch an den jeweiligen Hautbefund und ggf. andere Faktoren angepasst werden. Bei Vorliegen eines primären und bei Entstehung eines sekundären Hautbarrieredefekts im Verlauf der Hauterkrankung ist der Stellenwert der Basisexterna im Behandlungskonzept hoch. So kann der Bedarf an antiinflammtorischen Wirkstoffen durch eine konsequente Basistherapie deutlich reduziert werden.

35 Antiinflammatorische Lokaltherapie des Atopischen Ekzems: Effektive und sichere Behandlung akuter Exazerbationen
Akute Exazerbationen des Atopischen Ekzems treten bei Säuglingen und Kleinkindern besonders häufig auf und führen in allen Altersklassen zu einer potenziell schwerwiegenden Einschränkung der Lebensqualität. Eine ursächliche Behandlung oder gar Heilung dieser Hauterkrankung ist noch immer nicht möglich, die Triggerfaktoren lassen sich nur selten identifizieren und meiden. Daher spielt die symptomatische Modulation der kutanen Entzündungsreaktion eine zentrale Rolle im klinischen Management akuter und subakuter Krankheitsverläufe.

41 Neue Wirkstoffe zur Behandlung des Atopischen Ekzems im Kindesalter
Die Pathogenese des Atopischen Ekzems ist gekennzeichnet durch einen Defekt der epidermalen Barriere und eine proinflammatorische Dysregulation der Entzündungsreaktion. Durch Juckreiz und anschließendes Kratzen wird die Hautbarriere weiter irritiert und die Entzündung verstärkt. Im Gegensatz zu den bekannten Immunsuppressiva wirkt eine neue Generation von Medikamenten selektiv immunsuppressiv. Beispielhaft werden hier Tofacitinib, Crisaborol und Dupilumab beschrieben.

44 Leitbild der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie

Pädiatrische Allergologie in Klinik und Praxis, Sonderheft „Neurodermitis“

Herausgeber:
Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e. V., Rathausstraße 10, 52072 Aachen, Tel. 0241 / 9800-486, Fax 0241 / 9800-259, gpa.ev@t-online.de, www.gpau.de

Verlag:
iKOMM • Information und Kommunikation im Gesundheitswesen GmbH, Friesenstraße 14, 53175 Bonn, Tel. 0228 / 373841, Fax 0228 / 373840, info@ikomm.info, www.ikomm.info
Verlagsleitung: Dr. Ulrich Kümmel

Schriftleitung:
Dr. med. Frank Ahrens, Altonaer Kinderkrankenhaus gGmbH, 22763 Hamburg, frank.ahrens@kinderkrankenhaus.net
PD Dr. Hagen Ott, Kinder- und Jugendkrankenhaus AUF DER BULT, 30173 Hannover, dermatologie@hka.de

Redaktion:
Dr. med. Susanne Meinrenken, 28759 Bremen, susanne.meinrenken@sprachzeug.de

Bildnachweis: Dr. F. Ahrens: S. 3 links | **fotolia.com:** S. 43: Kaspars Grinvalds, S. 45: StingerMKO (verändert iKOMM) | **Dr. H. Ott:** Titelbild, S. 3 rechts, S. 13, 14, 15, 36, 41

Layout: kippconcept gmbh, Bonn

ISSN: 2364-3455

Stand: September 2017

Neurodermitis und die Komorbiditäten

Frank Ahrens, Hamburg

Als Komorbidität oder Begleiterkrankung (Comorbidity) werden in der Medizin ein oder mehrere zusätzlich zu einer Grunderkrankung (Indexerkrankung) vorliegende, diagnostisch abgrenzbare Krankheits- oder Störungsbilder bezeichnet (Doppel- oder Mehrfachdiagnose). Komorbiditäten können, müssen aber nicht – im Sinne einer Folgeerkrankung – ursächlich mit der Grunderkrankung zusammenhängen.

Neurodermitis und Atopie

Die Neurodermitis kann im Verlauf und/oder auch gleichzeitig mit vielen anderen Erkrankungen auftreten. Manche Komorbiditäten sind häufig, andere selten und auch das Vorhandensein mehrerer Erkrankungen gleichzeitig kennen wir natürlich alle. Am häufigsten assoziiert sind die Erkrankungen, die dem atopischen Formenkreis zugerechnet werden, wie allergische Konjunktivitis, allergische Rhinitis, Asthma bronchiale, allergische Enterokolitis, seltener Urtikaria, Nahrungsmittelallergie und Anaphylaxie.

Durch Querschnittstudien, aber auch durch Längsschnittstudien an Geburtskohorten haben wir in den letzten Jahrzehnten viele Erkenntnisse dazugewonnen, zuletzt auch vermehrt über nichtallergische Komorbiditäten (s. u.). Alle diese neuen Erkenntnisse eröffnen Fragen zur Prävention und Therapie. So viel die epidemiologischen Kohortenstudien auch geleistet haben – am Ende müssen diese Erkenntnisse wieder auf den Einzelfall bzw. auf die einzelne Familie heruntergebrochen werden. Dabei ist der Pädiater, der die individuellen Verläufe gut kennt, zunächst der wichtigste Ansprechpartner. Er begleitet später die Transition ins Erwachsenenalter nicht zuletzt im Sinne der Sekundär- und Tertiärprävention.

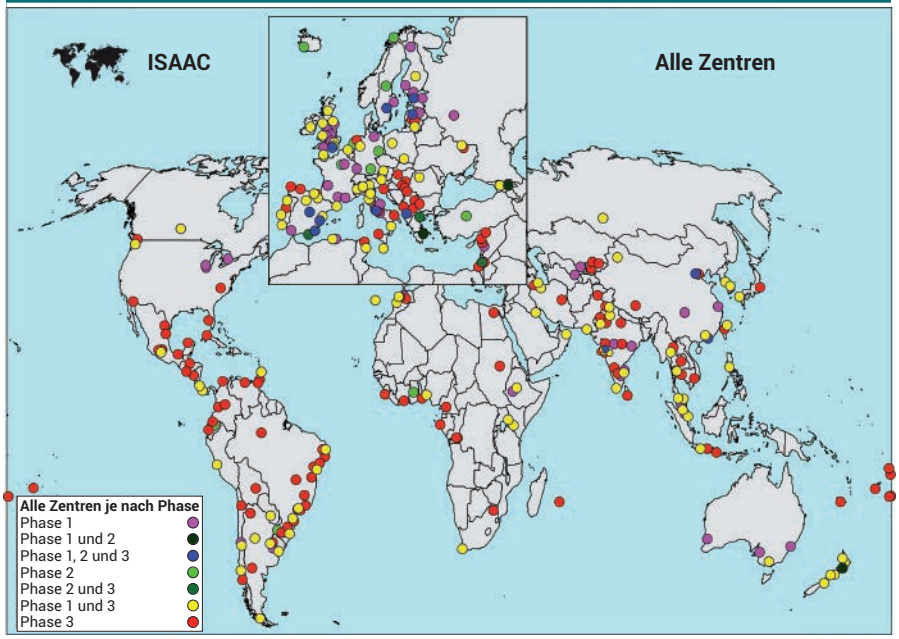
Eine Schätzung der ökonomischen Last sämtlicher Allergien durch Arbeitsausfälle in der EU ergab eine Summe von 50–150 Milliarden Euro. Hiervon könnte durch optimierte Behandlung das meiste eingespart werden, da die durchschnittlichen Behandlungskosten nur etwa 125 € pro Allergiker betragen [16]. Also ist es auch volkswirtschaftlich betrachtet essenziell, auf die individuellen Therapiebedürfnisse unserer Patienten einzugehen.

Die klassischen Prävalenzen der atopischen Erkrankungen sind aus der internationalen ISAAC-Studie (International Study on Asthma and Allergy in Childhood) abzulesen [8]. In dieses epidemiologische Studienprogramm wurden inzwischen fast 2 Millionen Kinder in mehr als 300 Zentren (Abb. 1) und mehr als 100 Ländern eingeschlossen. Es wurden viele Erkenntnisse zur Methodologie gewonnen, aber es sind auch die weltweite Verteilung der atopischen Erkrankungen noch genauer und – durch die Wiederholung der gleichen Erhebungen – auch ein zeitlicher Trend erkennbar geworden.

Eine gute Übersicht über viele Kohortenstudien zur Epidemiologie atopischer Erkrankungen gewährt die Arbeit von Alduraywish et al. [2] (Tab. 1).

Um auch für in Deutschland lebende Kinder zuverlässigere Daten zu gewinnen, wurden in der KIGGS-Studie (Studie zur

Abbildung 1. ISAAC Zentren



aus: International Study on Asthma and Allergy in Childhood (**http://isaac.auckland.ac.nz/story/centres/centresintro.php**) [8]

Tabelle 1. Geburtskohortenstudien, die die Assoziation zwischen der Nahrungsmittelsensibilisierung und der nachfolgenden Entwicklung eines Asthma bronchiale untersucht haben

Name der Kohorte, Land	Jahr der Rekrutierung (ursprüngliche Probandenzahl)	Studien-population*	Getestete Nahrungsmittel-allergene (Testverfahren)	Publikation (Erstautor, Jahr)	Anzahl der analysierten Probanden in % an der Gesamt-kohorte	Diagnostizierte Allergien	Qualität**
The German Multicenter Allergy Study (MAS), Deutschland	1990 (1314)	Populations-basiert mit höherem Anteil an Atopikern (47 %)	Hühnerei, Milch, Weizen, Soja-bohne (sIgE)	Kulig (1998)	–	Asthma, Allergische Rhinitis	6/9
				Kulig (2000)	–	Saisonale aller-gische Rhinitis	5/9
				Illi (2001)	1062 (80,8 %)	Asthma	6/9
The Wayne County Health, Environment, Allergy and Asthma Lon-gitudinal Study (WHEALS Geburtenkohorte), USA	2003–2007 (1258)	Populations-basiert	Hühnerei, Milch, Erdnuss (sIgE)	Havstad (2014)	594 (47%)	Asthma	5/9
The Danish Allergy Research Center cohort (DARC Geburtenkohorte) Dänemark	1998–1999 (562)	Populations-basiert	Hühnerei, Milch (SPT und sIgE)	Kjaer (2009)	S-IgE → 325 (57,8 %) SPT → 382 (68 %)	Asthma, Ekzem, Allergische Rhinitis	7/9
The Gifu Allergy and Immunology Cohort Study (GAICS), Japan	2004–2005 (314)	Populations-basiert	Hühnerei, Milch, Weizen, Soja-bohne (sIgE)	Kawamoto (2012)	171 (54,5 %)	Asthma, Ekzem	5/9
The Prediction of Allergies in Taiwanese Children Study (PATCH), Taiwan	2007–2010 (258)	Populations-basiert	Hühnerei, Milch, Weizen (sIgE)	Chiu (2014)	182 (70,5 %)	Asthma, Ekzem, Allergische Rhinitis	5/9
German Infant Nutrional Intervention (GINIplus) study, Deutschland	1995–1998 (2252)	Hohes Atopierisiko	Hühnerei, Milch, Sojabohne (sIgE)	Brockow (2009)	1290 (57,3 %)	Asthma, Ekzem, Allergische Rhinitis	7/9
The Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy (PIAMA) Geburtenkohorte, Niederlande	1996–1997 (855)	Hohes Atopierisiko	Hühnerei, Milch (sIgE)	Bekkers (2013)	–	Asthma	6/9
The Melbourne Atopy Cohort Study (MACS), Australien	1990–1994 (620)	Hohes Atopierisiko	Hühnerei, Milch, Erdnuss (SPT)	Lowe (2007)	552 (89 %)	Ekzem	7/9
The Childhood Asthma Prevention Study (CAPS), Australien	1997–2000 (616)	Hohes Atopierisiko	Hühnerei, Milch, Erdnuss (SPT)	Garden (2013)	509 (83 %)	Asthma, Ekzem, Allergische Rhinitis	6/9
Ohne speziellen Namen, bekannt als South Wales Cohort, UK	– (497)	Hohes Atopierisiko	Hühnerei, Milch (SPT)	Burr (1997)	437 (88 %)	Asthma, Ekzem	6/9
Ohne speziellen Namen, bekannt als Swedish Birth Cohort, Schweden	1997–2000 (268)	Hohes Atopierisiko	Hühnerei, Milch, Erdnuss, Soja-bohne, Kabeljau (sIgE)	Söderström (2011)	–	Asthma, Ekzem	6/9
Ohne speziellen Namen, bekannt als Poole Birth Cohort, UK	1976–1977 (100)	Hohes Atopierisiko	Hühnerei, Milch (SPT)	Rhodes (2001)	63 (63 %)	Asthma	6/9
Ohne speziellen Namen, bekannt als San Diego Birth Cohort, USA	–	Hohes Atopierisiko	Hühnerei, Milch, Erdnuss, Kabel-jau, Shrimps, Walnuss (SPT)	Zeiger (1995)	–	Asthma, Ekzem, Allergische Rhinitis	6/9

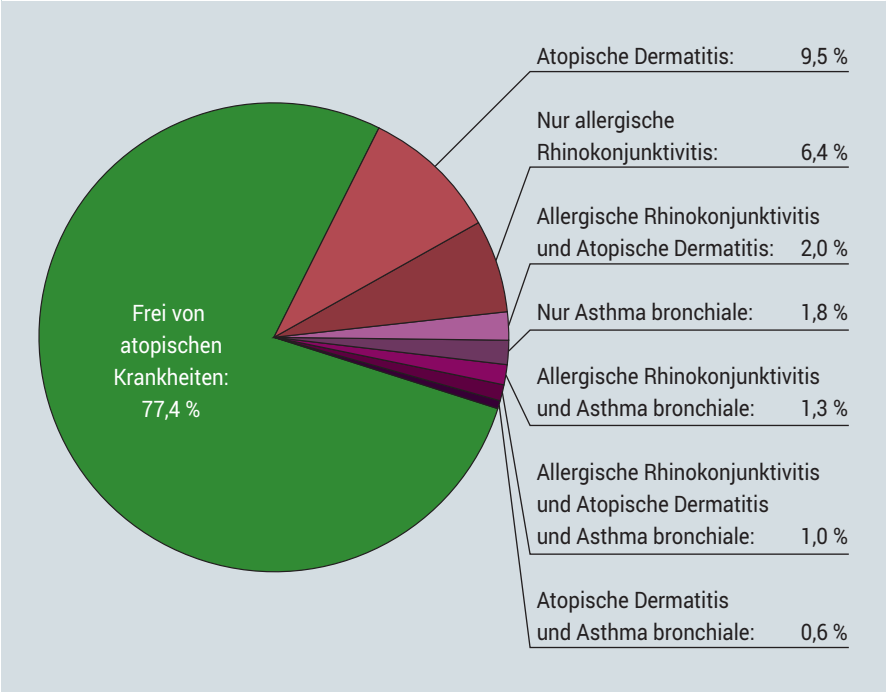
sIgE = serumspezifisches IgE; SPT = Haut-Prick-Test

* „Hohes Risiko“ wurde in den Studien jeweils definiert, meist in Bezug auf eine Atopie bei Eltern bzw. nahe Verwandten

** Die Qualität wurde anhand von Kriterien wie Auswahl, Vergleichbarkeit, Methoden der Datenerhebung, Follow-up etc bewertet

aus: [2]

Abbildung 2. KIGGS-Daten und mehrere atopische Manifestationen. Lebenszeitprävalenz atopischer Krankheiten bei Kindern in Deutschland



modifiziert nach Schmitz et al. 2012 [12]

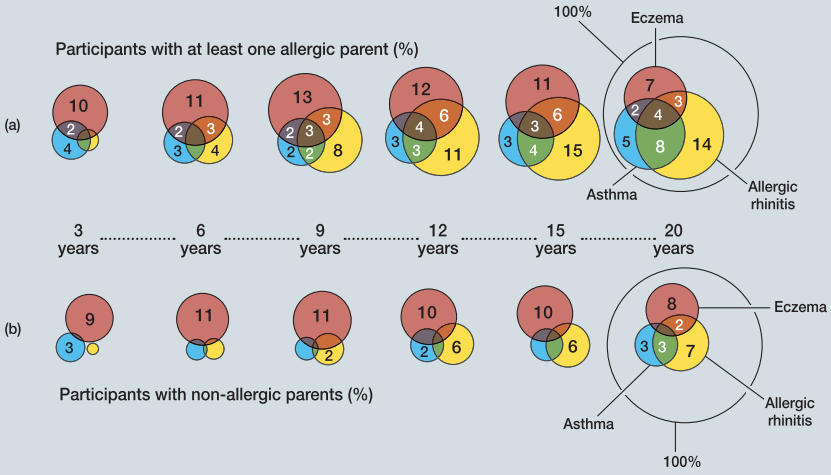
Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland des RKI) Daten zur Atopieprävalenz erhoben. Dabei wurden 17.641 Teilnehmer zwischen 0 und 18 Jahren befragt. Von 22,6 % Kindern und Jugendlichen mit Atopie wies ungefähr jeder 10. mehrere Manifestationen auf (Abb. 2) [12].

Die Multizentrische Allergie Studie (MAS-90) ist eine Langzeitbeobachtung von Kindern zur Entwicklung allergischer Erkrankungen. Insgesamt 1314 Neugeborene des Jahres 1990 aus Berlin, Düsseldorf, Mainz, Freiburg und München wurden in diese Geburtskohorte eingeschlossen und seitdem regelmäßig zu Allergien befragt und untersucht. In dieser Studie sind inzwischen Verlaufsdaten über 20 Jahre ausgewertet worden [7] (Abb. 3). In jeder Altersgruppe ist daher inzwischen die Inzidenz der verschiedenen atopischen Manifestationen bekannt. Inwieweit hieraus ein individueller atopischer Marsch abzuleiten ist, ist natürlich nicht klar, aber der Pädiater weiß, welche Entwicklungen und Risiken in der Betreuung der Kinder auf ihn zukommen. Multimorbidität der untersuchten Erkrankungen ist bei 8,5 % der Studienpatienten beobachtet worden. In der schwedischen BAMSE-Studie wurde diese Zahl mit 7,5 % angegeben [4].

Neurodermitis und andere Hauterkrankungen

Selbstverständlich können viele andere Hauterkrankungen zusammen mit der Neurodermitis auftreten. Einige sind als Komplikation aufzufassen, wie zum Beispiel das Eczema herpeticatum (siehe Artikel von Neustädter et al in dieser Ausgabe, S. 10), andere treten vielleicht rein zufällig zusammen auf (z. B. Psoriasis) und andere sind vielleicht ätiologisch verknüpft, wie z. B. die Ichthyosis

Abbildung 3. 20-Jahres-Daten aus der MAS-90 Studie



a) Prozentanteil aller Teilnehmer mit allergischen Eltern, b) Prozentanteil aller Teilnehmer mit nicht-allergischen Eltern; Multimorbidität mit Asthma, Ekzem und allergischer Rhinitis bis zum Alter von 20 Jahren (n = 941), mit elterlicher Allergie und Alter. Asthma war definiert als mindestens 2 von 3 Kriterien: (1) Arztdiagnose jemals Asthma, (2) irgendein hinweisendes Symptom in den letzten 12 Monaten (Pfeifen, Atemnot, trockener Husten in der Nacht) oder (3) Asthmamedikation in den letzten 12 Monaten (22–24). Allergische Rhinitis war definiert als laufende, juckende oder verstopfte Nase ohne Erkältung in den letzten 12 Monaten. (20). Ekzem war definiert als juckender Ausschlag, der länger als 6 Monate gedauert hat und in Arm- oder Kniebeuge, Handgelenken, Fußgelenken, Hals oder Gesicht in den letzten 12 Monaten. Überlappende Areale ohne Zahl: Prävalenz < 1,5 %.

aus: Gough et al. 2015 [7]

vulgaris. In jedem Fall können kutane Komorbiditäten die erforderlichen Behandlungsstrategien beeinflussen.

Ichthyosis vulgaris (Filaggrin-Defizienz)

Die Ichthyosis vulgaris wird durch eine „Loss of function“-Mutation im Filaggrin-Gen verursacht. Mit etwa 7 % ist die ist Ichthyosis vulgaris in der deutschen Bevölkerung die häufigste und bedeutendste Keratinisierungsstörung. Tatsächlich sind durch genomweite Assoziationsstudien keine weiteren häufigen „Hautsignale“ identifiziert worden, die mit dem atopischen Ekzem assoziiert waren. [11]. Mit Vorhandensein der Filaggrin-Mutation erhöht sich das Ekzemrisiko ebenso wie das Sensibilisierungsrisiko für Allergene deutlich. Je nach untersuchter Population haben 25–50% der Neurodermitispatienten eine Filaggrin-Mutation.

Auch wenn Filaggrin in den Atemwegen nicht vorkommt, ist statistisch ein erhöhtes Risiko für ein späteres Asthma mit der Mutation verbunden. In der populationsbasierten BAMSE-Kohortenstudie konnte nicht gezeigt werden, dass die Filaggrin-Mutation für einen schweren Verlauf der Neurodermitis verantwortlich wäre [4]. Die frühe Barrierestörung spielt möglicherweise bei der Sensibilisierung gegen Allergene im ersten Lebensjahr eine sehr wichtige Rolle. Derzeit werden Präventionsstudien durchgeführt, die untersuchen, ob ein frühzeitiges regelmäßiges Eincremen die Ekzem- und Allergieinzidenzen senken kann. Erste Daten sprechen dafür, dass es so ist.

Die Ichthyosis vulgaris erfordert zum einen eine intensive Haut-Basistherapie, zum anderen eine modifizierte differenzierte Beratung der Neurodermitispatienten bei gleichzeitigem Vorliegen beider Erkrankungen [1].

Urticaria factitia

Bei Urticaria factitia bzw. urticariellem Dermographismus kann die Juck-Kratz-Spirale auch unabhängig von der Neurodermitis angestoßen werden und mündet dann in einem Ekzemschub. Orale Antihistaminika können dies möglicherweise verhindern.

Kontaktekzem

In der schwedischen BAMSE-Kohorte wurde eine Kontaktsensibilisierung mittels Epikutantest bei 15,3 % der getesteten Jugendlichen gefunden [10]. Dies entspricht in etwa auch den Sensibilisierungsraten der Erwachsenen. Genaue Zahlen für den Zusammenhang von Kontaktekzemen mit dem Verlust der Barrierefunktion bei z. B. Patienten mit Filaggrin-Mutation sind nicht bekannt. Pathophysiologisch ist das denkbar und wird auch diskutiert [5]. In der Risikogruppe der Industriearbeiter, bei der Kontaktallergien sehr häufig sind, ist das Risiko einer Kontaktallergie durch die Filaggrin-Mutation weiter stark erhöht [13].

Ob das Risiko für das Vorliegen einer Kontaktallergie durch die Neurodermitis erhöht wird, ist umstritten, da widersprüchliche Studienergebnisse vorliegen. Bisher wird daher empfohlen, bei therapierefraktärem Ekzem auch nach Kontaktallergien zu suchen, da durch eine Meidung eine Besserung zu erzielen ist.

Neurodermitis und Psychosomatische Komorbiditäten

Juckreiz und Schmerzen können zu erheblichen Schlafstörungen führen. Hierdurch wird die Lebensqualität erheblich eingeschränkt. Dies betrifft die Kinder als auch deren Betreuungspersonen (sprich meist die Eltern), auch mit allen Implikationen für die Teilhabe am Arbeitsmarkt oder am sozialen Leben. Eine Studie an über 1000 erwachsenen Neurodermitispatienten zeigte über 8 gestörte Nächte im Schub, was sich im Mittel auf 81 gestörte Nächte im Jahr summiert [17]. Der Schlafverlust korreliert dabei nicht automatisch mit der Krankheitsschwere. Ein Studie von Touchette et al. [15] lässt die Vermutung aufkommen, dass kürzere Schlafdauer in den ersten 3 Lebensjahren mit Hyperaktivität / Impulsivität und niedrigerer kognitiver Leistung in Entwicklungstests im Alter von 6 Jahren verknüpft ist. Dies würde implizieren, dass unzureichender Schlaf in den ersten Lebensjahren Konsequenzen für die Hirnentwicklung haben würde und dass die Hirnentwicklung gegenüber Schlafverlust empfindlich ist. Da der Schlaf der Kinder mit Neurodermitis in den ersten Lebensjahren besonders gestört ist, würde dieses bedeuten, dass diese Gruppe eine Beeinträchtigung ihrer neurokognitiven Entwicklung zu befürchten hätte. Diese wichtige Frage ist Moment nicht zu beantworten, da es praktisch kaum Studien zur neurokognitiven Entwicklung der Kinder mit Neurodermitis gibt.

Jeder 5. Erwachsene mit Neurodermitis hegt Selbstmordgedanken [6]. Im dänischen Patientenregister ist die Neurodermitis mit Angst, Depression und Selbstmordgedanken assoziiert. Die Symptome sind aber zumeist nicht schwer [14].

In der bereits zitierten schwedischen BAMSE-Kohortenstudie ist, auch unabhängig vom Verlaufstyp der Atopischen Dermatitis, keine signifikante Assoziation zwischen Medikation im Schulalter gegen Depression, ADHS, Migräne oder Epilepsie gefunden worden [9]. Möglicherweise wäre der Zusammenhang doch hergestellt worden, wenn schwere Fälle isoliert hätten betrachtet werden können.

Neurodermitis und andere möglicherweise unzusammenhängende Erkrankungen

Augustin et al. haben aus den Krankenkassendaten von 1,64 Millionen Personen 293.181 Kinder- und Jugendliche unter 18 extrahiert. Hieraus wiederum wurde mithilfe der ICD-10-Diagnosen für Psoriasis und das Atopische Ekzem nach Komorbidiäten gesucht. Für eine Reihe von Erkrankungen ergeben sich signifikant erhöhte Prävalenz-Ratios. Für die meisten Erkrankungen ist dies keine Überraschung (Tab. 2). Dass aber Übergewicht, Hyperlipidämie und ischämische Herzerkrankungen dabei sind, wäre vielleicht nicht vermutet worden [3].

Zusammenfassung

Die erfolgreiche Therapie der Neurodermitis ist manchmal eine Herausforderung. Mögliche Komorbiditäten machen das Krankheitsbild noch komplexer, aber möglicherweise liegt hier auch der Schlüssel zum Erfolg. Oft besteht vielleicht noch nicht mal ein kausaler Zusammenhang, aber trotzdem eine Option zur Verbesserung der Lebensqualität, indem wir die begleitenden Faktoren beachten und therapieren.

Dr. med. Frank Ahrens

Altonaer Kinderkrankenhaus von 1859 gGmbH
Bleickenallee 38 | 22763 Hamburg
frank.ahrens@kinderkrankenhaus.net

Interessenkonflikt:
Der Autor hat Vortragshonorare von Novartis und Vertex erhalten.

Tabelle 2. Prävalenz (%) und Prävalenz-Ratio ausgewählter Komorbiditäten bei Kindern mit Psoriasis (PSO) (n = 1313) und ohne Psoriasis (n = 291.868) und bei Kindern mit Atopischem Ekzem (AE) (n = 30.354) und ohne Atopisches Ekzem (n = 262.827) nach deutschen Krankenkassendaten

Diagnose	Mit PSO	Ohne PSO	PR	95% CI	p	Mit AE	Ohne AE	PR	95% CI	p
Arthritis	0,15	0,01	15,25	3,64–63,98	+	0,01	0,01	2,00	0,57–6,97	–
Iridozyklitis	0,38	0,04	9,55	3,90–23,42	+	0,06	0,03	2,00	1,20–3,33	+
Alopecia areata	0,46	0,12	3,82	1,70–8,58	+	0,21	0,09	2,34	1,77–3,08	+
Nagel-erkrankungen	2,89	0,93	3,17	2,29–4,39	+	1,29	0,78	1,66	1,49–1,85	+
Colitis ulcerosa	0,15	0,05	3,05	0,75–12,32	–	0,07	0,04	1,75	1,10–2,79	+
Atopisches Ekzem	24,52	10,29	2,83	2,50–3,21	+	100,00	0,00	n.a.	n.a.	n.a.
Impetigo	3,35	1,47	2,32	1,72–3,14	+	3,57	1,07	3,42	3,19–3,68	+
Kontakt-dermatitis	3,66	1,73	2,16	1,61–2,88	+	3,61	1,32	2,80	2,61–3,00	+
Arterielle Hypertonie	0,91	0,44	2,09	1,18–3,69	+	0,40	0,39	1,03	0,85–1,24	–
Vitiligo	0,23	0,11	2,08	0,67–6,49	–	0,26	0,08	3,26	2,51–4,22	+
Diabetes mellitus	0,61	0,31	1,97	0,98–3,96	–	0,34	0,26	1,31	1,06–1,61	+
Übergewicht / Adipositas	7,08	3,61	1,89	1,53–2,34	+	4,11	3,10	1,34	1,26–1,42	+
Hyper-lipidämie	1,14	0,64	1,79	1,08–2,99	+	0,71	0,55	1,29	1,12–1,49	+
Virale Warzen	12,11	7,29	1,75	1,48–2,07	+	9,76	6,10	1,66	1,60–1,73	+
Depression	1,29	0,77	1,69	1,05–2,73	+	0,83	0,67	1,24	1,09–1,42	+
Keratitis	0,53	0,32	1,67	0,79–3,52	–	0,33	0,28	1,18	0,96–1,45	–
Allergische Rhinitis	15,16	9,70	1,66	1,43–1,93	+	19,64	7,44	3,04	2,95–3,14	+
Bronchial asthma	12,19	9,36	1,34	1,14–1,59	+	19,04	7,16	3,05	2,95–3,15	+
Herpes-infektion	2,74	2,12	1,30	0,93–1,81	–	3,41	1,71	2,03	1,89–2,17	+
Ischämische Herzkrankheit	0,08	0,06	1,27	0,18–9,07	–	0,08	0,05	1,60	1,04–2,47	+
ADHS	8,07	7,14	1,14	0,94–1,39	–	8,11	6,10	1,36	1,30–1,42	+
Urtikaria	2,28	2,03	1,13	0,79–1,62	–	3,61	1,60	2,30	2,15–2,46	+
Chronische Bronchitis	2,21	2,10	1,05	0,73–1,52	–	3,88	1,64	2,42	2,27–2,59	+
Crohn-Krankheit	0,00	0,07	0,00	n.a.	n.a.	0,08	0,06	1,33	0,87–2,04	–

ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit mit / ohne Hyperaktivitäts-Syndrom; CI: Konfidenzintervall; AE: Atopisches Ekzem; n.a. nicht zutreffend; PR: Prävalenz; PSO: Psoriasis; + statistisch signifikant ($p < 0,05$)

nach: Augustin et al. [3]

Literatur

1 Ahrens, Frank, Filaggrin und die Folgen. Pädiatrische Allergologie 1, 2015, 5-9

2 Alduraywish SA, Lodge CJ, Campbell B et al. The march from early life food sensitization to allergic disease: a systematic review and meta-analyses of birth cohort studies. Allergy 2016; 71(1): 77-89

3 Augustin M, Radtke MA, Glaeske G et al. Epidemiology and Comorbidity in Children with Psoriasis and Atopic Eczema. Dermatology 2015; 231(1): 35-40

4 Ballardini N, Kull I, Söderhäll C, Lilja G, Wickman M, Wahlgren CF. Eczema severity in preadolescent children and its relation to sex, filaggrin mutations, asthma, rhinitis, aggravating factors and topical treatment: a report from the BAMSE birth cohort. Br J Dermatol. 2013; 168(3): 588-94

5 Chandler W. Rundle, BS, Daniel Bergman, BS, Alina Goldenberg, MD, MAS, Sharon E. Jacob, MD, Contact dermatitis considerations in atopic dermatitis. Clinics in Dermatology 2017; 35: 367–374

6 Dieris-Hirche J, Gieler U, Petrak F, Milch W, Te Wildt B, Dieris B, Herpertz S., Suicidal Ideation in Adult Patients with Atopic Dermatitis: A German Cross-sectional Study. Acta Derm Venereol. 2017 Jul 5 (ePub ahead of print)

7 Gough H, Grabenhenrich L, Reich A, et al. Allergic multimorbidity of asthma, rhinitis and eczema over 20 years in the German birth cohort MAS. Pediatric Allergy and Immunology 2015; 26(5): 431-437

8 ISAAC: International Study on Asthma and Allergy in Childhood (**http://isaac.auckland.ac.nz/**)

9 Johansson EK, Ballardini N, Kull I, Bergstroem A, Wahlgren C-F. Association between preschool eczema and medication for attention-deficit / hyperactivity disorder in school age. Pediatr Allergy Immunol 2017: 28: 44–50

10 Lagrelius M, Wahlgren CF, Matura M, Kull I, Lidén C. High prevalence of contact allergy in adolescence: results from the population-based BAMSE birth cohort Contact Dermatitis. 2016; 74(1): 44-51

11 Schaarschmidt H et al. A genome-wide association study reveals 2 new susceptibility loci for atopic dermatitis. J. Allergy Clin Immunol 2015; 136(3): 802-6

12 Schmitz R, Atzpodien K, Schlaud M. Prevalence and risk factors of atopic diseases in German children and adolescents – a nationwide health report. Pediatr Allergy Immunol 2012: 23: 716–723

13 Timmerman JG, Heederik D, Spee T et al. Contact dermatitis in the construction industry: the role of filaggrin loss-of-function mutations. British Journal of Dermatology 2016; 174: 348–355

14 Thyssen JP, Hamann CR, Linneberg A et al. Atopic dermatitis is associated with anxiety, depression, and suicidal ideation, but not with hospitalization or suicide. Allergy 2017 Jun 20 (ePub ahead of print)

15 Touchette E, Petit D, Seguin J, Boivin M, Trenmblay R, Montplasir J. Associations between sleep duration patterns and behavioral / cognitive functioning at school entry. Sleep 2007; 30: 1213–9

16 Zuberbier T, Lotvall J, Simoens S, Subramanian SV, Church MK. Economic burden of inadequate management of allergic diseases in the European Union: a GA2LEN review. Allergy 2014; 69: 1275-1279

17 Zuberbier T, Orlow SJ, Paller AS, et al. Patient perspectives on the management of atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2006;118:226-232.

Kutane Komplikationen des Atopischen Ekzems: Diagnostik und klinisches Management in der pädiatrischen Praxis

Irena Neustädter, Nürnberg

Die Neurodermitis (Atopisches Ekzem [AE], Atopische Dermatitis [AD]) ist mit einer Lebenszeitprävalenz von 14,3 % [14] die häufigste chronisch-entzündliche Hauterkrankung der 0- bis 17-Jährigen. Sie manifestiert sich in 60–80 % der Fälle bereits im Säuglingsalter, typischerweise nach der 6. Lebenswoche und am häufigsten zwischen dem 3. und 4. Lebensmonat.

Pathogenetische Faktoren des Atopischen Ekzems

Der Barrieredefekt ist der zentrale Faktor in der Pathogenese der Neurodermitis. Dieser ist ein charakteristisches Merkmal des Ekzems und wird durch strukturelle Veränderung im Bereich der Epidermis, aber auch durch immunologische Phänomene verursacht.

Das „cornified envelope“ im Stratum corneum stellt eine membranartige, schwerlösliche Struktur an der inneren Seite der Zellmembran der Korneozyten dar [11]. Es bildet damit eine schwer zu durchdringende protektive Barriere gegen Umweltfaktoren. Als „verhornte Hülle“ ist er aus zahlreichen Proteinen zusammengesetzt, u. a. Filaggrinen, Involucrin, Loricrin. Die Gene dieser Proteine liegen alle im Cluster des epidermalen Differenzierungskomplexes (EDC), der sich im Bereich des Chromosoms 1q21 befindet. Es wurden Mutationen im *FLG*-Gen identifiziert, das für das Strukturprotein Filaggrin kodiert. Das Fehlen von Filaggrin begünstigt u. a. die Staphylococcus (S.)-aureus-Adhäsion [2] und es konnte eine Assoziation der Filaggrin-Mutation mit einem erhöhten Risiko für ein Eczema herpeticatum gefunden werden [4].

Die Expression von Filaggrin wird allerdings auch durch Entzündungsprozesse herunterreguliert [2, 19].

Folgen der Neurodermitis

Die Haut eines Patienten mit Neurodermitis ist vermehrt anfällig für Infektionen durch Viren und Bakterien. Die häufig auftretenden Dellwarzen (Mollusken) sind zwar nicht gefährlich, jedoch äußerst hartnäckig. Bakterien, z. B. Staphylokokken, können den Hautzustand immer wieder verschlechtern. Besonders gefürchtet sind kutane Herpesvirusinfektionen mit generalisierten, wässrigen Bläschen und multiplen Erosionen sowie Ulzerationen (Ekzema herpeticatum). Unausgewogene „Neurodermitisdiäten“ können eine Mangelernährung mit Wachstums- und Gedeihstörungen bewirken. Eine schwere Neurodermitis kann durch ständigen Juckreiz und Schlaflosigkeit zu Reizbarkeit und Unausgeglichenheit oder durch das äußere Erscheinungsbild zu Kontaktscheu und sozialem Rückzug führen. Diese psychischen Auffälligkeiten sind jedoch die Folge und nicht die Ursache einer Neurodermitis.

Kutane Komplikationen des Atopischen Ekzems

Infektionen

Die gestörte Permeabilitätsbarriere der Haut stellt einen wichtigen Faktor für das gehäufte Auftreten von Infektionen dar. Ursprünglich wurde eine verminderte Immunantwort beim Atopischen Ekzem vermutet, aber es gibt bislang keine sicheren Hinweise auf eine signifikant verminderte, systemische Immunabwehr. Allerdings konnte eine veränderte Expression von antimikrobiellen Peptiden (AMP – die zum angeborenen Immunsystem gehören) nachgewiesen werden [3]. Der Anstieg der AMP ist in atopischer Haut geringer ausgeprägt als bei der Psoriasis und als in gesunder Haut. Daraus resultiert eine relative Defizienz von AMP, sodass die durch die physikalische Barrierestörung der Haut verminderte Infektionsabwehr nicht ausgeglichen werden kann.

Das Mikrobiom beschreibt die Gesamtheit der Mikroorganismen. Untersuchungen konnten zeigen, dass Läsionen auf der Haut von Neurodermitis-Patienten eine wesentlich geringere kutane mikrobielle Vielfalt aufweisen [8].

Kinder mit Atopischen Ekzemen neigen zu bakteriellen und viralen Infektionen. Die Unterdrückung der kutanen Immunantwort durch „myeloid-derived suppressor cells“ (MDSC) verhindert eine effiziente antivirale Immunantwort [15]. Eine Staphylokokkenbesiedlung auf der Haut induziert u.a. MDCS im peripheren Blut und diese MDCS unterdrücken hocheffektiv die Immunantwort in der Haut [20].

Virale Infektionen

Eczema herpeticatum

Das Eczema herpeticatum ist die am meisten gefürchtete, kutane Komplikation des Atopischen Ekzems (Abb. 1). Der Kontakt mit dem Herpes-simplex-Virus kann zu einer großflächigen Aussaat von Bläschen, Pusteln, Erosionen und Ulzerationen mit begleitender Virämie führen. Die Seroprävalenz von HSV1 ist bereits im frühen Kindesalter verhältnismäßig hoch. Die Betroffenen weisen einen stark beeinträchtigten Allgemeinzustand mit Fieber und möglicher zentralnervöser Beteiligung auf.

Während eine topische antientzündliche Therapie mit Kortison das Risiko für ein Eczema herpeticatum nicht erhöht, könnte eine Vorbehandlung mit Calcineurin-Inhibitoren das Risiko sehr wohl steigern [18].

Die klinisch gestellte Diagnose eines Eczema herpeticatum sollte ohne Verzögerung der Therapieeinleitung durch geeignete Laboruntersuchungen bestätigt werden. Heutiger diagnostischer Standard ist die PCR, die schnell durchzuführen und auch dann noch aussagefähig ist, wenn keine intakten Bläschen mehr vorhanden sind [12]. Die Therapie besteht bei kutaner flächiger Infektion aus Aciclovir (z. B. 30 mg/kg KG in 3 ED i. v.) über mindestens 5 Tage. Beachtet werden sollte ebenfalls, dass in 30 % eine Koinfektion mit *S. aureus* bestehen kann.

Abbildung 1 Eczema herpeticatum

mit frdl. Genehmigung von Hagen Ott, Hannover

Bei entsprechendem klinischem Verdacht ist daher eine zusätzliche antibakterielle Therapie sowohl topisch als auch systemisch indiziert.

Mollusca contagiosa / Eczema molluscatum

Eine Infektion tritt typischerweise im Kindesalter auf und betrifft meist Patienten mit atopischem Ekzem oder zellulären Immundefekten. Die disseminierte Infektion (mit Hunderten von Papeln) eines Atopischen Ekzems wird als Eczema molluscatum (EM) bezeichnet. Das klinische Bild zeigt kleine genabelte, zentral gedellte, hautfarbene Papeln. Im Kindesalter sind vornehmlich Gesicht und Extremitäten, weniger der Stamm betroffen. Der Verlauf ist individuell nicht abschätzbar. Eine Spontanremission ist häufig, allerdings bei Kindern mit eingeschränkter Barrierestörung treten oft prolongierte Verläufe auf.

Eine Therapie ist nicht immer erforderlich. Sie kann jedoch die Abheilung beschleunigen und die Gefahr der Auto- und Heteroinokulation deutlich verringern [21]. Wenige Läsionen können nach entsprechender Aufklärung der Eltern insbesondere zur Gefahr postinterventioneller Narbenbildung operativ mittels Küretage oder mittels Kryotherapie entfernt werden. Zur schmerzfreien Entfernung im Kindesalter und zur Aufweichung der Hautveränderungen sollte vor Entfernung eine mindestens halbstündige Vorbehandlung mit einem Lokalanästhetikum in Cremegrundlage wie EMLA® oder Anesderm® erfolgen. Diese Lidocain-Prilocain-Creme kann bei großflächiger Applikation eine toxische lebensgefährliche Methämoglobinämie verursachen (z. B. maximales Hautareal 20 cm² bei Säuglingen im Alter von 3–11 Monaten).

Der Pädiater bevorzugt nach Aufklärung die Behandlung mit 10%iger Kaliumhydroxid-Lösung (KOH-Lösung) lokal, die vornehmlich über Irritation und Induktion eines Entzündungsprozesses ihre Wirkung entfaltet. Beim unbehandelten EM können großflächige, disseminierte Infektionen und Riesenmollusken auftreten. Die Erkrankung insgesamt ist aber nicht gefährlich.

Ein Pausieren der Lokaltherapie mit Calcineurin-Inhibitoren im Bereich der befallenen Ekzemareale kann den Aufbau einer natürlichen Immunabwehr und damit die vollständige Abheilung begünstigen [17].

Eczema coxsackium

Das Eczema coxsackium ist eine klinische Variante einer disseminierten, kutanen Infektion mit Enteroviren, v. a. Coxsackie-Viren. Diese Enterovirus-assoziierten Exantheme weisen im Gegensatz zur disseminierten Herpes-simplex-Infektion keine wesentliche Reduktion des Allgemeinzustandes auf und zeigen keine Besserung unter Aciclovir-Therapie.

Abbildung 2. Eczema coxsackium an den Beinen

mit frdl. Genehmigung von Hagen Ott, Hannover

Abbildung 3. Eczema coxsackium an der Hand

mit frdl. Genehmigung von Hagen Ott, Hannover

Es sind immer die Extremitäten betroffen (Abb. 2, Abb. 3), ein perioraler Befall ist möglich, aber der enorale ist seltener. Nach einer Untersuchung von Mathes treten in drei Viertel der Fälle Fieber und zu 36 % eine Pharyngitis / Stomatitis auf [10]. Die Hautveränderungen sind meist durch vesikulobullöse, teils gruppierte Läsionen gekennzeichnet und ähneln besonders bei Patienten mit Atopischem Ekzem einem Eczema herpeticatum. Schwere Verlaufsformen wurden bei Coxsackie-Virus A6-Infektionen beobachtet.

Die Behandlung besteht aus symptomatischen Maßnahmen inkl. der Externatherapie der Läsionen entsprechend der stadiengerechten dermatologischen Behandlung.

Bakterielle Infektionen

Staphylodermie / Impetigo contagiosa

Bei über 90 % der AE-Patienten ist *S. aureus* in ekzematösen Hautveränderungen nachweisbar (Abb. 4). Bei Hautgesunden nur in maximal einem Viertel der Fälle.

Die Hauttrockenheit und der erhöhte pH-Wert als Ausdruck der beeinträchtigten Funktion des Stratum corneum begünstigen die nahezu obligatorische Kolonisation läsionaler und nichtläsionaler Haut, insbesondere mit *S. aureus*. Zusätzlich stellt *S. aureus* einen Faktor für die Beeinträchtigung der Hautbarriere und die Verstärkung des Entzündungsprozesses dar. Mehrere Studien zeigten einen Zusammenhang zwischen dem Ekzemschweregrad und der Besiedlung mit *S. aureus* [9]. Eine Hautbesiedlung mit *S. aureus* stellt somit einen potenziellen Triggerfaktor bei AE dar und ist nicht nur ein Risikofaktor für die Entstehung von klinisch manifesten Superinfektionen, sondern auch für die Entwicklung einer IgE-Sensibilisierung gegenüber Enterotoxin B (Superantigen von *S. aureus*) [6].

Die systemische Therapie bei manifester Infektion erfolgt mit penicillinasefesten Penicillinen (z. B. Flucloxacillin) oder Amoxicillin + β-Lactamase-Hemmer bzw. Cephalosporinen der ersten Generation (z. B. Cefaclor, Cephalexin). Erythromycin sollte beim superinfizierten Atopischen Ekzem wegen zunehmender Resistenzentwicklungen von *S.-aureus*-Stämmen nicht verabreicht werden. Die Verwen-

Abbildung 4. Impetigo contagiosa und bakterielle Follikulitis

mit frdl. Genehmigung von Hagen Ott, Hannover

dung von Cephalosporinen ist aufgrund des zunehmenden Risikos einer Entwicklung von ESBL mit Vorsicht zu beurteilen.

Trotz erfolgreicher antimikrobieller Behandlung kommt es bereits nach Wochen zu einer erneuten Rekolonisation der Haut [1].

Bakteriologische Abstriche können sinnvoll sein, um multiresistente Keime wie MRSA frühzeitig zu erkennen. Interessanterweise bewirken oral verabreichte Cephalosporine in Kombination mit topischem Kortison auch bei MRSA-Besiedlung eine Verbesserung des Hautzustands [16]. Einige Untersuchungen lassen vermuten, dass die erfolgreiche Eradikation von nicht in erster Linie einen Effekt des Einsatzes der systemischen Antibiotika, sondern vielmehr einen indirekten Effekt der antientzündlichen und antibiotischen Kombinationstherapie darstellt.

Die Anwendung antibiotikahaltiger Externa wie z. B. Fusidinsäure sollte Einzelfällen lokaler Impetiginisierung vorbehalten sein, um Resistenzen durch den Einsatz topischer Antibiotika zu vermeiden [13]. In jedem Fall sollte der Einsatz von Reservesubstanzen wie z. B. Mupirocin vermieden werden.

Für die mittelfristige topische Anwendung sind **Antiseptika** deutlich günstiger als Antibiotika, da sie seltener Resistenzen oder Kontaktallergien hervorrufen. Hierfür können Antiseptika wie Polihexanid, Chlorhexidin und Octenidin zum Einsatz kommen (Tab. 1).

Insbesondere im Säuglingsalter kann das Tragen silberhaltiger Textilien sinnvoll, da sie in ersten Untersuchungen nicht nur die Staphylokokkendichte, sondern auch den Schweregrad des Ekzems signifikant verbesserten [5].

In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass eine intensive antibakterielle Therapie zu einer Verbesserung des Ekzems führt. Umgekehrt gilt aber auch, dass eine Verbesserung des Hautzustandes unabhängig von der Therapiemodalität die Kolonisierungsdichte von *S. aureus* vermindert. Eine antientzündliche Lokaltherapie vermindert die Kolonisierungsdichte ebenfalls.

Neben der topischen antiseptischen Therapie sollte an eine systemische Antibiotika-Therapie gedacht werden, wenn

Tabelle 1. Antiseptische Lokaltherapie bei bakteriellen Superinfektionen

NRF	Antiseptikum	Indikationen	Anmerkungen
11.95	Eosinlösung (wässrig, 0,5–2,0 %)	Auf kleinflächigen Erosionen	3- bis 4-mal täglich
11.128	Polihexanid-Lösung (0,04–0,02 %)	Feuchte Umschläge bei Ulzera, Wunden, Phlegmonen	Nicht toxisch, granulationsfördernd, breites Wirkspektrum
11.131	Hydrophiles Polihexanid-Gel (0,04 oder 0,1 %)	Umschriebene Infektionsherde	Wie Polihexanid-Lösung
11.116	Hydrophile Chlorhexidin-Glukonat-Creme 0,5–1,0 %	Umschriebene Infektionsherde, insbesondere Schürf- und Kratzwunden	Nicht auf großflächige Wunden (granulationshemmend); wenig toxisch, antibakteriell
11.69	Methylrosaniliniumchlorid-Lösung 0,1-0,5 %	Kleinflächige Anwendung, antimykotisch wirkend	Im Windelbereich nur 0,1 %, höhere Konzentrationen wundheilungshemmend
11.82	Kaliumpermanganat-Lösung, Konzentrat: 1 %	Antiseptische Ganzkörper- oder Teilbäder	Verdünnung: 16 Tropfen / 1 l Wasser (0,0005–0,001 %) Cave: Braunfärbung der Wanne

modifiziert und ergänzt nach [7]

>10 % der Körperoberfläche betroffen sind oder systemische Infektionszeichen vorliegen [7].

Einflüsse auf die Mikroflora der Haut durch unkontrollierten Einsatz von Antiseptika sollten kritisch betrachtet werden. Dagegen scheint eine intermittierende Therapie der läsionalen Haut die mikrobielle Besiedlung zu normalisieren. Sofern keine floride Infektion vorliegt, bzw. nach Abklingen dieser, kann und sollte mit der antiinflammatorischen Therapie begonnen werden.

Pilzinfektionen

Malassezia-species

Patienten mit Atopischem Ekzem zeigen eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Pilzinfektionen insbesondere Trichophyton rubrum, Candida albicans und Malassezia spezies. Infektionen mit Malassezia spezies (früher Pityrosporum ovale genannt) beobachtet man unter dem klinischen Bild der Pityriasis versicolor eher bei jugendlichen und erwachsenen Patienten. Besiedlungen sind allerdings bereits bei Säuglingen nachweisbar [6].

Malassezia spezies stellt für einen Teil der AE-Patienten einen mikrobiellen Triggerfaktor dar. Dies gilt insbesondere für jene mit der Head-Neck-Shoulder-Variante: Ein typisches klinisches Erscheinungsbild dieser Dermatitis, bei dem sich der Pilz aus seinem natürlichen Habitat, der Kopfhaut, auf den Nacken- und Schulterbereich ausbreitet, sind juckende Papulovesikeln und Pusteln.

Bereits im Neugeborene / Säuglingsalter (ab 3. Lebenswoche bis 3. Lebensmonat) tritt die neonatale zephale Pustulose (Acne neonatorum) auf, bei der in den Pusteln dieser Pilz nachgewiesen werden kann. Bei hartnäckigem Verlauf kann eine Therapie mit z. B. Ketoconazol inkl. Behandlung der Mutter, die als Überträgerin infrage kommt, erfolgen.

Der Nachweis (mittels Nativpräparat aus den Pusteln oder Hautschuppen) einer Kolonisation der Haut besitzt hingegen keinen Krankheitswert.

Das bisherige Wissen zur klinischen Relevanz dieses Triggers bei AE weist darauf hin, dass unter bestimmten Bedingungen (hohe Krankheitsaktivität und zusätzliche Nahrungsmittelallergie erhöhen das Risiko für eine IgE-Sensibilisierung gegen Malassezia spezies) eine antimykotische Therapie sinnvoll sein kann. In die Therapieentscheidung sollten der Schweregrad und auch das individuelle Verteilungsmuster inkl. Vorliegen einer IgE-Sensibilisierung einbezogen werden. Die Therapie mit ketokonazol- oder ciclopiroxolaminhaltigen Externa beseitigt das triggernde Antigen, wofür sich insbesondere antimykotische Shampoos bewährt haben [13].

Dr. med. Irena Neustädter

Cnopf’sche Kinderklinik | St.-Johannis-Mühlgasse 19 | 90405 Nürnberg
irena.neustaedter@diakonieneuendettelsau.de

Die Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1 Breuer K et al. Severe atopic dermatitis: colonizing features and influence of an antibacterial treatment in adults with atopic dermatitis. Br J Dermatol 2002; 147: 55-61

2 Brown SJ et al. One remarkable molecule: Filaggrin. J Invest dermatol 2012; 132: 751-762

3 Cordes J et al. The skin’s own antibiotics. Important features of antimicrobial peptides for clinical practice. Hautarzt 2014; 65(1): 50-55

4 Gao P et al. Filaggrin mutations that confer risk of atopic dermatitis confer greater risk for eczema herpeticum. JACI 2009; 124(3): 507-513

5 Gauger A et al. Efficacy and functionality of silver-coated textiles in patients with atopic eczema. J Eur Acad Dermatol Venereol 2006; 20: 534-541

6 Heratizadeh A et al. Adaptive Immunantworten und damit verbundene Triggerfaktoren bei atopischer Dermatitis. Hautarzt 2015; 66:96-102

7 Hoeger P. Externatherapie des atopischen Ekzems im Kindesalter, Monatsschrift Kinderheilkunde 2015; 163: 981-990

8 Kong HH et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. Genome Res 2012; 22(5): 850-859

9 Lipnharski C et al. Colonization by S. aureus increases the EASI and the number of appointments by patients with atopic dermatitis: cohort with 93 patients. An Bras Dermatol 2013; 88:518-521

10 Mathes EF et al. “Eczema coxsackium” and unusual cutaneous findings in an enterovirus outbreak. Pediatrics 2013; 132: e149-e157

11 Proksch E et al. Epidermale Barrierestörung bei Dermatosen. Hautarzt 2016; 67: 907–921

12 Rerinck HC et al. Eczema herpeticatum: Pathogenese und Therapie. Hautarzt 2006; 57: 586-591

13 Ring J et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis), part II. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012; 26: 1176-1193

14 Robert Koch-Institut. Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KIGGS). www.kiggs-studie.de/deutsch/home.html

15 Skabytska Y et al. Cutaneous innate immune sensing of TLR/6 ligands suppresses Z cells immunity by inducing MDSC. Immunity 2014; 41: 762-775

16 Travers JB et al. Treatment outcomes of secondarily impetiginized pediatric atopic dermatitis lesions and the role of oral antibiotics. Pediatr Dermatol 2012; 29: 289-296

17 Wetzel S et al. Eczema molluscatum in tacrolimus treated atopic dermatitis. Eur J Dermatol 2004; 14: 73-74

18 Wollenberg A et al. Predisposing factors and clinical features of eczema herpeticum: a retrospective analysis of 100 cases. J Am Acad Dermatol 2013; 49:198-205

19 Howell MD et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. J Allergy Clin Immunol. 2007 Jul; 120(1):150-5

20 Volz T et al. Zur Rolle des angeborenen Immunsystems bei atopischer Dermatitis. Hautarzt 2015; 66 (2): 90-95

21 Wollenberg A et al. Komplikationen des atopischen Ekzems. Monatsschrift Kinderheilkunde 2015; 63: 999-1004

Allergologische Diagnostik bei Atopischem Ekzem im Kindesalter: wann sinnvoll, wann überflüssig?

Lars Lange, Bonn

Nur wenige Krankheitsbilder sind nach Ansicht der Patienten bzw. ihrer Eltern so eng mit einer Allergie verknüpft wie das Atopische Ekzem (AE). Wichtige Gründe hierfür sind zum einen die für Laien schwer verständliche Pathophysiologie und zum anderen der stark fluktuierende Verlauf des AE, der die betroffenen Familien zu einer ständigen Suche nach möglichen Ursachen und Auslösern von „Ekzemschüben“ treibt.

Anhand aktueller Daten aus Studien der letzten 3 Jahre lässt sich besser eingrenzen, welche Patienten mit AE ein erhöhtes Risiko für eine klinisch relevante Allergie aufweisen und welche Allergene berücksichtigt werden sollten. Hierbei muss unterschieden werden, ob es das Ziel ist, Triggerfaktoren des Ekzems zu identifizieren, oder ob auch eine „präventive Diagnostik“ erfolgen soll, um zukünftige allergische Reaktionen zu verhindern.

Welchen Zusammenhang gibt es zwischen Nahrungsmittelallergie und AE?

Eine Hauptursache des AE ist die häufig genetisch determinierte, durch Entzündung verstärkte Barrierestörung der Haut, während eine Nahrungsmittelallergie in aller Regel Folge dieser Barrierestörung ist. Hierbei kommt es zu einem Kontakt zwischen antigenpräsentierenden Zellen der Haut und potenziellen Nahrungsmittelallergenen, welche die Haut betroffener Säuglinge v. a. in läsionalen Arealen durchdrungen haben. Unter Bedingungen, die noch nicht abschließend geklärt sind, führt der Kontakt dann zu einer allergenspezifischen Sofort- und/oder Spättypsensibilisierung und resultiert oft in einer Allergie.

Unlängst konnte eine umfangreiche Untersuchung überzeugend belegen, dass es eine signifikante Korrelation zwischen der 2 Tage postpartal evaluierten, epidermalen Barrierefunktion, gemessen am transepithelialen Wasserverlust, und dem Auftreten von Nahrungsmittelallergien im Alter von 2 Jahren gibt [10]. Dies bestätigt, wie schon andere Studien zuvor, das Konzept der transkutanen Sensibilisierung. Auch epidemiologische Daten zeigen, dass v. a. Kinder mit mittelschwerem und schwerem, bereits im frühen Säuglingsalter manifestem AE ein hohes Risiko für die Entwicklung einer Nahrungsmittelallergie aufweisen.

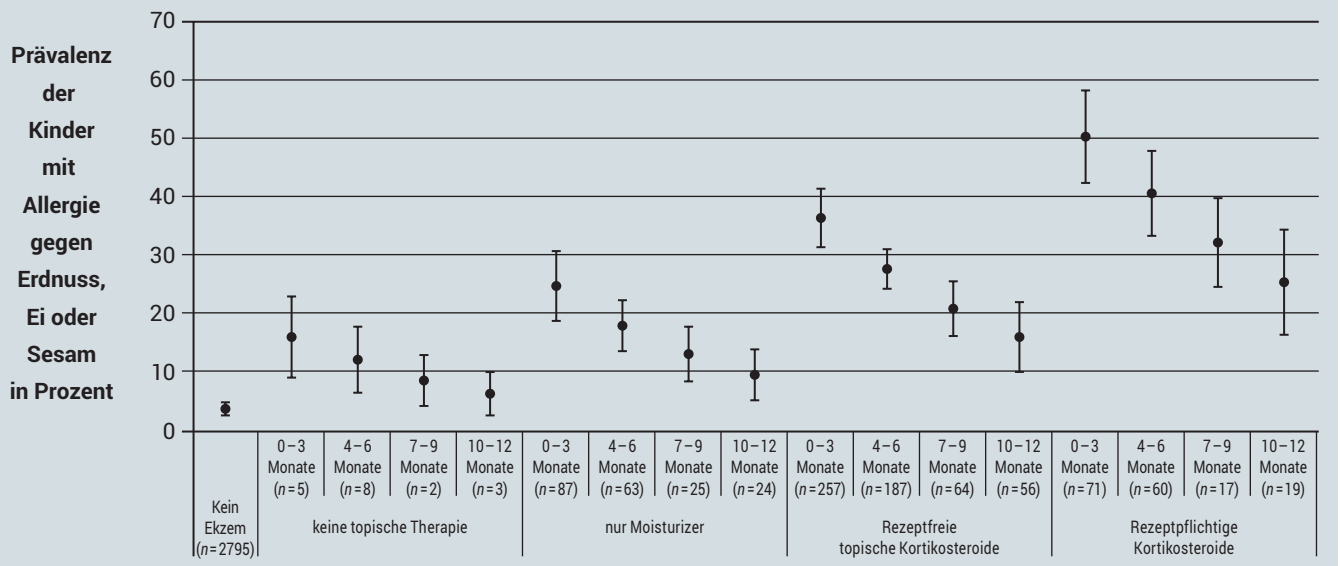
Wer braucht Diagnostik?

Aus den zuvor ausgeführten pathophysiologischen Zusammenhängen ergibt sich, dass es einen Zusammenhang gibt zwischen der Ausprägung des Ekzems und dem Risiko, eine Nahrungsmittelallergie zu entwickeln. Bereits bei voll gestillten Säuglingen im Alter von 3 Monaten zeigt sich diese Korrelation zwischen dem Hautbefund und der Rate an Sensibilisierungen gegen Nahrungsmittel [6]. Sie ist signifikant, wenn man den AE-Schweregrad zum Zeitpunkt der Untersuchung und die Zahl der Sensibilisierungen betrachtet. Aber auch der Phänotyp des Ekzems beeinflusst das Risiko. So haben Kinder mit einem generalisierten Ekzem ein höheres Sensibilisierungsrisiko als Kinder mit lokalisierten Ekzemen.

Bereits 2008 konnte eine internationale Studie an über 2000 2-jährigen Kindern mit AE zeigen, dass das Risiko für die Entwicklung einer Sensibilisierung bei Patienten mit früh, also vor dem 3. Lebensmonat, einsetzendem und schwerem Ekzem am höchsten war [8]. Insgesamt waren 55 % der Kinder sensibilisiert gegen mindestens ein Nahrungsmittel oder ein Aeroallergen. Eine andere Studie in Frankreich fand lediglich bei 17,8 % der untersuchten Kinder mit AE eine Nahrungsmittelallergie [12]. Nur knapp 38 % dieser Kinder waren gegen mehr als ein Nahrungsmittel allergisch.

Diese Aussagen wurde unlängst in einer populationsbasierten Studie bestätigt [14]. Untersucht wurde die Rate an Allergien und nicht nur der Sensibilisierungen gegen Hühnerei, Erdnuss und Sesam bei Kindern aus der Normalbevölkerung Australiens. Auch hier zeigte sich ein Zusam-

Abbildung 1. Häufigkeit von Allergien gegen Ei, Erdnuss und Sesam im Alter von 1 Jahr in Abhängigkeit von Beginn und notwendiger Therapieintensität des Atopischen Ekzems



modifiziert nach [14]

menhang mit dem Manifestationsalter und der Schwere des AE. In der Gruppe mit einem Erkrankungsbeginn vor dem 3. Lebensmonat und dem stärksten Befall, gemessen am Behandlungsbedarf, wiesen 50 % der Kinder im Alter von 1 Jahr eine durch Provokationstestung bestätigte Allergie gegen mindestens ein getestetes Nahrungsmittel auf. Im Vergleich dazu zeigten Kinder mit einem späten Beginn des Ekzems, d. h. nach dem 10. Lebensmonat, die bei leichterem AE keine topische Glukokortikoid-Therapie benötigten, nur in < 10 % eine Nahrungsmittelallergie (Abb. 1).

Diese Daten weisen deutlich darauf hin, dass nicht jedes Kind mit einem AE eine Allergiediagnostik benötigt. Das höchste Risiko haben Kinder mit einem früh beginnenden und schwer verlaufenden Ekzem. Ist das Ekzem nur milde ausgeprägt und lässt sich durch wirkstofffreie Externa gut kontrollieren, kann bei fehlenden anamnestischen Hinweisen auf eine Allergiediagnostik verzichtet werden. Hierbei ist auch ein kurzfristiger Einsatz topischer Glukokortikoide im Rahmen akuter Exazerbationen noch kein Grund, von einer Allergie als Ursache für den Schub auszugehen. Persistiert das Ekzem jedoch und besteht ein nahezu kontinuierlicher Bedarf an wirkstoffhaltigen Externa wie topischen Glukokortikoiden oder Pimecrolimus, sollte nach Allergien als Triggerfaktoren gesucht werden. Hierbei kann es im 1. Lebensjahr sinnvoll sein, die Allergiediagnostik z.B. alle 12 Wochen zu wiederholen, wenn sich der Hautbefund nicht stabilisiert, da die Entstehung neuer Sensibilisierungen in den ersten Lebensmonaten ein hoch dynamischer Prozess ist.

Flohr und Mitarbeiter konnten nachweisen, dass es keine untere Altersgrenze für eine kinderallergologische Diagnostik gibt [6]. So können schon Säuglinge im Alter von 3 Monaten Sensibilisierungen entwickeln, die sich als spezifische IgE-Antikörper oder im Hautpricktest nachweisen lassen.

Eine allergologische Diagnostik ist bei Kindern mit leichtem AE in der Regel nicht notwendig.

Welche Diagnostik ist sinnvoll?

Anamnese und Befund

Die interdisziplinäre Leitlinie „Neurodermitis“ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften empfiehlt eine „individuelle Allergiediagnostik bei Neurodermitis bei entsprechendem Befund und Anamnese“.

Allerdings ist die Aussagekraft der **Anamnese** bei der Frage nach einer möglichen Nahrungsmittelallergie oft stark eingeschränkt. So konnte in einer deutschen Studie gezeigt werden, dass die Vermutungen von Eltern hinsichtlich der Auslöser einer allergischen Sofortreaktion in 85 % der Fälle zutrafen, bei isolierter „Ekzemverschlechterung“ aber nur in 33 % [3].

Bei älteren Patienten ist die Anamnese öfter zielführend und hilfreich. Mit der einfachen Frage, welche Faktoren zuverlässig und wiederholt zu einer Verschlechterung des Ekzems führen, ist ein guter Einstieg gegeben. Beispiele für leicht erkennbare Zusammenhänge zwischen Allergenexposition und Hautzustand können saisonale Schwankungen sein mit Exazerbationen zu bestimmten Pollenflugzeiten oder das Auftreten von Verschlechterungen nach Exposition gegenüber Tierepithelien.

Bei Verdacht auf eine Nahrungsmittelallergie gegen Grundnahrungsmittel sollte man erfragen, ob es ekzemfreie Phasen gibt, z. B. während eines Urlaubs. Ist dies der Fall, ist eine Allergie gegen Grundnahrungsmittel nicht wahrscheinlich, da der Allergenkontakt vermutlich auch zu dieser Zeit bestand und eine Reaktion hervorgerufen hätte. Seltener konsumierte Allergene wie Erdnuss, Fisch oder Schalenfrüchte lösen in aller Regel eine rasch erkennbare Sofortreaktion aus, die dann Anlass zu weiterer Sensibilisierungsdiagnostik gibt.

Gerade im Säuglingsalter ist die Anamnese aber oft irreführend. Der Verlauf des Ekzems ist eher kontinuierlich mit häufig auftretenden Exazerbationen. Hierbei haben zahlreiche potenzielle Verstärkungsfaktoren einen relevanten Einfluss, wie z. B. Umgebungstemperaturen, Kleidung, Infekte, Keimbesiedlung der Haut, Juckreiz durch allgemeine Unruhe des Kindes oder die Wahl der Basistherapie. Den jeweiligen Triggerfaktor zu erfassen ist oft nicht einfach und die Eltern sehen häufig in den zuletzt verabreichten Nahrungsmitteln den Hauptauslöser. Dies führt nicht selten zu einer Vielzahl vermuteter Allergien und gerade Grundnahrungsmittel werden häufig verdächtigt. Neben den Verstärkungsfaktoren für das Ekzem ist es auch hier wichtig, zusätzlich nach allergischen Sofortreaktionen zu fragen.

Bei der **körperlichen Untersuchung** sollte insbesondere auf das Verteilungsmuster ekzematöser Effloreszenzen geachtet werden. Bei vorwiegend aerogener Triggerung zeigen sich die floridesten Ekzeme in luftexponierten Hautarealen [22], v. a. in der Kopf-/Halsregion, am Dekolleté sowie an den Händen. Handelt es sich bei den Triggerfaktoren um Indoorallergene, allen voran Hausstaubmilben und Tierepithelien, kann man bei kleinen Säuglingen einen ungewöhnlich ausgeprägten Befall des Rückens beobachten, weil diese Kinder vor dem Krabbelalter häufig und über längere Intervalle auf dem Rücken liegen.

Die Anamnese ist bei Verdacht auf eine Nahrungsmittelallergie vom Spättyp ohne Sofortreaktionen meist nicht wegweisend.

Sensibilisierungsnachweis

Eine ungezielte serologische IgE-Diagnostik vor allem bei Vorschulkindern mit AE ist nicht zielführend. Eine populationsbasierte Studie aus Dänemark konnte zeigen, dass mit zunehmendem Alter immer mehr Kinder spezifisches IgE gegen Grundnahrungsmittel wie Milch und Ei entwickeln [20], ohne dass sie Symptome einer allergischen Reaktion zeigen. Diese IgE-Antwort ist unspezifisch und Folge einer ständigen Allergenexposition, ohne eine klinische Relevanz zu haben. Bei anderen Allergenen wie Weizen, Erdnuss oder Soja zeigen ebenfalls eine zunehmende Zahl von Menschen mit höherem Alter eine Sensibilisierung, welche bei diesen Allergenen aber durch serologische Kreuzreaktionen gegenüber homologen Pollenallergenen verursacht ist [17, 20]. Auch diese sind, besonders bei Weizen und Erdnuss, klinisch nicht relevant.

In einer Studie von Schoos und Mitarbeitern fällt auf [20], dass im Pricktest deutlich weniger Sensibilisierungen gegen Nahrungsmittel nachweisbar sind als in der Serologie. Dies legt nahe, dass die Spezifität des Pricktests bei größeren Kindern höher ist.

Generell sind Pricktest und serologische IgE-Diagnostik jedoch hinsichtlich ihrer Testgüte miteinander vergleichbar. Bei der Pricktestung besteht einerseits der Vorteil, dass er schnell ablesbar ist und für die Eltern ein gewisser pädagogischer Effekt entsteht, wenn sie positive oder negative Ergebnisse an der Haut ihres Kindes „ablesen“ können. Andererseits ist der Pricktest nur auf optisch unveränderter Haut durchführbar, was es oft unmöglich macht, ihn bei kleinen Kindern mit generalisiertem Ekzem durchzuführen. Zusätzlich ist er abhängig von der Medikation: v. a. die bei stark juckendem Ekzem noch oft eingesetzten Antihistaminika beeinflussen das Testergebnis.

Die Vergleichbarkeit von Pricktest und serologischer Diagnostik wurde bei Kindern mit Milch- und Ei-Allergie untersucht und es zeigte sich eine eingeschränkte Korrelation der entsprechenden Testergebnisse [15]. 10 % der Kinder mit Verdacht auf Hühnereiallergie und 23 % der Kinder mit Verdacht auf Milchallergie zeigten keine in Prick und Serologie korrespondierenden Ergebnisse. Somit kann es sinnvoll sein, bei entsprechendem, anamnestischem Verdacht und negativem Testergebnis die jeweils andere Testmethode zur Bestätigung heranzuziehen.

Die Ergebnisse von serologischer Allergiediagnostik und Pricktest sind vergleichbar, korrespondieren aber nicht vollständig, sodass teilweise beide Methoden genutzt werden sollten.

Die Entwicklung der IgE-Antwort ist bei Kindern mit AE ein dynamischer Prozess [17, 21]. Bei jungen Säuglingen spielen vor allem Grundnahrungsmittel eine wichtige Rolle als potenzielle Allergene. Hierbei kann die Sensibilisierung prinzipiell gegen die verabreichten Nahrungsmittel entstehen oder gegen solche, die im Haushalt häufig gebraucht werden. Bei Säuglingen, die im 1. Lebenshalbjahr nur mit Kuhmilchformula ernährt wurden, kommt meist nur Kuhmilch als Trigger infrage. Generell aber erhalten gestillte Kinder auch alle weiteren potenziellen Allergen über die Muttermilch, was das Ekzem unterhalten kann. Getestet werden sollten bei diesen Kindern v. a. Kuhmilch und Hühnerei, aber auch Soja, Weizen und potente Allergene, die im Haushalt konsumiert werden, auch ohne dass der Säugling sie bereits gegessen hat. Hier sind v. a. die Erdnuss, aber auch Haselnuss, Cashew und Walnuss zu nennen (s. Abschnitt „Präventive Diagnostik“ und Tabelle 1). Allergologisch nahezu nie bzw. selten relevant sind Gemüse, Obst und Fleisch bzw. Fisch. Dies entspricht oft nicht den Beobachtungen der Eltern, die bei der ersten Beikost häufig eine Verschlechterung des Hautbildes beobachten. Dies kann jedoch dadurch bedingt sein, dass die ersten Breispeisen mit großen Hautarealen besonders im Gesicht in Kontakt kommen und dort zu kutanen Irritationen führen.

Zusätzlich ist es wichtig, die Eltern nach besonderen Ernährungsvorlieben zu fragen, wie z. B. nach dem Genuss von sesamhaltigen Speisen bei orientalischer oder Schalentieren bei asiatischer Küche, und die entsprechenden Allergene zu testen. Je schwerer und therapierefraktärer das AE ist, desto eher finden sich Sensibilisierungen gegen weitere, sonst ungewöhnliche Allergene, wie z. B. Kartoffel.

Tabelle 1. Diagnostik relevanter Allergene als Triggerfaktoren des atopischen Ekzems, sowie Allergene zur präventiven Diagnostik. Die Diagnostik muss bei entsprechender Anamnese immer individuell erweitert werden

Alter bei Diagnostik	Bis 6. LMo, Nicht / teilgestillt	Bis 6. LMo, vollgestillt	6.–18. LMo	18.–36. LMo	Vorschulkinder	Schulkinder und Jugendliche
Leichtes Ekzem						
	Keine Diagnostik bei fehlender Sofortreaktion, bzw. bei gegebener Indikation „präventive“ Diagnostik (abhängig vom elterlichen Konsum): Ei, Erdnuss, Haselnuss, Cashew, Walnuss				Keine Diagnostik bei fehlender Sofortreaktion und fehlenden anamnestischen Hinweisen auf Saisonalität, bzw. häuslicher Exposition. Gräser-, Birkenpollen, Tierepithelien, Hausstaubmilben	
Mittelschweres – schweres Ekzem						
Triggerfaktoren des chronischen Ekzems (abhängig von Konsum, bzw. Exposition)	Kuhmilch	Kuhmilch, Weizen, Hühnerei, Erdnuss, Haselnuss. Weiteres nach mütterlichem Konsum	Kuhmilch, Weizen, Hühnerei, Soja, Hausstaubmilbe, Tierepithelien	Hausstaubmilbe, Katzen-, Hundeepithelien	Pollen nach Saisonalität, Hausstaubmilbe, Katzen-, Hundeepithelien	
Präventive Diagnostik (abhängig von häuslicher Exposition und Konsum des Kindes)	Hühnerei, Erdnuss, Haselnuss, Cashew, Walnuss, Sesam		Hühnerei, Erdnuss, Haselnuss, Cashew, Walnuss, Sesam	Erdnuss, Haselnuss, Cashew, Walnuss, Sesam	Erdnuss, Haselnuss, Cashew, Walnuss	Diagnostik nur gezielt bei sicher fehlendem Konsum potenter Allergene!

Die Diagnostik zum Ausschluss einer relevanten Nahrungsmittelallergie sollte gezielt und abgestimmt auf das Alter und die Ernährungsanamnese durchgeführt werden.

Aeroallergene, gegen die im 1. Lebensjahr eine Sensibilisierung nachweisbar ist, sind v. a. Indoorallergene wie Hausstaubmilben und Tierepithelien, zu denen das Kind kontinuierlich oder diskontinuierlich, aber regelmäßig Kontakt hat. Im Verlaufe des 2. Lebensjahrs entwickeln die Patienten rasch zusätzliche Sensibilisierungen gegen weitere Aeroallergene [21]. In der EPAAC-Studie waren knapp 14 % der 13 Monate alten Kinder gegen Hausstaubmilben sensibilisiert und 3 % gegen Graspollen; mit 24 Monaten waren es schon 27 % bzw. 14 %.

Generell ist eine klinisch relevante Neusensibilisierung gegen Nahrungsmittel wie Milch, Ei oder Weizen im Vorschulalter kaum zu beobachten. Tritt das Ekzem erst nach dem 1. Lebensjahr auf, ist eine allergologische Untersuchung mit Grundnahrungsmitteln nicht mehr angezeigt. Hier kann man sich auf Aeroallergene und ggf. eine „präventive Diagnostik“ (s. u.) beschränken.

Bei neu aufgetretenem Ekzem im Vorschul- und Schulalter ist eine relevante Nahrungsmittelallergie nicht zu erwarten. Hier sind Allergien gegen Aeroallergene wahrscheinlicher.

„Präventive“ Allergiediagnostik

Neben den Verstärkungsfaktoren des Ekzems ist es zunehmend in den Fokus gerückt, auch präventiv Sensibilisierungen gegen häufige Allergene zu untersuchen. Hintergrund ist, dass die Sensibilisierung oft klinisch stumm über eine kutane Exposition entsteht. Im Rahmen des ersten oralen Kontakts kann dann eine anaphylaktische Reaktion auftreten. Dies kann verhindert werden, wenn Sensibilisierungen gegen gefährliche Allergene bekannt sind und eine Meidung empfohlen wird. Bedeutsam sind hier in erster Linie Erdnuss, Haselnuss und Cashew, welche die wichtigsten Auslöser von Anaphylaxien bei Vorschulkindern darstellen [7]. Wichtig ist aber ebenfalls, dass vor Durchführung der Diagnostik erfragt wird, ob das Kind das Nahrungsmittel bereits komplikationslos konsumiert. Ist dies der Fall, muss nicht von einer klinisch relevanten Allergie ausgegangen werden und eine Testung sollte unterbleiben, um die Eltern nicht zu verunsichern und den Erhalt der Toleranz nicht durch unnötige Meidung zu gefährden. Ein fehlender Sensibilisierungsnachweis hat einen hohen Vorhersagewert und hilft den Eltern, die oft Angst vor Sofortreaktionen auf potente Allergene haben, die Nahrungsmittel einzuführen um damit die Toleranz zu erhalten.

In einer großen Studie zur Prävention der Erdnussallergie bei Kindern mit AE (LEAP-Study, [4]), konnte des Weiteren gezeigt werden, dass ein signifikanter Teil der Kinder, die bereits früh und in geringem Maße gegen Erdnuss sensibilisiert, aber noch nicht allergisch waren (Pricktest-Quaddel < 5 mm, Provokation negativ) von einer frühen Einführung der Erdnuss in ihren Speiseplan profitierten. Die Kinder, die Erdnuss weiter mieden, entwickelten in 34 % der Fälle eine Erdnussallergie, während dies für keines der Kinder zutraf, die Erdnuss in dieser Situation früh verzehrten. Das bedeutet, dass es sinnvoll sein kann, Kinder mit einem deutlichen Risiko für die Entwicklung einer Erdnussallergie (mittelschweres Ekzem oder andere Nahrungsmittelallergie, früher Beginn, Erdnusskonsum im Haushalt) nicht nur früh zu testen, sondern auch die Relevanz der Sensibilisierung zu überprüfen und Erdnuss ggf. früh und regelmäßig in die Nahrung einzuführen.

Inwieweit diese Daten auf andere Allergene wie Schalenfrüchte übertragbar sind, ist bislang ungeklärt. Es scheint aber sinnvoll, die Eltern nach dem häuslichen Konsum zu fragen und die Kinder nach Testung analog zum Konsumverhalten der Eltern zu exponieren.

Eine frühe Diagnostik zum Ausschluss einer Allergie gegen potenziell gefährliche Allergene kann hilfreich sein, um Anaphylaxien vorzubeugen und Toleranzentwicklung zu fördern.

Diäten und Provokationstestungen

Ist einmal eine Sensibilisierung gegen ein Grundnahrungsmittel nachgewiesen, dreht sich in den Augen der Eltern die „Beweispflicht“ um, d. h. es ist oft sehr schwer, den Eltern zu verdeutlichen, dass eine Sensibilisierung nicht klinisch relevant ist. Hier hilft nur noch die orale Provokationstestung.

Diese ist dringend indiziert, denn oft liegt eine asymptomatische Sensibilisierung vor, besonders wenn die Eltern nur eine „Ekzemverschlechterung“ im Vorfeld beobachtet haben. Dies konnte überzeugend in einer niederländischen Studie belegt werden [18], in der > 1100 Kinder mit einer vermuteten Nahrungsmittelallergie aufgrund entsprechender Sensibilisierungen einer doppelblinden, plazebokontrollierten Provokation (DBPCFC) unterzogen wurden. Es zeigte sich bei den Kindern mit bestehendem Ekzem, dass eine isolierte Ekzemverschlechterung als Folge einer Nahrungsmittelallergie eine absolute Rarität darstellte. Lediglich 2,9 % der Kinder reagierten mit einer isolierten Verschlechterung des Hautbefundes ohne assoziierte Sofortreaktion,

aber auch 2,6 % der Plazebo-getesteten Kinder reagierten gleichermaßen.

Diese Studie zeigt zwei Dinge eindrucksvoll:

- zum einen, dass eine plazebokontrollierte Provokation bei Kindern mit der Frage nach einer nahrungsmittelassoziierten, isolierten Ekzemverschlechterung notwendig ist und
- zum anderen, dass isolierte allergische Spätreaktionen bei Patienten mit Ekzemen sehr selten auftreten.

Nahrungsmittelprovokationen mit dem Ziel, den Einfluss des Allergens auf das Ekzem zu beurteilen, sollten doppelblind und plazebokontrolliert durchgeführt werden.

Die klassische Empfehlung zur DBPCFC beinhaltet eine Provokation mit Beobachtung der Spätreaktion. Dies bedeutet, dass für jedes getestete Nahrungsmittel 2 Tage benötigt werden (s. Abb. 2). Bei einer Plazebokontrolle mit ebenfalls 2 Tagen Beobachtungzeit kann nur ein Nahrungsmittel in einer 5-tägigen Arbeitswoche getestet werden. Viele Kliniken sind daher dazu übergegangen, die Provokation so zu planen, dass alle 24 h ein neues Nahrungsmittel getestet wird. Auch hierbei wird die Spätreaktion erfasst, aber bereits nach 24 h. Tritt eine Ekzemverschlechterung ein, sollte die nächste Provokation um 1 Tag verschoben werden. Dies wird durch die Daten der Studie von Roerdink gestützt, in der positive Reaktionen in aller Regel mit einer Sofortreaktion einhergingen. Ist die Reaktion nicht eindeutig bzw. wird eine isolierte Spätreaktion vermutet, sollte das 48-stündige Provokationsregime gewählt werden.

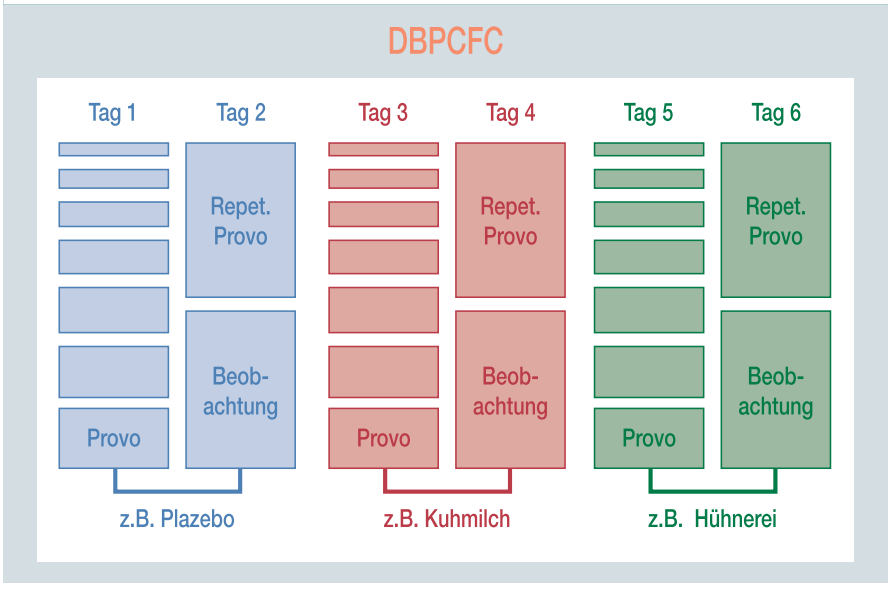
Da Sofortreaktionen häufig vorkommen, ist es empfehlenswert, die Provokationen im teil- oder vollstationären Setting durchzuführen. Auch ist die Überwachung von Spätreaktionen hier besser möglich. Ein Risiko für das Auftreten von Sofortreaktionen stellt v. a. die Dauer der vorherigen Elimination dar. Je länger das Allergen gemieden wird, desto größer ist das Risiko, dass eine allergische Sofortreaktion bis hin zur Anaphylaxie bei Re-Exposition auftritt [5]. In diesen Fällen ändert sich also die Reaktionsart durch die lange Karenz.

Generell wird daher bei der Suche nach Verstärkungsfaktoren des Ekzems in der Nahrung des Kindes empfohlen, bei häuslicher Elimination und Re-Exposition eine Karenzzeit von 2 Wochen nicht wesentlich zu überschreiten. Wurde das Nahrungsmittel zuvor regelmäßig konsumiert, sollte es zunächst 2 Wochen konsequent gemieden werden. Dies ist v. a. bei täglich konsumierten Grundnahrungsmitteln wie Milch, Weizen, Ei oder Soja relevant. Wichtig ist, dass gleichzeitig alle infrage kommenden Nahrungsmittel in die Karenz mit einbezogen werden. Andernfalls kann z. B. eine neben einer Kuhmilchallergie bestehende Weizenallergie das Ekzem während der Karenzzeit unterhalten, sodass keine Besserung unter Diät beobachtet wird. Ausgewählt werden die zu meidenden Allergene anhand der nachgewiesenen Sensibilisierungen. Die Re-Exposition erfolgt schrittweise.

Eine ungezielte Diät hat bei Patienten mit AE keinen Nutzen [2]. In einem systematischen Review konnte gezeigt werden, dass weder eine ungezielte kuhmilch- oder hühnereifreie Diät, noch eine Oligobasisdiät, noch eine Ernährung mit Elementarnahrung einen klaren Nutzen bringt. Wird die Diät aber anhand des Nachweises von spezifischem IgE geplant, kann sie zu einer Verbesserung des Ekzems beitragen [11]. Ein vollkommenes Abheilen des Ekzems ist aber nur in wenigen Fällen zu erwarten, da weitere Faktoren wie z. B. die gewählte Basistherapie zum Erhalt oder zum Rückgang der Inflammation beitragen.

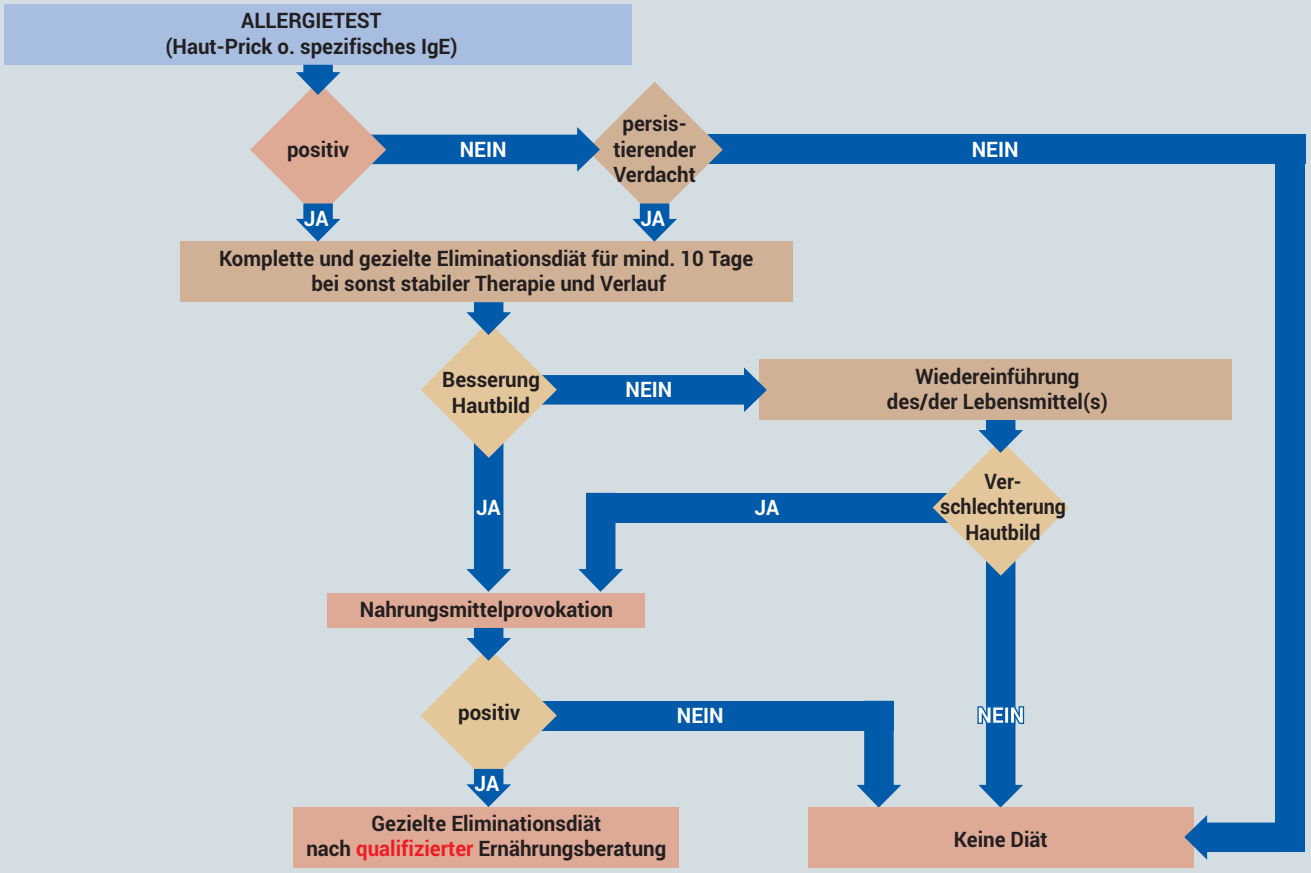
Zusammenfassend wird das Vorgehen bei Verdacht auf eine Nahrungsmittelallergie

Abbildung 2. Klassisches 2-tägiges Provokationsschema bei Verdacht auf eine Nahrungsmittelallergie als Ursache des Atopischem Ekzems



modifiziert nach [1]

Abbildung 3. Flussdiagramm zur Diagnostik einer vermuteten Nahrungsmittelallergie bei Kindern mit Atopischem Ekzem

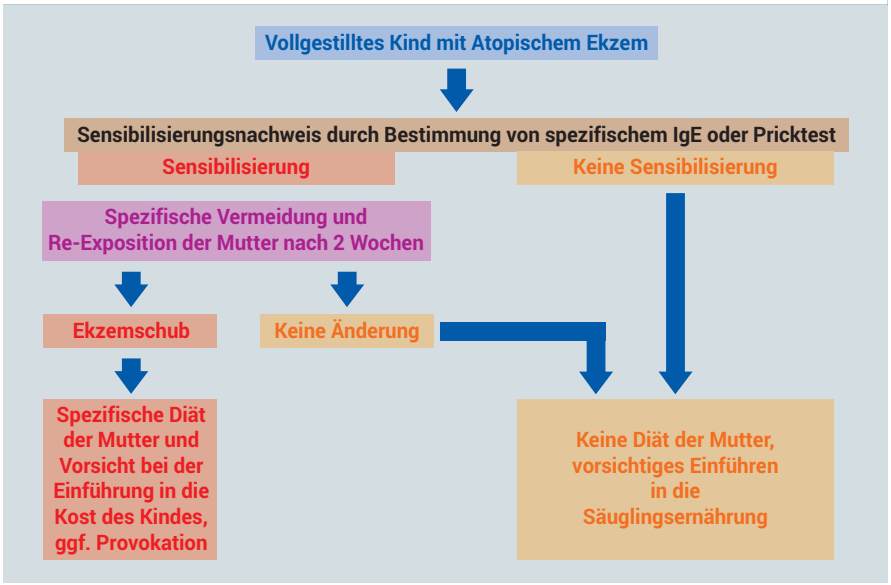


bei Patienten mit AE in Abbildung 3 verdeutlicht.

Diätempfehlungen, die nicht auf nachgewiesenen Sensibilisierungen bzw. Allergien basieren, haben keinen Nutzen und sollten unterbleiben!

Bei gestillten Kindern ist es möglich, die Provokation über die Muttermilch durchzuführen [9]. Hierbei wird die Mutter gebeten, eine vollständige Karenz gegenüber verdächtigten Nahrungsmitteln für 2 Wochen einzuhalten. Tritt eine Besserung des Ekzems ein, nimmt sie das zu testende Nahrungsmittel wieder zu sich und beobachtet die Reaktion (Abb. 4). Hier sind die vom Kind aufgenommenen Allergenmengen so gering,

Abbildung 4. Provokationsschema bei Verdacht auf eine Nahrungsmittelallergie bei einem gestillten Kind



modifiziert nach [16]

dass eine Sofortreaktion nicht zu befürchten ist. Damit ist die Provokation über die Muttermilch eine sichere Methode mit allerdings eingeschränkter Aussagekraft, da nicht jede Mutter die Allergene gleichermaßen in die Muttermilch abgibt und die elterliche Beobachtung potenzieller Reaktionen nicht objektiv ist [19].

Eine Nahrungsmittelprovokation über die Muttermilch ist bei gestillten Kindern möglich, bei positivem Ergebnis ist eine Diät der Mutter sinnvoll.

Kontaktekzeme

Neben der allergischen Sofortreaktion kann auch eine Typ-IV-Reaktion auftreten. Viele Eltern gehen davon aus, dass Externa zur Basispflege aufgrund einer neu aufgetretenen Allergie nicht vertragen werden. Dies ist aber nur selten der Fall. Von 641 Kindern mit AE, die konsequent hinsichtlich eines allergischen Kontaktekzems untersucht wurden, waren nur 6 % positiv, ca. die Hälfte dieser Patienten reagierte auf die eigene Pflegecreme [13]. Betroffen waren v.a. Kinder mit schwerem und langwierigem Verlauf des AE. Somit ist das Auftreten einer Kontaktallergie gegen Basis-Externa besonders bei kleinen Kindern nicht zu erwarten.

Eine Kontaktallergie gegen Basistherapie-Externa ist denkbar, tritt aber in der Regel erst nach langem Gebrauch bei älteren Kindern auf.

Dr. med. Lars Lange

St. Marien-Hospital | Abteilung für Pädiatrie
Robert-Koch-Straße 1 | 53115 Bonn
lars.lange@marien-hospital-bonn.de

Ich danke Frau Dr. med. Sunhild Gernert und PD Dr. med. Hagen Ott für die kritische Korrektur des Texts.

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1 AG Nahrungsmittelallergie der GPA. Orale Nahrungsmittelprovokationen bei Verdacht auf eine Nahrungsmittelallergie im Säuglings- und Kindesalter. Päd Allergologie 2009; Sonderheft Nahrungsmittelallergie 12: 12-23

2 Bath-Hextall F, Delamere FM, Williams HC. Dietary exclusions for improving established atopic eczema in adults and children: systematic review. Allergy 2009; 64(2): 258-64

3 Breuer K, Heratizadeh A, Wulf A et al. Late eczematous reactions to food in children with atopic dermatitis. Clin Exp Allergy 2004; 34(5): 817-24

4 Du Toit G, Roberts G, Sayre PH et al. LEAP Study Team. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. N Engl J Med 2015; 372(9): 803-13

5 Flinterman AE, Knulst AC, Meijer Y, Bruijnzeel-Koomen CAFM, Pasmans SGMA. Acute allergic reactions in children with AEDS after prolonged cow's milk elimination diets. Allergy 2006; 61: 370-374

6 Flohr C, Perkin M, Logan K et al. Atopic dermatitis and disease severity are the main risk factors for food sensitization in exclusively breastfed infants. J Invest Dermatol 2014; 134(2): 345-50

7 Grabenhenrich LB, Dölle S, Moneret-Vautrin A et al. Anaphylaxis in children and adolescents: The European Anaphylaxis Registry. J Allergy Clin Immunol 2016; 137(4): 1128-37

8 Hill DJ, Hosking CS, de Benedictis FM, Oranje AP, Diepgen TL, Bauchau V; EPAAC Study Group. Confirmation of the association between high levels of immunoglobulin E food sensitization and eczema in infancy: an international study. Clin Exp Allergy 2008; 38(1): 161-8

9 Järvinen KM, Mäkinen-Kiljunen S, Suomalainen H. Cow's milk challenge through human milk evokes immune responses in infants with cow's milkallergy. J Pediatr 1999; 135(4): 506-12

10 Kelleher MM, Dunn-Galvin A, Gray C et al. Skin barrier impairment at birth predicts food allergy at 2 years of age. J Allergy Clin Immunol 2016; 137: 1111-6.e1-8.

11 Lever R, MacDonald C, Waugh P, Aitchison T. Randomised controlled trial of advice on an egg exclusion diet in young children with atopic eczema and sensitivity to eggs. Pediatr Allergy Immunol 1998; 9(1): 13-9

12 Mailhol C, Giordano-Labadie F, Lauwers-Cances V, Ammoury A, Paul C, Rance F. Point prevalence and risk factors for food allergy in a cohort of 386 children with atopic dermatitis attending a multidisciplinary dermatology/paediatric allergy clinic. Eur J Dermatol 2014; 24(1): 63-9

13 Mailhol C, Lauwers-Cances V, Rancé F, Paul C, Giordano-Labadie F. Prevalence and risk factors for allergic contact dermatitis to topical treatment in atopic dermatitis: a study in 641 children. Allergy 2009; 64(5): 801-6

14 Martin PE, Eckert JK, Koplin JJet al. HealthNuts Study Investigators. Which infants with eczema are at risk of food allergy? Results from a population-based cohort. Clin Exp Allergy 2015; 45: 255-64

15 Mehl A, Niggemann B, Keil T, Wahn U, Beyer K. Skin prick test and specific serum IgE in the diagnostic evaluation of suspected cow's milk and hen's egg allergy in children: does one replace the other? Clin Exp Allergy 2012; 42(8): 1266-72

16 Niggemann B, Rolinck-Werninghaus C, Mehl A, Binder C, Ziegert M, Beyer K. Controlled oral food challenges in children – when indicated, when superfluous? Allergy 2005; 60(7): 865-70

17 Ott H, Weißmantel S, Kennes LN, Merk HF, Baron JM, Fölster-Holst R. Molecular microarray analysis reveals allergen- and exotoxin-specific IgE repertoires in children with atopic dermatitis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2014; 28(1): 100-7

18 Roerdink EM, Flokstra-de Blok BM, Blok JL et al. Association of food allergy and atopic dermatitis exacerbations. Ann Allergy Asthma Immunol 2016; 116(4): 334-8

19 Schocker F, Baumert J, Kull S, Petersen A, Becker WM, Jappe U. Prospective investigation on the transfer of Ara h 2, the most potent peanut allergen, in human breast milk. Pediatr Allergy Immunol 2016; 27(4): 348-55

20 Schoos A-MM, Chawes BLK, Følsgaard NV, Samandari N, Bønnelykke K, Bisgaard H. Disagreement between skin prick test and specific IgE in young children. Allergy 2015; 70: 41-48.

21 Wahn U, Warner J, Simons FE et al. EPAAC Study Group. IgE antibody responses in young children with atopic dermatitis. Pediatr Allergy Immunol 2008; 19(4): 332-6

22 Werfel T, Heratizadeh A, Niebuhr M et al. Exacerbation of atopic dermatitis on grass pollen exposure in an environmental challenge chamber. J Allergy Clin Immunol 2015; 136: 96-103.

Basis-Externatherapie des Atopischen Ekzems: Vorgehen in der pädiatrischen Praxis

Katja Nemat[1], Susanne Abraham[2], Birgit Ahrens[3]

1 Kinderpneumologie und Allergologie am Kinderzentrum Dresden (Kid), Kinderärztliche Praxis;

2 Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden;

3 Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie, Charité, Universitätsmedizin Berlin

Die Basistherapie – die Reinigung der Haut und die Behandlung mit hydratisierenden und rückfettenden, wirkstofffreien Externa – hat einen zentralen Stellenwert beim Atopischen Ekzem. Sie wird zur Behandlung der Xerosis cutis und Verbesserung der Hautbarrierefunktion in jedem Stadium der Erkrankung empfohlen, muss jedoch an den jeweiligen Hautbefund und ggf. andere Faktoren angepasst werden [25]. Bei Vorliegen einer primären Hautbarrierestörung verfolgt die Basistherapie einen zentralen Ansatz in der Pathophysiologie der Erkrankung. Auch bei Entstehung eines sekundären Hautbarrieredefekts im Verlauf der entzündlichen Hauterkrankung ist der Stellenwert der Basisexterna im Behandlungskonzept hoch [12, 14]. So kann der Bedarf an antiinflammtorischen Wirkstoffen durch eine konsequente Basistherapie deutlich reduziert werden („steroidsparender Effekt“) [4, 6, 7]. Allerdings ersetzt die wirkstofffreie Basistherapie bei akuten Schüben oder chronischen Entzündungszeichen niemals die antiinflammatorische Therapie (s. a. Artikel von H. Ott in diesem Journal, S. 35).

Hautbarrierestörung beim Atopischen Ekzem

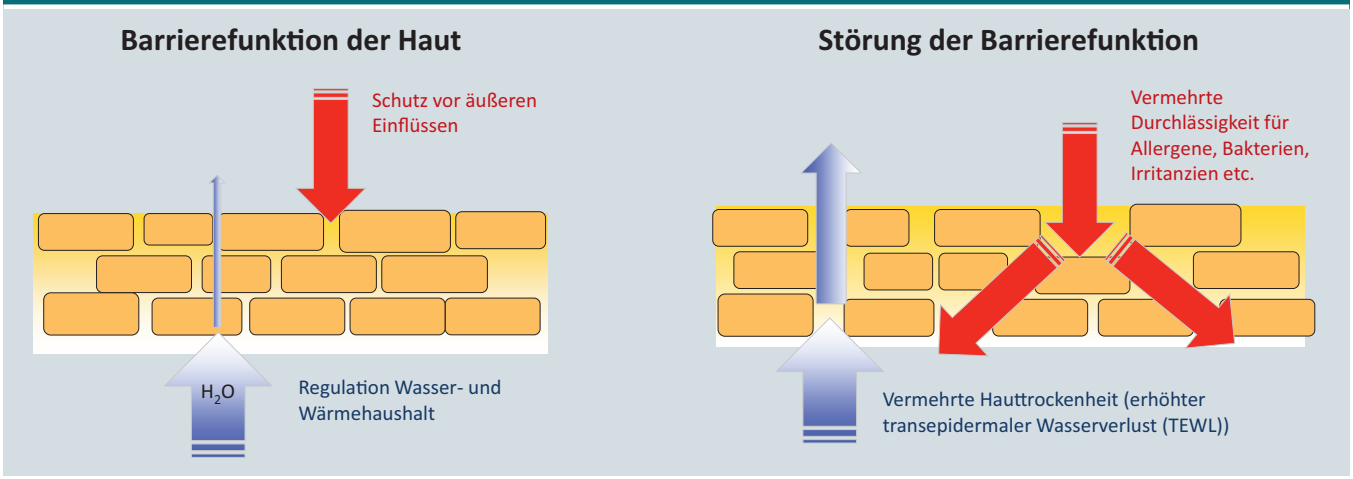
Das Atopische Ekzem (Neurodermitis, Atopische Dermatitis) ist mit einer Lebenszeitprävalenz von 14,2 % bei Kindern und Jugendlichen bis 17 Jahre die häufigste chronische Hauterkrankung im Kindes- und Jugendalter [20]. Krankheitssymptome, Morphologie und Lokalisation sind abhängig von Alter und Subtyp unterschiedlich ausgeprägt. Insbesondere aufgrund des meist vorliegenden starken Juckreizes geht das Atopische Ekzem mit einer deutlich verminderten Lebensqualität für betroffene Kinder und deren Familien einher. Eine fehlerhafte Bewertung der Erkrankung „Neuro“-dermitis in der öffentlichen Wahrnehmung, z. B. als primär allergische Erkrankung oder als Hautreaktion auf äußere Umstände, führt leider häufig zu einer verzögerten oder unzureichenden Behandlung der betroffenen Kinder. Ein verbreitetes Vorurteil gegenüber der Basistherapie ist, dass man die Haut mit einem Zuviel an Cremen „verwöhnen“ würde und dadurch langfristig die körpereigene Schutzfunktion der Haut schwächt.

Neuere Forschungsergebnisse untermauern die zentrale Bedeutung der Hautbarrierestörung in der Pathogenese des Atopischen Ekzems, aber auch anderer atopischer Erkrankungen (Abb. 1). In diesem Kontext wird derzeit geprüft, ob durch eine präventive Basistherapie ab dem Neugeborenenalter die Entwicklung eines Atopischen Ekzems verhindert werden kann. Hier sind weitere Studienergebnisse – z. B. die der BEEP-Studie [5] – abzuwarten, bevor konkrete Empfehlungen gegeben werden können (s. Übersicht in **Pädiatrische Allergologie 03-16** [1]).

Liegt bereits ein primärer Hautbarrieredefekt vor, z. B. infolge einer Mutation im Filaggrin-Gen oder einer anderen Veränderung von Proteinen des epidermalen Differenzierungskomplexes, so zeigt das Atopische Ekzem häufig eine frühe Manifestation im Säuglingsalter, einen höheren Schweregrad und längeren Verlauf [9]. Es kommt allerdings im Rahmen akuter und chronischer Inflammationsprozesse beim Atopischen Ekzem auch sekundär zu gravierenden Schädigungen der Hautbarriere (sekundärer Hautbarrieredefekt), sodass die Basis-Externatherapie Bestandteil des Therapiekonzeptes in jedem Krankheitsstadium ist [12] (Abb. 2).

Wie bereits ausführlich in der Langversion der aktuellen **S2k-Leitlinie** (http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/013-027.html) beschrieben, gibt es verhältnismäßig wenige zufriedenstellende prospektive, randomisierte, klinische

Abbildung 1. Schematische Darstellung einer intakten und gestörten Hautbarriere



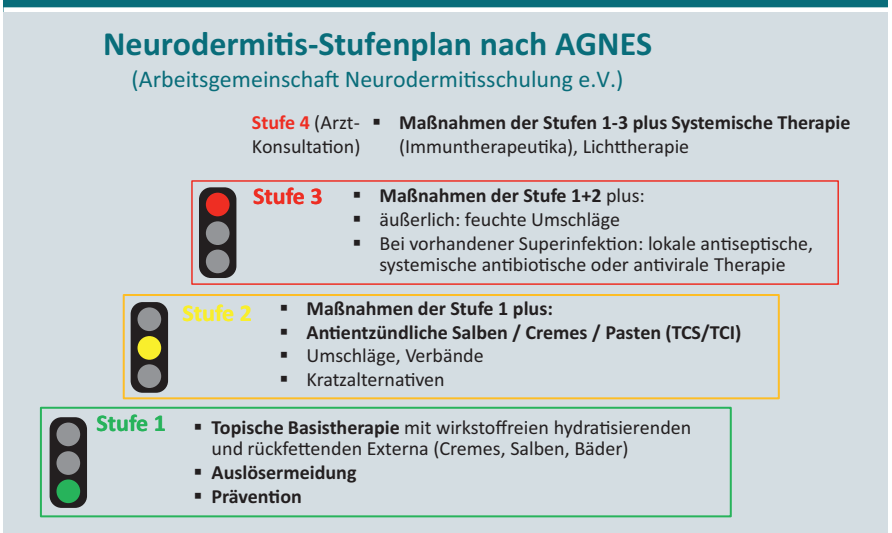
modifiziert nach AGNES, mit frdl. Genehmigung von Christina Schnopp.

Studien (RCTs), die den Effekt der Basis-Externatherapie (alleine) beurteilen und damit die große Bedeutung im Therapiekonzept des Atopischen Ekzems insgesamt und auch für den einzelnen Patienten angemessen widerspiegeln. Die Gründe hierfür sind vielfältig:

- Rechtliche Rahmenbedingungen: Basis-Externa gehören rechtlich gesehen zur Gruppe Kosmetika / Medizinprodukte, bei denen wiederum Auflagen zur Durchführung prospektiver, kontrollierter Studien, wie bei Arzneimitteln gefordert, fehlen.
- Fehlende Finanzierungsmöglichkeiten
- Methodische Herausforderungen: Wahl und Kontrolle des Vehikels / Wahl eines Placeboprodukts; das Studiendesign unter Berücksichtigung individueller Faktoren wie akuter Schub, Alter des Patienten, Ekzemmorphe, Anwendungsangewohnheiten wie häufigem / seltenem Baden inklusive Wahl von Badezusätzen; Dauer und Häufigkeit der Anwendungen; Anwendung in Kombination mit wirkstoffhaltigen Externa (z. B. topische Kortikosteroide) u. v. m.

Auch bei der Bestimmung des „Effektivitätsgrades“ (primäre und/oder sekundäre Endpunkte) zur Beurteilung des Therapieerfolgs kommen diverse und nur schwer vergleichbare Werkzeuge zum Einsatz. Diese reichen von klinischen Parametern, wie der Bestimmung von SCORAD und / oder EASI bzw. einzelnen, separaten Hautsymptomen über die Erfassung der Lebensqualität bis zum Vergleich der Menge der eingesetzten Basistherapie bzw. der Menge an verwendeten Externa („steroidsparender Effekt“). Darüber hinaus sollen verschiedene kutane Messungen Aufschluss über die Therapieeffektivität bringen: die (physikalische) Messung des transepidermalen Wasserverlusts (TEWL), der Hautoberflächen-pH-Wert, Korneometrie (Hauttrockenheit und Hydratisierung), oder auch (laborchemische) Messungen zu „Hautbarriereparametern“ im weiteren Sinne (Hautbarrieremoleküle, antimikrobielle Peptide, Induktion von mRNA und Produkten der Hautbarrieremoleküle u.v.m.).

Abbildung 2. Stufentherapie der Atopischen Dermatitis



modifiziert nach AGNES Manual Neurodermitisschulung, S. 195 [26]
(**http://www.dustri.com/nc/books-in-english/b/manual-neurodermitisschulung.html**)
Copyright PD Dr. med. Christina Schnopp, München

In einem umfangreich angelegten Review aus dem Jahre 2000 [11] entsprachen lediglich fünf (aus 2000) publizierten Studien zur Basistherapie den Kriterien der Autoren bzw. denen einer **randomisierten klinischen Studie** (RCT). Die Autoren betonten in ihrer Schlussfolgerung den großen Bedarf an mehr und insbesondere von der Industrie unabhängigen RCTs, um grundsätzliche Fragen zum Einsatz der Basistherapie bewerten zu können. In einem Update der Arbeit [17] konnten im Zeitraum bis 2013 bereits 15 weitere Studien analysiert werden. Doch auch bei diesen Studien kritisierten die Autoren zahlreiche methodische Mängel, wie kleine Studienpopulationen, kurze Behandlungsverläufe inklusive Follow-up, ungenügende Beschreibung der Studienergebnisse und weiteres. Die Autoren kommen auch hier zu einer eher nüchternen Zusammenfassung der Studienlage. Zu einer anderen Schlussfolgerung kommen die Autoren eines aktuellen Cochrane Reviews [24]. Dieser Review ging konkret der Frage nach der Effektivität von hydratisierenden Basistherapeutika (Moisturizer) in der Therapie des Ekzems nach. Bis Dezember 2015 wurden 77 randomisierte kontrollierte Studien mit 6603 Teilnehmern mit mildem bis moderaten Ekzem bewertet. Die Studien dauerten zwischen 2 und 6 Wochen, einige wenige 6 Monate. Es ist zu beachten, dass 46 der 77 Studien vorwiegend von pharmazeutischen Firmen finanziert wurden.

Die Größe der analysierten Studien lag meist zwischen 20 und 60 Teilnehmern. In den Studien kamen Basisexterna mit verschiedenen Zusätzen zum Einsatz, u. a. auch Urea und Glycerin. Die meisten Externa zeigten positive unterstützende Effekte, das Auftreten von Hautirritationen konnte verzögert und der Einsatz von Kortikosteroiden bei gleicher Ekzemschwere reduziert werden. Insgesamt fanden die Autoren keinen verlässlichen Beweis dafür, dass ein bestimmtes Basisexternum anderen deutlich überlegen ist. Damit deckt sich die Schlussfolgerung der Autoren mit den Beschreibungen aus der Klinik.

Die Wahl des „passenden“ Basisexternums wird von vielen individuellen Faktoren sowohl des Therapeuten (z. B. Kenntnisse, regionale Verfügbarkeit, Vorerfahrungen) als auch des Patienten (individuelle Unverträglichkeiten, aktuelles Ekzemstadium, Adhärenz, Vorerfahrungen) geprägt. Es gibt hierbei nicht nur ein bestimmtes Externum, das im konkreten Fall zum Erfolg führen wird. Essenziell aber ist, dass die Basisexterna stadienadaptiert ausgewählt werden und in einen auf den Patienten zugeschnittenen und mit diesem konsentierten Therapieplan eingefasst werden.

Mikrobiom der Haut beim Atopischen Ekzem

Auch die Hautmikroflora wird durch die Wahl der Basisexterna beeinflusst. Die Zusammensetzung an hautbesiedelnden Mikroorganismen auf der Haut eines Patienten mit Atopischem Ekzem unterscheidet sich von dem eines „Hautgesunden“ [8]. Eine gestörte kutane Mikroflora (Dysbiosis) wiederum wird mit einer beeinträchtigten Barrierefunktion der Haut und einer zugrunde liegenden kutanen Inflammation assoziiert. Erste Studien untersuchen die gezielte Beeinflussung des Hautmikrobioms als Therapieansatz, um die Effektivität von Basisexterna auf den Hautzustand zukünftig weiter zu verbessern.

Praktische Aspekte der Basistherapie beim Atopischen Ekzem

Die Basistherapie beim Atopischen Ekzem beinhaltet die Reinigung der Haut und die Behandlung mit wirkstofffreien Externa.

Reinigung der Haut

Im erscheinungsfreien Intervall erfüllt die Hautreinigung beim Atopischen Ekzem vorwiegend Zwecke der „normalen“ Hygiene und bereitet die Haut auf das Auftragen der Basisexterna vor. Aufgrund der erhöhten Irritabilität der Haut gegenüber Schweiß, Fasern und Schmutz sowie der Neigung zur bakteriellen Kolonisation insbesondere mit Staphylococcus aureus hat die Reinigung beim Atopischen Ekzem einen höheren Stellenwert als bei gesunder Haut und sollte in die ärztliche Beratung mit einbezogen werden (s. Übersicht 1). Es sollten, falls bei älteren Kindern notwendig, seifenfreie / pH-neutrale Reinigungsmittel (synthetische Detergenzien, sog. Syndets) ausgewählt werden, die frei von Duft-, Farbstoffen und anderen Kontaktallergenen sind (dies gilt als grundsätzliche Empfehlung bei der Verwendung von Externa bei Kindern mit Atopischem Ekzem, z. B. auch bei Sonnenschutzmitteln).

Randomisierte kontrollierte Studien zum Effekt von rückfettenden Badezusätzen fehlen. Prinzipiell stehen spreitende und emulgierende Ölbäder sowie Hausrezepturen (z. B. „Kleopatrabad“) zur Verfügung. Spreitende Ölbäder bilden eine schwimmende Ölschicht auf dem Wasser, der pflegende Effekt soll durch das Ein- und Aussteigen aus der Wanne zustande kommen. Eine Gefahr liegt darin, dass der Säugling in der öligen Wanne ausrutschen oder den Händen der Eltern nach dem Wannenbad entgleiten kann. Emulgierende Ölbäder bilden eine milchig-trübe Lösung; der Vorteil ist, dass man während des gesamten Badevorgangs in einer ölhaltigen Emulsion liegt. Eine hypothetische Gefahr besteht in der Entwicklung von Kontaktallergien auf den verwendeten Emulgator (s. Abschnitt Emulga-

Übersicht 1: Anleitung zur Hautreinigung

- Vermeidung von alkalischen Seifen (diese greifen den Säureschutzmantel der Haut an)
- Bei Säuglingen und Kleinkindern ist Wasser ohne Zusätze zur Reinigung ausreichend.
- Bei Bedarf Verwendung pH-neutraler Waschlotionen (Syndets = synthetische Detergenzien), die frei von Farbstoffen, Kontaktallergenen (Duftstoffen) und frei oder arm an Konservierungsmitteln sein sollten. Beim Einkauf kann auf Siegel von DAAB oder DHA geachtet werden.
- Wassertemperatur: lauwarm bzw. nicht zu heiß (< 36°C)
- Badedauer: 5–10 Minuten
- Die Häufigkeit des Ganzkörperbads oder Duschens richtet sich nach dem Verschmutzungsgrad. Generell wird bei größeren Kindern / Jugendlichen eine Bade- / Duschfrequenz jeden Tag oder alle zwei Tage empfohlen.
- Zum Ausgleich des austrocknenden Effekts von Bädern kann nach ärztlicher Rücksprache ein spreitendes oder emulgierendes Ölbad verwendet werden.
- Generell sollte – um den hydrierenden Effekt zu bewahren – die Haut nach dem Baden oder Duschen eingecremt werden
- Nach ärztlicher Rücksprache kann die regelmäßige Verwendung niedrigkonzentrierter antiseptischer Zusätze sinnvoll sein (z. B. Kaliumpermanganat 1 %; wenige Tropfen in eine Badewanne mit Wasser geben, bis diese sich leicht rosa durchfärbt).

toren). Ölbäder finden Anwendung v. a. im chronischen, ggf. noch im subakuten Stadium. Der praktische Nutzen kann im Einzelfall einfach ausprobiert werden. Ölbäder ersetzen nicht das Eincremen mit Basiscreme oder -salbe.

Behandlung mit wirkstofffreien Externa

Generell sollen im Rahmen der Basistherapie Externa verwendet werden, die der Haut Lipide zuführen, Feuchtigkeit spenden, die Geschmeidigkeit fördern und Reizzustände lindern (Übersicht 2, Übersicht 3).

In der internationalen/englischsprachigen Literatur tauchen hier v. a. die Begriffe Moisturizer (Feuchtigkeitspender) und Emollentien (Weichmacher) auf, die teils austauschbar und gleichbedeutend eingesetzt werden. Dabei sind Emollentien eher Bestandteile der (übergeordneten) Moisturizer [24]. Im deutschsprachigen Raum wird von Basiscremes und -salben gesprochen oder auch „Grundlagen“, da die Externa keinen spezifischen Wirkstoff enthalten (s. Übersicht 3). Emulsionen bestehen aus zwei Phasen, also einem Gemisch aus zwei Flüssigkeiten wie Öl und Wasser. Aufgrund der hydrophilen oder lipophilen Grundlage, in die ölige respektive wässrige Bestandteile fein

Übersicht 2: Anleitung zum Cremen

- Allgemeine Hygienemaßnahmen: Salbe / Creme aus offenen Töpfen mit Spatel oder Löffelstiel entnehmen. Alternativ können Cremes / Salben aus Tuben oder Apothekerbehältnissen strangweise herausgedrückt werden. Regelmäßig Cremereste aus Deckel oder Gewinde entfernen.
- Vor dem Eincremen die Hände waschen.
- Beginn am Kopf (Gesicht und Hals), dann beide Arme, Brust und Bauch, beide Beine, Rücken, Gesäß eincremen.
- Falls Auftragen von Wirkstoffcremes / -salben erforderlich: zunächst Behandlung der betroffenen Hautareale mit Wirkstoff, Reinigung der Hände von Creme- / Salbenresten und danach Auftragen der Basiscreme / -salbe am gesamten Körper.
- Vor dem Ankleiden Externa gut einziehen lassen.

Übersicht 3: Zusammensetzung von Externa

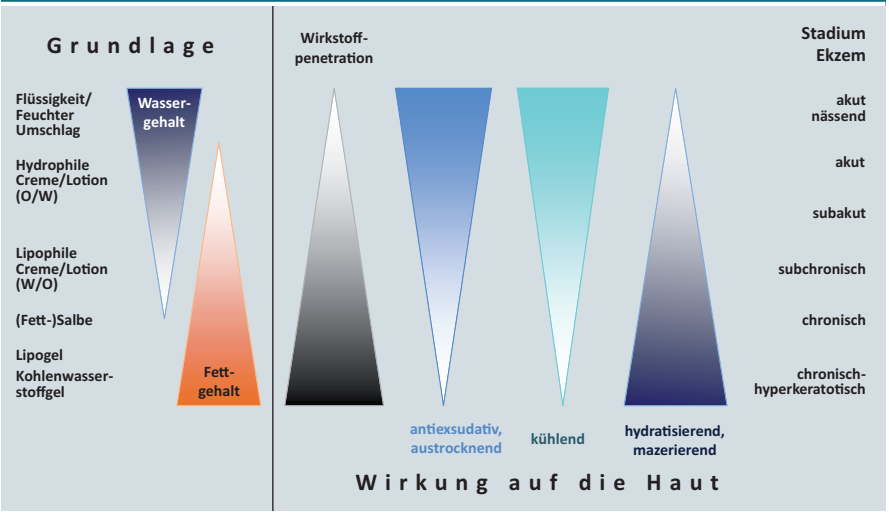
Trägersystem:

- Lipophile Bestandteile: natürliche Öle / Wachse, synthetische Mineralölverbindungen
- Hydrophile Bestandteile: Wasser, Gelsysteme

Mögliche weitere Bestandteile:

- Emulgatoren (verbinden zwei nicht vermischbare Flüssigkeiten, z. B. Öl und Wasser, zu einer Emulsion)
- Konservierungsmittel (bei lipophilen Grundlagen häufig verzichtbar)
- Feuchthaltefaktoren (Glycerin, Urea)
- Wirkstoffe (z. B. Topische Kortikosteroide, Antiseptika, Antibiotika)

Abbildung 3. Zuordnung der Grundlage der Basistherapie zum Stadium der Dermatose



verteilt sind, erfolgt die Einordnung als O/W (Öl-in-Wasser)- oder W/O (Wasser-in-Öl)- Emulsion. Eine Salbe besteht in engerem Sinne aus einer Fettgrundlage und somit aus nur einer Phase. Cremes hingegen sind mehrphasige Zubereitungen aus lipophiler und hydrophiler Phase und enthalten meist Emulgatoren.

Bei der Auswahl der richtigen Grundlage (sowohl für die wirkstofffreie Basistherapie als auch als Träger von Wirkstoffen) sind v. a. galenische Prinzipien (Abb. 3) zu berücksichtigen sowie folgende andere Faktoren:

- Akuitätsgrad und Morphologie
- Lokalisation
- Lebensalter
- Jahreszeit / Luftfeuchtigkeit und Temperatur

Akuitätsgrad (akut, subakut, chronisch) und Morphologie („stadienadaptierte Basistherapie“)

Hier gelten prinzipiell die galenischen Grundsätze „feucht auf feucht“ (je akuter das Ekzemstadium, umso mehr Wasser wird benötigt) sowie „fett auf trocken“ (je trockener die Haut, umso okklusiv-fettender sollte behandelt werden, um dem transepidermalen Wasserverlust entgegenzuwirken).

Im **akuten Stadium** mit hochgradiger Inflammation finden sich erosiv-nässende Ekzeme und im ausgeprägten Fall eine Erythrodermie. Die Applikation von Cremes oder gar Salben ist entsprechend nicht möglich (und kontraproduktiv). Nach dem Grundsatz „feucht auf feucht“ soll mit Bädern (ohne Öl-Zusatz) und / oder feuchten Umschlägen (z. B. Schwarztee-Wickeln, ggf. auch wässrigen Antiseptika, Farbstoffpinselungen) behandelt werden, um nach Abtrocknung auf hydrophile Lotionen oder Cremes (z. B. Linimentum aquosum N NRF 11.92 oder Nichtionische Hydrophile Creme NRF S.26.) überzuleiten. Feuchte Umschläge sollten mehrmals täglich verwendet werden für jeweils mindestens 20 Minuten (bis 1–2 Stunden). Bei Behandlung größerer Hautareale ist darauf zu achten, dass es nicht zu einer Auskühlung des Kindes kommt (ggf. stufenweises Anlegen, z. B. erst Stamm, dann Extremitäten etc.). Kühlende hydrophile Externa können in der Regel nach 1–2 Tagen eingesetzt werden. Lipophile Grundlagen werden in diesem Stadium nicht vertragen bzw. verstärken Inflammation und Exsudation. Dies ist auch bei der Auswahl der Wirkstoff-Externa zu beachten (häufiger Therapiefehler).

Im **subakuten Ekzemstadium** ohne Exsudation, aber mit deutlichen Zeichen der Inflammation (Erythem, Ödem, Papeln, Juckreiz) kommen hydrophile Externa (Lotionen oder Cremes) zum Einsatz, z. B. die Nichtionische Hydrophile Creme NRF S. 26. Der Lipidgehalt der Externa kann mit Abheilen des Ekzemschubs schrittweise weiter gesteigert werden (z. B. durch Zusatz von 10 % oder 20 % Olivenöl in Nichtionischer Hydrophiler Creme NRF S. 26.). Fett-feuchte Umschläge können, falls toleriert, insbesondere an den Extremitäten eingesetzt werden (s. Übersicht 4). Eine Kombination mit Antiseptika (Lösungen zum Anfeuchten des Verbandes) ist bei Zeichen der Superinfektion sinn-

Übersicht 4: Durchführen von fett-feuchten Umschlägen

- Vorsicht: Nicht anwenden bei Fieber oder Superinfektion, Durchführung mit Wirkstoffcremes / -salben nur unter ärztlicher Überwachung
- Geeignete Basiscreme / -Salbe „messerrückendick“ auftragen
- Warme, feuchte Kompressen auflegen (getränkt mit Wasser, physiologischer Kochsalzlösung oder schwarzem / grünem Tee)
- Über die Kompressen trockenen Verband anlegen (Schlauchbinde, Mullwindel, am gesamten Körper eignet sich ein Bettlaken)
- Anwendung über mindestens 20 Minuten bis 1–2 Stunden möglich
- Falls nicht toleriert: ggf. fett-trockene Verbände sinnvoll

voll. Urea wird im entzündlichen Stadium meist nicht vertragen und kann, falls dennoch verwendet, die Inflammation weiter triggern. Glycerin kann aber als Feuchthaltefaktor eingesetzt werden.

Im **chronischen Stadium** mit geringerer Rötung und Zeichen der dauerhaften Inflammation (Lichenifikation, disseminierte Kratzeffekte / Läsionen bei reizbarer Haut) steht die Therapie von Trockenheit und Schuppung im Vordergrund. Lipophile Grundlagen (Salben / Fettsalben) sind günstig. Sie kehren die Strömungsrichtung der Haut nach innen und wirken dadurch stark hydratisierend. Aufgrund der zähen Konsistenz werden Grundlagen mit sehr hohem Fettgehalt leider häufig nicht gut toleriert (subjektives Wärmegefühl) oder erweisen sich im Alltag als unpraktisch (Salben ziehen schlecht ein, nach dem Eincremen kann erst verzögert Kleidung angelegt werden, „alles klebt“). Ein Kompromiss sind – falls die Xerosis cutis damit ausreichend behandelt wird – lipophile Cremes oder Lotionen.

Lokalisation

Im **Gesicht** werden okklusive Grundlagen mit hohem Fettgehalt schlechter vertragen, es sollte eher „leichter“ und dafür häufiger gecremt werden.

Salben können in **Intertrigines** (Leisten, Axillae, Halsfalten, auch aufeinanderliegende Fettpolster an Extremitäten bei „kräftigen“ Säuglingen und Kleinkindern) zu Mazeration führen, es sollten hydrophile Grundlagen, wässrige Lösungen oder Cremepasten verwendet werden.

Extremitäten und Hände / Füße eignen sich gut für **fett-feuchte Verbände**, die zusätzlich zur hydrierenden / rückfettenden Wirkung eine Kratzbarriere bieten (s. Übersicht 4). Sie können in jedem Alter gut eingesetzt werden, die Handhabung sollte aber nach Möglichkeit in der Sprechstunde demonstriert werden, um Anwendungsfehler zu Hause zu vermeiden sowie darzustellen, dass das Kind die Verbände toleriert.

Lebensalter

Die Haut des **Säuglings bzw. Kleinkindes** zeichnet sich durch eine leichtere Irritierbarkeit aus sowie ein erhöhtes Risiko der transkutanen Resorption topischer Wirkstoffe. Aus präventiven Gründen sollte hier noch mehr als sonst auf Abwesenheit von Kontaktallergenen und Irritanzien in den verwendeten Externa geachtet werden. Häufig werden in jüngerem Alter lipophile Grundlagen mit stärkerem Okklusionseffekt schlechter vertragen. Bei **Jugendlichen** wiederum spielen zeitliche Belastungen eine große Rolle. Salben oder lipophile Cremes mit klebriger Konsistenz, die lange einziehen müssen, werden häufig nicht verwendet. Ein Kompromiss bei starker Xerosis können hier lipophile Lotionen sein mit gutem rückfettendem Effekt, die sich dennoch schnell verteilen lassen. Bei Anwendung im Gesicht ist das komedogene Risiko der empfohlenen Externa zu prüfen.

Jahreszeit / Luftfeuchtigkeit und Temperatur

Im Winter sollten eher fettere Externa mit z. B. hohem Gehalt an Mineral- oder Pflanzenölen, im Sommer eher Cremes / Lotionen eingesetzt werden, um Okklusionseffekte mit Verstärkung des Juckreizes zu vermeiden. Die Häufigkeit des Badens bzw. der Hautreinigung kann in den warmen Monaten erhöht werden (auch aufgrund des irritativen Effekts durch Schweiß).

Instruktion, Schulung und praktische Hinweise

Instruktion und Schulung

Praktische Anleitungen der Eltern zur Durchführung der Basistherapie sind hilfreich, gegebenenfalls auch schriftliche Instruktionen (s. Übersichten 1, 3 und 4). In jedem Fall empfiehlt es sich, einen individuell zugeschnittenen Therapieplan schriftlich zu erstellen und mit der Familie – mit Hinblick auf Verständnis und Praktikabilität im Alltag – zu besprechen (**patientenkonsentierter schriftlicher Therapieplan**). Der Therapieplan sollte sowohl die stadienadaptierte Basistherapie als auch die bedarfsweisen oder regelmäßig verordneten Wirkstoff-Externa sowie Angaben zu Lokalisation und Anwendungshäufigkeit beinhalten. Auf diese Weise werden Fehlanwendungen durch Missverständnisse vermieden, die Eltern fühlen sich abgesichert in der Umsetzung der Verordnung und die Therapieadhärenz wird wesentlich verbessert [3]. Eine weitere Maßnahme, die sich auf die – beim Atopischen Ekzem trotz des hohen Leidensdrucks leider oft unzureichende – Therapieadhärenz positiv auswirkt, ist die Wahl eines kurzen Intervalls bis zur Kontrollvorstellung [3]. Insbesondere bei Erstmanifestation des Atopischen Ekzems oder schwerem Schub ist dies empfehlenswert, da Ansprechen und Verträglichkeit der Externa zeitnah überprüft und der Therapieplan angepasst werden kann. Unverträglichkeitsreaktionen auf Basisexterna sind auch nach zunächst gutem Ansprechen möglich. Häufig können sie nicht von anderen Ursachen einer Hautverschlechterung nach dem Eincremen abgegrenzt werden (z. B. Irritation durch Reibung, Wärmestau). Hier bietet sich ein **Halbseitenversuch** zur Überprüfung an, bei welchem mehrere Tage lang ein Externum auf der linken Körperhälfte und ein anderes rechts verwendet wird und nach einigen Tagen die Hautbefunde verglichen werden.

Bei Kindern mit häufigen Schüben ist es sinnvoll, für unterschiedliche Ekzemstadien verschiedene Basisexterna zu verordnen, sodass die Eltern frühzeitig wechseln können. Dies erfordert eine gute Instruktion von Eltern und Kind in Wahrnehmung

der Krankheitssymptome und Einordnung der Hautbefunde. Tatsächlich liegt eine Schwierigkeit der Therapie des Atopischen Ekzems darin, dass diese von der Familie mit hohem Zeitaufwand selbstständig zu Hause durchgeführt und ggf. aktuell angepasst werden muss. Strukturierte interdisziplinäre **Schulungsprogramme** für Eltern und Patienten (u. a. nach dem Curriculum der Arbeitsgemeinschaft Neurodermitisschulung [AGNES] e.V.) vermitteln nicht nur umfangreiches Wissen zu Erkrankung und Therapie, sondern v. a. auch Sicherheit in Symptomwahrnehmung / Einschätzung der Hautbefunde und Therapiedurchführung [2, 22]. Positive Effekte konnten weiterhin für Krankheitsschwere, Lebensqualität, Juckreizbewältigung und Umgang mit der Erkrankung („Coping“) sowie ebenfalls die Therapieadhärenz nachgewiesen werden. Sofern regional verfügbar, sollte daher – außer bei sehr leichten Krankheitsverläufen – eine Neurodermitisschulung angeboten werden [21] (s. Artikel Neurodermitisschulung in Päd All 3-2017).

Wasserbindende Faktoren

Urea, Glycerin, Dexpanthenol / Panthenol, Milchsäure, Nachtkerzensamenöl, Aminosäuren (oder Derivate) werden Basisexterna beigefügt, um das wässrige Kompartiment im Stratum corneum zu stabilisieren und damit den hydrierenden Effekt zu verstärken. **Urea (Harnstoff)** verfügt über gute wasserbindende, adstringierende und glättende Funktionen, wirkt dadurch juckreizstillend, in höheren Konzentrationen jedoch auch keratolytisch (in der Regel keine erwünschte Wirkung beim Atopischen Ekzem). Konzentrationsabhängig zeigt Urea einen irritativ-toxischen Effekt, insbesondere auf entzündlich veränderter Haut sowie bei Säuglingen oder Kleinkindern („Stinging“-Effekt). Vor einer Verordnung wird daher ein Auftrageversuch in der Sprechstunde empfohlen (z. B. mit Urea-5%igem Externum). Anwendungen sollten nicht bei Säuglingen, nicht im Gesicht und bei Kleinkindern nur in Konzentrationen bis zu 3–5 % erfolgen. Bei richtiger Indikationsstellung ermöglicht Harnstoff jedoch, insbesondere in Kombination mit Glycerin, einen guten Hydratationseffekt im chronischen Ekzemstadium (geeignete Magistralrezeptur: Lipophile Harnstoff-Creme 5 % NRF 11.129).

Glycerin ist ein Barriere-protektiver, schwerflüchtiger dreiwertiger Alkohol, der mit Wasser mischbar ist und bei Anwendung in 10%iger bis 15%iger Konzentration gute wasserbindende Eigen-

schaften zeigt. Die klebrige Konsistenz wird manchmal beklagt.

Problematik von Emulgatoren

Bei längerer Anwendung von hydrophilen O/W-Emulsionen mit Emulgatoren besteht die Gefahr der Schädigung der Barrierefunktion des Stratum corneum durch das Herauslösen natürlicher Feuchthaltefaktoren (NMF) und epidermaler Barrierelipide, sodass durch eine langfriste Anwendung von O/W-Emulsionen der Effekt der Hauttrockenheit noch verstärkt werden kann [10, 23]. Die Applikation von hydrophilen Cremes und Lotionen mit O/W-Emulgatoren sollte somit nur im akuten Stadium erfolgen.

Kontaktallergene in Grundlagen

Zusätzlich stellen Emulgatoren wie Polyethylengycol (PEG, Macrogol) und Cetylstearylalkohol (O/W-Emulgator) relevante Kontaktallergene dar, sodass auch aus diesem Grund eine längerfristige Anwendung kritisch zu überprüfen ist. Bei chronischen Ekzemen besteht aufgrund des Hautbarrieredefekts eine erhöhte Penetration von Kontaktallergenen durch die Epidermis, sodass im Sinne eines Zwei-Phasen-Ekzems das Entstehen von nichtreversiblen Kontaktallergien begünstigt wird.

Aus diesem Grund sollte bei der regelmäßigen Applikation von Externa auf potenzielle Substanzen mit hohem allergenen Potenzial konsequent verzichtet werden. Dies betrifft Kontaktallergene wie Duftstoffe (die aufgrund der dann häufig bestehenden Gruppenallergie schwierig zu meiden sind), Wollwachs, Konservierungsmittel und Pflanzeninhaltsstoffe wie Johanniskraut (cave: lichtsensibilisierend), Perubalsam (ein Gemisch aus ca. 250 Inhaltsstoffen), Propolis (Kittharz der Bienen), Teebaumöl und Korbblütler wie Calendula und Arnika.

Neuere Entwicklungen bei Basisexterna

Auf der Suche nach einem Ersatz für Emulgatoren kommen Zuckertenside infrage. Bislang sind entsprechende Externa aber noch nicht kommerziell verfügbar und es liegen keine Untersuchungen zur Verträglichkeit bei Kindern vor. Eine bereits gebräuchliche Neuentwicklung der letzten Jahre sind DMS-Cremes (Derma membrane structure). Diese zeichnen sich durch einen lamellären Aufbau ähnlich dem des Stratum corneum aus und arbeiten mit einem aus Lecithin gewonnenen natürlichen Emulgator (hydriertes Phosphatidylcholin). Künstliche O/W-Emulgatoren sind nicht enthalten. Zielsetzung der Entwicklung war, dem Aufbau der natürlichen Lipid-Barriere möglichst nahe zu kommen. Ähnlichen Ansatz einer „Substitutionstherapie“ des Hautbarrieredefekts verfolgen Externa mit Filaggrin- und Ceramid-Technologie. Einige dieser Produkte waren ebenfalls Teil des oben zitierten Cochrane Review [24]. Eine klare Überlegenheit einzelner Produkte gegenüber häufig deutlich kostengünstigeren, „klassischen“ Basisexterna konnte jedoch bislang nicht gezeigt werden.

Externa-Mengen

Es sollten stets adäquate Mengen an wirkstofffreien Basisexterna verordnet werden (Tab. 1). Diese können anhand des Alters [16] oder der Körperoberfläche [13] abgeschätzt werden, müssen aber auch der Trockenheit bzw. dem Schweregrad des Ekzems angepasst werden. Bei hochgradig betroffenen Säuglingen mit ausgeprägtem Barrieredefekt sollte die Basistherapie nicht nur 2-mal am Tag, sondern 3- bis 5-mal täglich erfolgen. Der Fingertip-Unit (FTU) [15, 16] zur Abschätzung des Externabedarfs wird bei Unsicherheit insbesondere bzgl. der Menge topischer Kortikosteroide verwendet, ist jedoch auch als Mindestmaß für Basisexterna verwendbar.

Verordnungsfähigkeit

Für eine ausführliche Übersicht zum Thema Verordnungsfähigkeit von Basisexterna verweisen wir auf den Artikel der WAG Allergische Hauterkrankungen in der **Pädiatrischen Allergologie 01-2013** [18]. Prinzipiell können wirkstofffreie Basisexterna aufgrund der Regelungen im SGB V nicht zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verordnet werden. Eine Ausnahmeregelung gibt es für Kinder bis zum 12. Geburtstag, wenn das Externum ein Arzneimittel (AM, apothekenpflichtiges Fertigpräparat mit AM-Zulassung) ist oder eine Magistral-/Individualrezeptur, d. h. AM-Herstellung durch den Apotheker, und für mindestens 5 % ureahaltige Externa bei der Indikation Ichthyosis (s. Übersicht 5).

Bekanntermaßen sind Ärzte bei Verordnungen zu Lasten der GKV – unabhängig von den gesetzlichen Grundlagen und unabhängig von der medizinischen Indi-

Tabelle 1. Geschätzte Bedarfsmenge an Externa bei Anwendung 2-mal am Tag am gesamten Körper nach Alter

Alter	Cremebedarf (g) pro Tag	Cremebedarf (g) pro Monat	Verbrauchsdauer (Tage) für 200 g Creme
6 Monate	9,5	300	21
2 Jahre	13,5	400	15
5 Jahre	20,0	600	10
10 Jahre	30,0	900	7

modifiziert u. a. nach [16]

Übersicht 5. Wirkstofffreie Basisexterna, Verordnungsfähigkeit zu Lasten der GKV

(Rechtliche Regelungen in SGB V, Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) des Gemeinsamen Bundesausschuss (GBA), Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO seit 12.06.2012). Übersicht in Pädiatrische Allergologie 1-2013) [18]

Kinder bis zum 12. Lebensjahr (bzw. bis zum 18. Lebensjahr bei Entwicklungsverzögerung):

- Apothekenpflichtige Arzneimittel (Rote Liste: Ap)
- Standardisierte Rezepturen nach DAC oder NRF [19]
- Individuelle Magistralrezepturen (teils apothekenrechtliche Probleme und erhöhte Herstellungskosten, Plausibilitätskontrolle durch den Apotheker erforderlich)

Jugendliche nach dem 12. Geburtstag / Erwachsene:

- Basisexterna mit Urea-Anteil ≥ 5 % bei Vorliegen der Diagnose Ichthyosis (z. B. als Komorbidität zum Atopischen Ekzem)

kation – an das **Wirtschaftlichkeitsgebot** gebunden. Es ist daher für den verordnenden Kollegen hilfreich, die Größenordnung der ausgelösten Kosten zu kennen – sowohl von als AM zugelassenen Fertigpräparaten als auch Rezepturen. Bei den wenigen Fertigprodukten mit AM-Zulassung liegt die Spannweite (bei Bezug gebräuchlicher Mengen über eine Apotheke) zwischen 10 und 25 € pro 100 g Externum. Für gängige Magistralrezepturen nach dem „Neuen Rezepturformularium“ NRF (Auswahl s. Übersicht 6) berechnen Apotheker in der Regel 5–15 € pro 100 g Externum. Der Zusatz (oft unnötiger) teurer Inhaltsstoffe oder die Herstellung „hausgemachter“ oder tradierter Individualrezepturen können allerdings auch erheblich höhere Kosten auslösen. In Zweifelsfällen sollte man Kontakt mit dem Apotheker aufnehmen. Allerdings betreffen Fragen hierzu v. a. ungewöhnliche Rezepturen oder Verordnungen außerhalb des NRF, bei welchen aufgrund von apothekenrechtlichen Bestimmungen erhöhte Herstellungskosten anfallen, z. B. wenn eine individuelle Rezeptur ein Kosmetikum als Inhaltsstoff enthält (dies ist bei Magistralrezepturen aus dem NRF nicht der Fall).

Trotz der Irritationen, die das komplexe Thema Verordnungsbestimmungen regelmäßig verursacht, handelt es sich bei der Basis-Externatherapie beim Atopischen Ekzem um eine in den Leitlinien

Übersicht 6. Geeignete Magistralrezepturen aus dem Neuen Rezepturformularium (NRF)[1] zur Basis-Externatherapie beim Atopischen Ekzem

Nichtionische hydrophile Creme SR DAC NRF S.26. = Unguentum emulsificans aquosum N SR
= Hydrophile Creme, kühlend

- Indikation: akute Dermatitis
- Ggf. Zusatz von 10 % oder 20 % Olivenöl (Rezeptur: Oleum olivarum 10 % / 20 % in Nichtionischer hydrophiler Creme SR DAC), dann auch im subakuten Stadium oder bei Säuglingen mit irritabler Haut geeignet
- Enthält Kaliumsorbat, ist unproblematisch

Basiscreme DAC
= vielseitig einsetzbare ambiphile Creme, die stadienadaptiert werden kann durch:

  - Erhöhung des Fettanteils, z. B. + Olivenöl (max. 20 %) → lipophile Emulsion
  - Erhöhung des Wasseranteils (max. 80 %) → hydrophile Emulsion

- Indikation: akute (mit erhöhtem Wasseranteil), subakute (Originalrezeptur) und chronische (mit erhöhtem Fettanteil) Dermatitis.
- Nachteil: enthält PEG-Emulgatoren und Cetylalkohol

Hydrophobe Basiscreme (früher: Lipophile Cremegrundlage NRF 11.104.)
= Lipophile W/O-Emulsion ohne problematische Emulgatoren oder Kontaktallergene

- Mögliche Zusätze:
  - Glycerin 10.0 auf 100.0 g
  - Ol. olivarum 10.0 auf 100.0 g
- Indikation: Xerosis cutis, chronisches Ekzemstadium

Kühlcreme DAB (früher: Kühlsalbe DAB)
= Lipophile Creme ohne Emulgator, Wollwachs oder Konservierungsstoffe, Pseudoemulsion (nach Auftragen auf die Haut entsteht durch Verdunstung ein Kühleffekt)

- Rezeptur:
  - Gelbes Wachs 7,0 g
  - Cetylpalmitat 8,0 g
  - Erdnussöl 60,0 g
  - Gereinigtes Wasser ad 100,0 g
- Nachteile:
  - nicht lange lagerfähig,
  - Erdnussöl-Anteil bei Patienten mit Erdnussallergie zumindest psychologisch ungünstig (wenn auch vermutlich proteinfrei). Alternativ kann Mandelöl verwendet werden.

1 Regelmäßig akualisierte Formelsammlung „Standardisierte Rezepturen“ beziehbar über den Govi-Verlag

empfohlene Therapiemaßnahme („state of the art“) mit erheblichem therapeutischen Potenzial bezüglich Hautbefund, Lebensqualität und Langzeitprognose des Ekzems sowie sekundärpräventiven Effekten auf die Entwicklung allergischer Sensibilisierungen und assoziierter atopischer Erkrankungen. Die Autoren der deutschsprachigen **S2-Leitlinie Neurodermitis** vertreten daher die Auffassung, dass auf eine Kostenübernahme der Basisexterna durch die Krankenkassen – möglichst unabhängig vom Alter – hinzuwirken ist (**http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/013-027.html**).

Fazit

Die Basistherapie nimmt einen zentralen Stellenwert im Therapiemanagement des Atopischen Ekzems ein. Bei der Auswahl der wirkstofffreien Externa sind Lokalisation, Ekzem-Morphe / Akuität sowie Schweregrad der Hauttrockenheit zu berücksichtigen (stadienadaptierte Basistherapie). Externa mit relevanten Kontaktallergenen sollten gemieden werden. Aspekte der Praktikabilität und Vorerfahrungen oder Präferenzen von Patient oder Eltern sind miteinzubeziehen, um eine gute Therapie-Adhärenz zu erreichen.

Die Vermittlung fundierter Informationen zum Krankheitsbild sowie konkrete Anleitung von Patient und Eltern bei der Durchführung der Therapiemaßnahmen (u. a. durch eine Neurodermitisschulung nach AGNES; Päd All 3-2017) [21] erhöhen den Therapieerfolg weiter.

Dr. med. Katja Nemat

Kinderpneumologie am
Kinderzentrum Dresden-Friedrichstadt (Kid)
Friedrichstraße 38 – 40 | 01067 Dresden
katja.nemat@kid-dresden.de

Katja Nemat erklärt, Honorare für Vortragstätigkeit von Bencard Allergie, HAL Allergie, LaRoche-Posay, Leti, Novartis Pharma, Nutricia und Stallergenes erhalten zu haben. Ein Interessenskonflikt im direkten Zusammenhang mit dem Manuskript besteht nicht.

Literatur

1 Ahrens B, Staab D, Nemat K. Basistherapie bei Atopischer Dermatitis – eine Standortbestimmung. Pädiatrische Allergologie 2016; 2016(03): 1-7

2 Ahrens B, Staab D. Extended implementation of educational programs for atopic dermatitis in childhood. Pediatr Allergy Immunol 2015; 26(3): 190-6

3 Bass AM, Anderson KL, Feldman SR. Interventions to Increase Treatment Adherence in Pediatric Atopic Dermatitis: A Systematic Review. J Clin Med 2015; 4(2): 231-42

4 Bianchi P, Theunis J, Casas C et al. Effects of a New Emollient-Based Treatment on Skin Microflora Balance and Barrier Function in Children with Mild Atopic Dermatitis. Pediatr Dermatol 2016; 33(2): 165-71

5 Chalmers JR, Haines RH, Mitchell EJ et al. Effectiveness and cost-effectiveness of daily all-over-body application of emollient during the first year of life for preventing atopic eczema in high-risk children (The BEEP trial): protocol for a randomised controlled trial. Trials 2017; 18(1): 343

6 Chamlin SL, Kao J, Frieden IJ et al. Ceramide-dominant barrier repair lipids alleviate childhood atopic dermatitis: changes in barrier function provide a sensitive indicator of disease activity. J Am Acad Dermatol 2002; 47(2): 198-208

7 Cork MJ, Britton J, Butler L, Young S, Murphy R, Keohane SG. Comparison of parent knowledge, therapy utilization and severity of atopic eczema before and after explanation and demonstration of topical therapies by a specialist dermatology nurse. Br J Dermatol 2003; 149(3): 582-9

8 Dybboe R, Bandier J, Skov L, Engstrand L, Johansen JD. The Role of the Skin Microbiome in Atopic Dermatitis: A Systematic Review. Br J Dermatol 2017; doi:10.1111/bjd.15390

9 Flohr C, England K, Radulovic S et al. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with early-onset eczema, eczema severity and transepidermal water loss at 3 months of age. Br J Dermatol 2010; 163(6): 1333-6

10 Gloor M, Gehring W. [Effects of emulsions on the stratum corneum barrier and hydration]. Hautarzt 2003; 54(4): 324-30

11 Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. Health Technology Assessment 2000; 2000(4): 1-191

12 Höger P. Externatherapie des atopischen Ekzems im Kindesalter. Monatsschrift Kinderheilkunde 2015; 2015(163): 981-90

13 Hon KL, Ching GK, Leung TF, Choi CY, Lee KK, Ng PC. Estimating emollient usage in patients with eczema. Clin Exp Dermatol 2010; 35(1): 22-6

14 Hon KL, Leung AK, Barankin B. Barrier repair therapy in atopic dermatitis: an overview. Am J Clin Dermatol 2013; 14(5): 389-99

15 Kalavala M, Mills CM, Long CC, Finlay AY. The fingertip unit: A practical guide to topical therapy in children. J Dermatolog Treat 2007; 18(5): 319-20

16 Long CC, Mills CM, Finlay AY. A practical guide to topical therapy in children. Br J Dermatol 1998; 138(2): 293-6

17 Nankervis H, Thomas KS, Delamere FM, Barbarot S, Rogers NK, Williams HC. Scoping systematic review of treatments for eczema. Southampton (UK); 2016

18 Nemat K. Verschreibungsfähigkeit von wirkstofffreien Externa (Basistherapie) bei Neurodermitis. Pädiatrische Allergologie 2013; 2013(1): 16-9

19 Pharmazeutisches Laboratorium des DAC/NRF (Hrsg.) Standardisierte Rezepturen. Formelsammlung für Ärzte. Govi-Verlag, 9., überarb. Aufl. 2017. ISBN: 978-3-7741-1340-4

20 Schmitz R, Thamm M, Ellert U, Kalcklosch M, Schlaud M, Ki GGSSG. [Prevalence of common allergies in children and adolescents in Germany: results of the KiGGS study: first follow-up (KiGGS Wave 1)]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2014; 57(7): 771-8

21 Staab D. Neurodermitisschulung – Quo vadis? Pädiatrische Allergologie 2017; 2017(03): 18-9

22 Staab D. Structured educational programs for children with atopic dermatitis and their 16 parents. Allergologie 2010; 2010(33): 267-70

23 Tsang M, Guy RH. Effect of Aqueous Cream BP on human stratum corneum in vivo. Br J Dermatol 2010; 163(5): 954-8

24 van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Arents BWM. Emollients and moisturisers for eczema: abridged Cochrane systematic review including GRADE assessments. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 2. Art. No.: CD012119. DOI: 10.1002/14651858.CD012119.pub2

25 Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W et al. S2k guideline on diagnosis and treatment of atopic dermatitis – short version. J Dtsch Dermatol Ges 2016; 14(1): 92-106

26 Werfel Th, Lotte C, Scheewe S, Staab D. Manual Neurodermitisschulung. Dustri Verlag, Dr. Karl Feistle GmbH & Co. KG, Oberhaching ISBN 978-3-87185-373-9

Antiinflammatorische Lokaltherapie des Atopischen Ekzems

Effektive und sichere Behandlung akuter Exazerbationen

Hagen Ott, Hannover

Akute Exazerbationen des Atopischen Ekzems (AE) treten bei Säuglingen und Kleinkindern besonders häufig auf und führen in allen Altersklassen zu einer potenziell schwerwiegenden Einschränkung der Lebensqualität [14]. Eine ursächliche Behandlung oder gar Heilung dieser chronisch-entzündlichen Hauterkrankung ist noch immer nicht möglich, auch die Identifikation spezifischer und im Verlauf vermeidbarer Triggerfaktoren gelingt nur selten. Hieraus folgt, dass die symptomatische Modulation der kutanen Entzündungsreaktion eine zentrale Rolle im klinischen Management akuter und subakuter Krankheitsverläufe spielt [7].

Zwar ergeben sich in diesem Zusammenhang zahlreiche pharmakologische und andere, topische Interventionsmöglichkeiten. In kontrollierten Studien finden sich jedoch nur für 2 Substanzgruppen begründete Hinweise („reasonable evidence“) auf eine klinisch signifikante, antientzündliche Wirkung: topische Glukokortikoide und Immunmodulatoren [9]. Eine umfassende Kenntnis der Eigenschaften, Wirkungen, unerwünschten Effekte und Anwendungsmöglichkeiten dieser Arzneimittel ist daher unverzichtbar [18].

Topische Glukokortikoide

Seit vor mehr als 65 Jahren erstmals die chemische Synthese von Hydrokortison gelang, wurde eine Vielzahl weiterer Glukokortikoide entwickelt, die zur Lokaltherapie entzündlicher Hauterkrankungen eingesetzt werden können. Noch immer gelten diese synthetischen, topischen Glukokortikoide (TG) gemäß nationaler und internationaler Leitlinien als antiinflammatorische Behandlung der ersten Wahl bei Säuglingen, Klein- und Schulkindern mit AE [4, 18, 19].

Klassifikation

TG werden nach Niedner in 4 Gruppen ansteigender, antiinflammatorischer **Wirkstärke** zusammengefasst [10] (Tab. 1). In Abhängigkeit von chemischen Modifikationen ihrer molekularen Grundstruktur unterscheiden sich erwünschte und unerwünschte Effekte der TG zum Teil erheblich. So führt die Halogenierung des Steroidrings in unterschiedlicher Position zwar zu einer Erhöhung der Wirkstärke, aber auch zu einem deutlich erhöhten

Tabelle 1. Niedner-Klassifikation topischer Glukokortikoide gemäß ihrer Wirkstärke

Wirkstoff	Konzentration (%)
Wirkstärkeklasse I (schwach)	
Hydrocortisonacetat	0,25; 0,05; 1,0
Prednisolon	0,25; 0,4
Triamcinolonacetonid	0,0018; 0,0066
Wirkstärkeklasse II (mittelstark)	
Dexamethason	0,08
Hydrocortisonbutyrat	0,1
Hydrocortisonbuteprat	0,1
Methylprednisolonaceponat	0,1
Prednicarbat	0,25
Wirkstärkeklasse III (stark)	
Amcinonid	0,1
Betamethasonvalerat	0,1
Betamethasondipropionat	0,05
Fluticasonpropionat	0,005; 0,05
Mometasonfuroat	0,1
Wirkstärkeklasse IV (sehr stark)	
Clobetasolpropionat	0,05

Auswahl, modifiziert nach [10]

Nebenwirkungspotenzial. Gleichzeitig steigern die Entfernung polarer Gruppen oder das Einfügen von Kohlenstoffseitenketten (z. B. Acetonide, Valerate oder Propionate) die Lipophilie und damit die transkutane Penetration der TG, was das Risiko systemischer Nebenwirkungen erhöht [5].

In den vergangenen Jahren wurden effektive, sichere und damit „kindgerechte“ TG synthetisiert, die einen hohen **therapeutischen Index** (TIX) aufweisen. Dieser ist definiert als das Verhältnis therapeutischer Effekte zu unerwünschten Nebenwirkungen und wurde für häufig eingesetzte Wirkstoffe näher charakterisiert [6].

So bilden die Prednisolon-Derivate Prednicarbat und Methylprednisolonaceponat sowie die Hydrocortison-Derivate Hydrocortisonbutyrat, -buteprat und -aceponat als nichthalogenierte, doppelt-veresterte Wirkstoffe die sog. vierte Generation topischer Glukokortikoide mit einem TIX von jeweils ≥ 2,0.

Auch das halogenierte und stark antiinflammatorisch wirksame Mometasonfuroat, ein topisches Glukokortikoid der zweiten Generation, besitzt einen hohen TIX. Im Gegensatz hierzu wurde für das im klinischen Alltag häufig eingesetzte Hydrocortisonacetat, ein TG der ersten Generation, ein niedriger TIX ermittelt. Dieser ist bei einem geringen bis mäßigen Nebenwirkungsrisiko durch die zugleich geringe antientzündliche Wirkung bedingt.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Kutane Nebenwirkungen

Moderne TG mit hohem TIX führen bei adäquater Anwendung nur selten zu klinisch relevanten, unerwünschten Effekten [15] (siehe Übersicht). Bei unsachgemäßer Applikation können sich jedoch insbesondere in der glukokortikoidsensitiven Periorbital- und Zervikofazialregion sowie in den Intertrigines und im Skrotalbereich eine irreversible **Hautatrophie** und Teleangiektasien entwickeln. Sehr selten können eine Purpura, Pigmentierungsstörungen und / oder eine fokale Hypertrichose auftreten.

Übersicht: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen synthetischer Glukokortikoide (Auswahl)

Kutane Nebenwirkungen:	Extrakutane Nebenwirkungen
Teleangiektasien	Cushingoider Habitus
Hautatrophie	Gewichtszunahme
Striae rubrae distensae	Nebenniereninsuffizienz
Hypertrichose	Osteopenie
Hypopigmentierung	Wachstumsretardierung
Periorale Dermatitis	Hyperglykämie, Dyslipidämie
Rosazea	Arterielle Hypertonie
Akne	Katarakt
Kutane Infektionen	Glaukom
Kontaktallergie	Pseudotumor cerebri
Wundheilungsstörung	Infektanfälligkeit
Granuloma glutaeale infantum	Ulcus ventriculi
Rebound-Effekt	Neuropsychiatrische Symptome

Zusätzlich können TG bei Anwendung im Gesicht eine Akne und insbesondere bei Applikation in der Zentrofazialregion eine steroidinduzierte Rosazea oder eine **periorale Dermatitis** (POD) induzieren. Die POD kann im Kindesalter bereits unter täglicher Anwendung schwacher TG über einen längeren Zeitraum auftreten und geht mit multiplen, follikulär akzentuierten Papeln und Pusteln sowie

Abbildung 1. Schwere periorale bzw. periorifizielle Dermatitis als Folge einer mehrwöchigen, topischen Glukokortikoid-Therapie in der Zentrofazialregion

Hautbrennen und/oder Pruritus einher. Ihre Therapie ist langwierig und erfolgt jeweils außerhalb der Zulassung mit z. B. Pimecrolimus-Creme oder Metronidazol-Gel. Bei ausgeprägter periorifizieller Manifestation (Abb. 1) und starker psychosozialer Belastung kann systemisch und im Off-label-use mit Erythromycin (< 9. Lebensjahr) bzw. Doxycyclin (≥ 9. Lebensjahr) behandelt werden. Ein Behandlungsversuch der POD oder der steroidinduzierten Rosazea mit topischen oder gar systemischen Glukokortikoiden muss hingegen strikt vermieden werden!

Als häufigste **infektiöse Nebenwirkung** induzieren insbesondere die stärker wirksamen TG eine bakterielle, zumeist durch Staphylococcus aureus hervorgerufene Follikulitis. Zusätzlich kann die „lokale Immunsuppression“ das klinische Vollbild einer kutanen Mykose maskieren („Tinea incognita“).

Kontaktallergien gegen TG werden im Kindesalter nur selten beobachtet, sollten jedoch bei wiederholter Beschwerdezunahme nach Anwendung desselben TG oder einer potenziell kreuzreaktiven Substanz mittels Epikutantestung ausgeschlossen werden.

Systemische Nebenwirkungen

Nur in Ausnahmefällen werden unter topischer Therapie die bekannten, systemischen Glukokortikoid-Nebenwirkungen beobachtet (siehe Übersicht). Als hauptsächlicher Risikofaktor für eine relevante, transkutane Resorption kann die großflächige Anwendung v. a. im Säuglings- und frühen Säuglingsalter gelten, da Patienten in dieser Altersgruppe eine sehr große Körperoberfläche im Verhältnis zu ihrem Körpergewicht aufweisen.

Auch die Applikation lipophiler TG unter Okklusion sowie in intertriginösen und/oder stark vaskularisierten Hautarealen kann insbesondere bei hoher Applikationsfrequenz und langer Behandlungsdauer zu systemischen Wirkspiegeln führen.

Klinische Anwendung

Um einer zwar rückläufigen, aber noch immer weit verbreiteten, parentalen Kortikophobie vorzubeugen, sollten Eltern detailliert über den hohen Nutzen, die bei adäquater Anwendung geringen Risiken und die dringende Notwendigkeit einer topischen Glukokortikoid-Therapie bei akuten Exazerbationen informiert werden.

Im Kindes- und Jugendalter ist die Verordnung von TG mit hohem therapeutischem Index (s. o.) angeraten, deren Galenik und Wirkstärke sich u. a. nach dem Patientenalter, der Ekzemlokalisation sowie dem Schweregrad richten sollte.

Im Praxisalltag haben sich die folgenden **Anwendungsempfehlungen** bewährt, die auf klinischer Erfahrung und den bislang vorliegenden, kontrollierten Studien beruhen [11, 13, 15, 18]:

Applikationsfrequenz:

- einmal täglich, in Ausnahmefällen zweimal täglich.
- mehrfach tägliche Anwendungen sind nicht mit einer Steigerung der Wirksamkeit, wohl aber potenzieller Nebenwirkungen assoziiert.

Anwendungsdauer:

- Nach aktuellem Konsens wird eine Behandlung mit TG „bis zur klinischen Abheilung“ des AE empfohlen; eine tägliche Anwendung über mehr als 14 Tage sollte für pädiatrische Patienten jedoch kritisch überprüft werden.
- Glukokortikoidsensitive Hautareale (Gesicht, Anogenitalbereich, Axillae, Skrotum) sollten nur kurz (≤ 3–4 Tage) oder gar nicht mit TG behandelt werden.

Säuglings- und frühes Kleinkindalter:

- Schwach bis mittelstark wirksame TG mit hohem TIX
- z. B. Hydrophile Prednicarbat Creme 0,08 % (fazial) bzw. 0,15 % (halsabwärts); diese steht als standardisierte NRF-Rezeptur (NRF 11.144) auch in Kombination mit Octenidin 0,1% (NRF 11.145) zur Verfügung.

Schulkind- und Adoleszentenalter:

- Mittelstarkes, in Ausnahmefällen starkes Glukokortikoid mit hohem TIX
- z. B. Methylprednisolonaceponat 0,1 %, Hydrocortisonbutyrat 0,1 %, Prednicarbat 0,25 % bzw. Mometasonfuroat 0,1 %

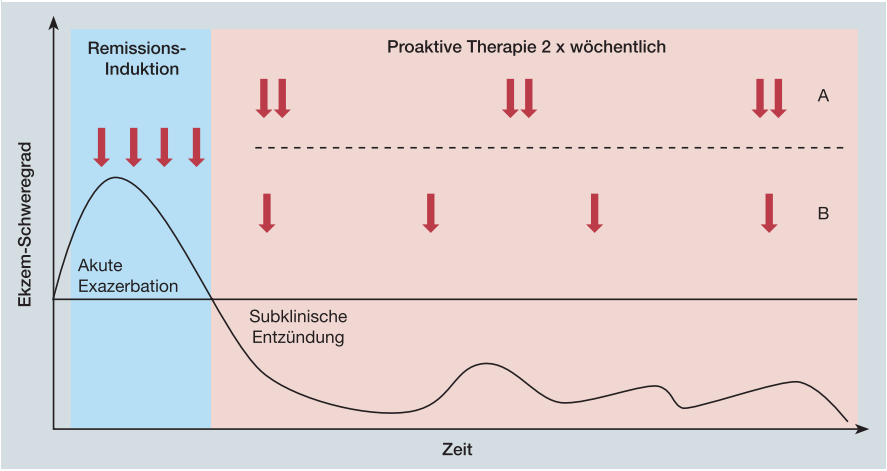
„Step down-„ oder „ausschleichende“ Therapie:

- Zur Vermeidung einer erneuten Exazerbation nach abruptem Therapieende (Glukokortikoid-Rebound) ist eine langsame Dosisreduktion empfehlenswert.
- Verringerung der Applikationsfrequenz: z. B. 1 bis 2 Wochen einmal täglich, dann 2 Wochen alternierend (alle 2 Tage), dann ggf. 3 Wochen in dreitägigem Abstand.
- Die alternative Umstellung eines initial stärker wirksamen auf ein schwächeres Präparat ist aus praktischen und pharmakoökonomischen Gründen weniger empfehlenswert.

Proaktive Intervalltherapie (Abb. 2):

- Nach Remissionsinduktion ist zur Vermeidung entzündlicher Rezidive eine Fortführung der TG-Lokaltherapie in zuvor ekzematösen Arealen empfehlenswert.
- Die Anwendung sollte zweimal wöchentlich entweder an konsekutiven Tagen (z. B. „Wochenend-Therapie“) oder im Abstand von 3–4 Tagen erfolgen.
- In der Regel sollte die Dauer der Intervalltherapie auf drei Monate begrenzt werden.
- Bei Patienten mit schwerem AE kann jedoch eine längere, proaktive Behandlung erforderlich sein [5, 13].

Abbildung 2. Proaktive Therapie des Atopischen Ekzems mit topischen Glukokortikoiden (TG) oder topischen Immunmodulatoren (TIM): nach initial täglicher Applikation bis zur Remissionsinduktion wird die Behandlung proaktiv 2-mal wöchentlich an A) 2 aufeinanderfolgenden Tagen („weekend therapy“) oder B) im Abstand von 3–4 Tagen über weitere 3 Monate (TG) bis zu 12 Monate (TIM) fortgesetzt



modifiziert nach [17]

Topische Immunmodulatoren

Seit 15 Jahren können in Deutschland zwei nichtsteroidale, topische Immunmodulatoren (TIM) zur antiinflammatorischen Lokaltherapie des AE verordnet werden. **Pimecrolimus** ist in einer 1%igen, hydrophilen Cremegrundlage und **Tacrolimus** in einer 0,03%igen, hydrophoben Salbe verfügbar. Beide Substanzen sind in o. g. Konzentrationen für Klein- und Schulkinder ab dem vollendeten 2. Lebensjahr zugelassen. Tacrolimus-Salbe ist zusätzlich in höherer Konzentration (0,1%) erhältlich, für die eine Zulassung ab dem vollendeten 16. Lebensjahr besteht.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

In den vergangenen anderthalb Jahrzehnten wurden in 21 kontrollierten Studien mit einer Dauer von jeweils ≥3 Monaten 1370 Kinder topisch mit Tacrolimus und 4455 Kinder mit Pimecrolimus behandelt. Hierzu liegen umfassende Metaanalysen vor, welche die Sicherheit und Effektivität dieser TIM unter kontinuierlicher Kurzzeittherapie sowie intermittierender Langzeittherapie über maximal 5 Jahre dokumentieren [2, 3, 11, 15]. Zusätzlich wurden für beide TIM Langzeit-Beobachtungsstudien initiiert, deren endgültige Auswertung 2022 (Tacrolimus: APPLES-Studie) bzw. 2026 (Pimecrolimus: PEER-Studie) erwartet wird (https://clinicaltrials.gov/).

Kutane Nebenwirkungen

TIM induzieren im Gegensatz zu TG keine Hautatrophie und keine periorale Dermatitis. Auch andere TG-assoziierte Nebenwirkungen wie z. B. Kontaktallergien werden nur sehr selten beobachtet. Zwar können einige Kinder in der Anfangsphase **kutane Missempfindungen** entwickeln (Hautbrennen, Flush, Pruritus). Diese klingen allerdings bei mehr als 80 % der Betroffenen unter Fortführung der Behandlung innerhalb von 7 Tagen ab, sodass die Behandlung nur selten abgebrochen werden muss. Entsprechend beendeten nur weniger als 5 % aller Kinder in o. g. Studien die TIM-Therapie vorzeitig aufgrund unerwünschter Nebenwirkungen [12].

Hautinfektionen scheinen unter TIM-Therapie entgegen initialer Befürchtungen nicht signifikant häufiger aufzutreten als unter Behandlung mit TG. So zeigten laut einer aktuellen, systematischen Übersichtsarbeit weniger als 10 % der mehr als 12 Monate therapierten Patienten überhaupt eine kutane Infektion [15]. In der bislang umfangreichsten TIM-Studie (PETITE study, n = 2418), die über 5 Jahre die Effekte von Pimecrolimus und TG bei Säuglingen mit Ekzem verglich, zeigte sich bei 12 % der mit Pimecrolimus und bei 10 % der mit schwachen bis mäßig starken TG behandelten Kinder eine Impetigo contagiosa (PETITE-Studie). Windpocken traten in beiden Gruppen ebenfalls mit einer ähnlichen Häufigkeit auf (25 % versus 23 %) [16].

Systemische Nebenwirkungen

TIM entfalten keine direkten, mutagenen Wirkungen wie z. B. eine unmittelbare Schädigung der DNA. Eine „indirekte Karzinogenität“, insbesondere durch systemische Immunsuppression, ist jedoch zumindest theoretisch möglich. Allerdings wurden immunsuppressive Plasmakonzentrationen nach TIM-Applikation weder bei Kindern noch bei Erwachsenen mit AE gemessen. Vielmehr zeigten sich die Blutspiegel bei der Mehrzahl der Patienten unterhalb der Nachweisgrenze, auch eine Akkumulation unter Langzeittherapie wurde nicht beobachtet [15]. Entsprechend wurde in einer aktuellen Cochrane-Analyse keine Evidenz dafür gefunden, dass topisches Tacrolimus das Malignitätsrisiko erhöht [3]. Auch eine Interimsanalyse der o. g. PEER-Studie (n = 7457) ergab während einer Beobachtungszeit von mehr als 250.000 Patientenjahren keinen Hinweis auf eine Häufung maligner Erkrankungen unter Behandlung mit Pimecrolimus [8].

Auch extrakutane Infektionen mit Viren oder Bakterien traten unter Behandlung mit TIM nicht häufiger auf als in den Kontrollgruppen. Eine Suppression der serologischen Immunantwort nach Routineimpfungen konnte bei Kindern unter TIM-Therapie ebenfalls nicht nachgewiesen werden [15].

Klinische Anwendung

Effektivität

Die Wirksamkeit von topischem Tacrolimus und Pimecrolimus bei Kindern mit AE kann als gesichert gelten. So weisen die bisherigen Untersuchungen darauf hin, dass Pimecrolimus ähnlich wirksam ist wie schwache (z. B. Hydrocortisonacetat 1 %) bis mäßig starke TG (z. B. Hydrocortisonbutyrat 0,1 %). Tacrolimus scheint trotz widersprüchlicher Studienergebnisse stärker wirksam zu sein als schwache bis mittelstarke TG oder Pimecrolimus [3]. Ein Wirkbeginn wird bei der Mehrzahl der Patienten bereits nach wenigen Tagen beobachtet und setzt sich im Verlauf der folgenden Behandlungswochen fort. So ließ sich beispielsweise unter Pimecrolimus-Behandlung von Säuglingen mit AE innerhalb von 3 Wochen eine deutliche Reduktion der betroffenen Körperoberfläche erreichen (16 % versus ca. 4 %) [16].

Indikationen und Kontraindikationen

Gemäß Fachinformation sind TIM für Patienten ≥2 Lebensjahre zugelassen, wenn eine TG-Therapie „nicht angebracht oder nicht möglich ist“ (www.fachinfo.de; abgerufen am 12.07.2017). Aus kinderdermatologischer Sicht ergibt sich die **Indikation** zur TIM-Therapie v. a. in folgenden klinischen Situationen:

- Beschwerdepersistenz trotz Meidung von Triggerfaktoren, adäquater Basistherapie und Lokaltherapie mit ausreichend starken TG
- Absehbare Langzeittherapie mit TG und drohende, potenziell irreversible Nebenwirkungen (insbesondere Hautatrophie)
- Akute oder subakute Ekzeme in der Zervikofazial-/Periorbitalregion, den Intertrigines oder der Windelregion
- Unverträglichkeit gegenüber TG (z. B. Kontaktallergie)

Hieraus folgt, dass TIM noch immer als Zweitlinientherapie des kindlichen AE anzusehen sind. Lediglich bei Ekzemen in den oben genannten, glukokortikoidsensitiven Hautarealen empfiehlt sich eine primäre Behandlung mit TIM [18].

Gemäß Fachinformationen sollen die folgenden **Kontraindiktionen** beachtet werden:

- Lebensalter <2 Jahren,
- Immundefizienz, systemisch-immunsuppressive Therapie,
- schwere kongenitale Ichthyosen, Netherton-Syndrom,
- Erythrodermie, d.h. Hautrötung an >90 % der Körperoberfläche,
- aktive, v. a. virale Infektion im Anwendungsgebiet,
- gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Inhibitoren, wie z. B. Erythromycin oder Itraconazol (Tacrolimus),
- Überempfindlichkeit gegenüber Makroliden (Tacrolimus).

Im Interesse unserer Patienten müssen diese Gegenanzeigen im Einzelfall jedoch kritisch überprüft und nach ausführlicher Aufklärung der Eltern nicht selten zugunsten eines Off-label-use verworfen werden.

So entspricht es allgemeinem, ärztlichem Konsens und der aktuellen „Neurodermitis“-Leitlinie der AWMF, dass auch Säuglinge und Kleinkinder mit einem Lebensalter <2 Jahren bei gegebener, klinischer Indikation (s. o.) mit Pimecrolimus behandelt werden können [6, 18]. Hierauf deuten auch die Ergebnisse der bereits zitierten, bislang umfangreichsten TIM-Studie (PETITE) hin, die ausschließlich Säuglinge mit AE im Alter von 3–12 Lebensmonaten einschloss [16].

In gleicher Weise darf eine relevante Interaktion der typischerweise kleinflächig z. B. im Gesicht eingesetzten TIM mit anderen, systemisch applizierten CYP3A4-Inhibitoren bezweifelt werden. Nach ausführlicher Elterninformation kann daher z. B. bei Tinea capitis aus Sicht des Autors sehr wohl eine systemisch-antimykotische Behandlung mit z. B. Itraconazol simultan mit einer kleinflächigen TIM-Lokaltherapie erwogen werden.

Auch Patienten mit stark eingeschränkter, epidermaler Barrierefunktion und starkem Pruritus wie z. B. bei Netherton- oder Peeling-skin-Syndrom bedürfen nicht selten einer TIM-Anwendung. Diese kann in entsprechend erfahrenen Zentren ggf. unter Kontrolle des Serumspiegels und nach ausführlicher Schulung der Eltern eingeleitet werden [1, 8, 20].

Dosierung, Anwendungsdauer und praktische Hinweise

Beide TIM können zulassungskonform bei leichtem bis mittelschwerem (Pimecrolimus) bzw. mittelschwerem bis schwerem AE (Tacrolimus) zur initialen Kurzzeittherapie 2-mal täglich über 6 Wochen verordnet werden. Zeigt sich in diesem Zeitraum ein positiver Behandlungseffekt, kann die Behandlung zur Vermeidung von Rezidiven proaktiv zweimal wöchentlich über bis zu 12 Monate fortgesetzt werden (www.fachinfo.de; abgerufen am 12.07.2017). Hiernach ist in der Regel ein therapeutischer Auslassversuch angezeigt.

Im klinischen Alltag sind die folgenden, **zusätzlichen Fachinformationen** besonders zu berücksichtigen:

- TIM-Anwendung unter Okklusion und/oder gleichzeitiger UV-Therapie nicht empfohlen.

- Abklärung einer interkurrenten, persistierenden Lymphadenopathie erforderlich.
- Therapieabbruch bei unklarer Genese der Lymphadenopathie oder EBV-Infektion.
- Impfungen bei Patienten mit ausgedehnter Erkrankung bevorzugt während behandlungsfreier Intervalle (Pimecrolimus).
- Beratung der Eltern über UV-Schutzmaßnahmen (textiler Sonnenschutz, Vermeiden starker Sonnenexposition, Solarium-Verbot, Sonnencreme mit hohem Lichtschutzfaktor etc.).

Diese Einschränkungen sollten jedoch ebenfalls individuell bewertet werden. So kann es durchaus sinnvoll bzw. erforderlich sein, TIM in umschrieben Hautarealen wie z. B. den Händen oder Unterschenkeln unter Okklusion mit fett-feuchten Verbänden einzusetzen. Eine relevante, systemische Resorption ist in dieser Situation nicht anzunehmen.

Die für Pimecrolimus-Creme, nicht aber für Tacrolimus-Salbe empfohlene „Impfung während behandlungsfreier Intervalle“ entspricht z. B. bei proaktiv behandelten Patienten einer Therapiepause, die mit einem erhöhten Risiko ekzematöser Rezidive assoziiert ist. Dies erscheint angesichts der häufig kleinflächigen Anwendung und nicht anzunehmender, systemisch-immunsuppressiver Wirkspiegel gerade bei mittelschwer bis schwer betroffenen Patienten nicht gerechtfertigt.

PD Dr. med. Hagen Ott

Pädiatrische Dermatologie und Allergologie
Kinder- und Jugendkrankenhaus
AUF DER BULT
Janusz-Korczak-Allee 12 | 30173 Hannover
dermatologie@hka.de

Interessenkonflikt: Der Autor gibt an, als Referent für die Firmen Infectopharm, Meda, Novartis und Nutricia tätig gewesen zu sein. Er ist als Prüfarzt für die Firmen Amryt, Sanofi und Scioderm tätig gewesen.

Literatur

1 Bin Saif G, Al-Khenaizan S. Netherton syndrome: successful use of topical tacrolimus and pimecrolimus in four siblings. Int J Dermatol 2007; 46(3): 290-4

2 Chia BK, Tey HL. Systematic review on the efficacy, safety, and cost-effectiveness of topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis. Dermatitis 2015; 26(3): 122-32.

3 Cury Martins J, Martins C, Aoki V, Gois AF, Ishii HA, da Silva EM. Topical tacrolimus for atopic dermatitis. Cochrane Database Syst Rev 2015; (7): CD009864.

4 Eichenfield LF, Ahluwalia J, Waldman A, Borok J, Udkoff J, Boguniewicz M. Current guidelines for the evaluation and management of atopic dermatitis: A comparison of the Joint Task Force Practice Parameter and American Academy of Dermatology guidelines. J Allergy Clin Immunol 2017; 139(4S): S49-S57

5 Gual A, Pau-Charles I, Abeck D. Topical Corticosteroids in Dermatology: From Chemical Development to Galenic Innovation and Therapeutic Trends. J Clin Exp Dermatol Res 2015, 6: 2

6 Luger T, Loske KD, Elsner P, Kapp A, Kerscher M, et al. [Topical skin therapy with glucocorticoids therapeutic index]. J Dtsch Dermatol Ges 2004; 2: 629-634

7 Malik K, Heitmiller KD, Czarnowicki T. An Update on the Pathophysiology of Atopic Dermatitis. Dermatol Clin 2017; 35(3): 317-326

8 Margolis DJ, Abuabara K, Hoffstad OJ, Wan J, Raimondo D, Bilker WB. Association Between Malignancy and Topical Use of Pimecrolimus. JAMA Dermatol 2015; 151(6): 594-9

9 Nankervis H, Thomas KS, Delamere FM, Barbarot S, Rogers NK, Williams HC. Scoping systematic review of treatments for eczema. Programme Grants Appl Res 2016; 4(7): 1-480

10 Niedner R. Glukokortikosteroide in der Dermatologie: Kontrollierter Einsatz erforderlich. Dtsch Arztebl 1996; 93(44): A-2868 / B-2439 / C-2284

11 Ott H (2014). Atopisches Ekzem. In: Ott H, Kopp MV, Lange L. Kinderallergologie in Klinik und Praxis. Springer, Berlin, S 173-199

12 Prezzano JC, Beck LA. Long-Term Treatment of Atopic Dermatitis. Dermatol Clin 2017; 35(3): 335-349

13 Schmitt J, von Kobyletzki L, Svensson A, Apfelbacher C. Efficacy and tolerability of proactive treatment with topical corticosteroids and calcineurin inhibitors for atopic eczema: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Br J Dermatol 2011; 164(2): 415-28

14 Sibbald C, Drucker AM. Patient Burden of Atopic Dermatitis. Dermatol Clin. 2017 Jul;35(3):303-316

15 Siegfried EC, Jaworski JC, Kaiser JD, Hebert AA. Systematic review of published trials: long-term safety of topical corticosteroids and topical calcineurin inhibitors in pediatric patients with atopic dermatitis. BMC Pediatr 2016; 16: 75

16 Sigurgeirsson B, Boznanski A, Todd G et al. Safety and efficacy of pimecrolimus in atopic dermatitis: a 5-year randomized trial. Pediatrics 2015; 135(4): 597-606

17 Tang TS, Bieber T, Williams HC. Are the concepts of induction of remission and treatment of subclinical inflammation in atopic dermatitis clinically useful? J Allergy Clin Immunol 2014; 133(6): 1615-25

18 Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W et al. S2k guideline on diagnosis and treatment of atopic dermatitis—short version. J Dtsch Dermatol Ges 2016; 14(1): 92-106

19 Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M et al.; European Task Force on Atopic Dermatitis/EADV Eczema Task Force. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. J Eur Acad Dermatol Venereol 2016; 30(5): 729-47

20 Yan AC, Honig PJ, Ming ME, Weber J, Shah KN. The safety and efficacy of pimecrolimus, 1%, cream for the treatment of Netherton syndrome: results from an exploratory study. Arch Dermatol. 2010; 146(1): 57-62.

Neue Wirkstoffe zur Behandlung des Atopischen Ekzems im Kindesalter

Dörte Petersen, Hamburg

Das Atopische Ekzem gehört zu den häufigsten Hauterkrankungen bei Kindern. Die chronisch-rezidivierende Erkrankung ist mit einem ausgeprägten Pruritus assoziiert, der der Entzündung der Haut auch vorausgehen kann. Die Pathogenese des Atopischen Ekzems ist gekennzeichnet durch einen Defekt der epidermalen Barriere und eine proinflammatorische Dysregulation der Entzündungsreaktion. Durch Juckreiz und anschließendes Kratzen wird die Hautbarriere weiter irritiert und die Entzündung verstärkt. Therapeutisch wirkt zum einen eine Verbesserung der epidermalen Barriere, zum anderen eine Behandlung von Pruritus und Entzündungsreaktion.

Selektive Immunsuppressiva

Die seit Jahrzehnten zur Verfügung stehenden Behandlungsoptionen bei mittelschweren bis schweren Fällen des Atopischen Ekzems sind limitiert (Abb. 1): Topische, glukokortikoidhaltige Therapeutika können bei längerfristiger Anwendung lokale Nebenwirkungen wie Hautatrophie verursachen. Systemtherapeutika wie Ciclosporin oder Azathioprin bewirken eine unspezifische Immunsuppression und können zu systemischen Nebenwirkungen führen. Sie werden deshalb bei Kindern zurückhaltend eingesetzt.

Eine neue Generation von Medikamenten wirkt hingegen selektiv immunsuppressiv. Diese Substanzen blockieren Zytokinrezeptoren oder hemmen die Produktion proinflammatorischer Zytokine. Beispielhaft genannt seien **Tofacitinib**, **Crisaborol** und **Dupilumab**.

Abbildung 1. Schweres, trotz Lokaltherapie mit Glukokortikoiden, Immunmodulatoren und Basis-Externa persistierendes Atopisches Ekzem im Kindesalter: eine mögliche Indikation für neue antiinflammatorische Wirkstoffe

mit frdl. Genehmigung von Hagen Ott

Tofacitinib

Eine Schnittstelle der inflammatorischen Kaskade stellen Tyrosinkinasen in der Membran von T-Zellen dar. Werden diese durch Zytokine von außen stimuliert, so erfolgt im Inneren der Zelle eine DNA-Transkription proinflammatorischer Zytokine über den STAT-Aktivierungsweg. Nach Janus, dem römischen „Gott der Ein- und Ausgänge“, werden diese Kinasen Januskinasen (JAK) genannt und ihre Inhibitoren JAK-Inhibitoren. JAK-Inhibitoren wie Tofacitinib sind damit in der Lage, gleichzeitig die Bildung mehrerer Zytokine zu beeinflussen. Die geringe Molekülgröße ermöglicht nicht

nur das Eindringen in die T-Zellen, sondern begünstigt auch ihre lokale Anwendbarkeit auf der ekzematischen Haut.

Tofacitinib ist für die systemische Behandlung der Rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen seit 01/2017 unter dem Namen Xeljanz® in der EU bereits zugelassen. Die topische Anwendung der Substanz wurde bei Erwachsenen mit leichtem bis mittelschwerem Atopischem Ekzem erstmals 2016 in einer plazebokontrollierten Phase-II-Studie untersucht, in der 2-mal täglich Tofacitinib 2 % aufgetragen wurde [2]. Nach 4 Wochen zeigte sich im EASI-Score (EASI: Eczema Area and Severity Index) der Tofacitinib-Gruppe eine Verbesserung um 81,7 % im Vergleich zum Ausgangswert; in der Plazebogruppe war dies nur bei 29,9 % der Patienten zu beobachten. Interessanterweise war eine Abnahme der Krankheitsaktivität bereits nach 1 Woche erkennbar. Erwähnenswert ist auch, dass der Juckreiz der Patienten bereits nach 1 Tag deutlich reduziert war. Denn der Pruritus stellt nicht nur ein Symptom des Atopischen Ekzems dar, sondern auch einen Teil der Pathogenese: Durch das ständige Kratzen wird die Barrierestörung der Haut verstärkt, was zu Entzündung der Epidermis und mehr Juckreiz führt. Der Reduktion des Pruritus kommt deshalb bei der Therapie eine Schlüsselrolle zu.

Die **Sicherheit von Tofacitinib bei Kindern** und Jugendlichen im Alter von 2 bis < 18 Jahren ist bisher noch nicht eindeutig belegt. Studien deuten aber auf eine gute Verträglichkeit hin [3]. Bei geringer Nebenwirkungsrate und topischer Applikationsform wird Tofacitinib deshalb vermutlich eine attraktive Therapieoption bei Kindern darstellen. Angemerkt sei, dass sich Tofacitinib in ersten Studien auch bei weiteren dermatologischen Krankheitsbildern wie der kindlichen Alopecia areata, der Psoriasis, der Vitiligo und der Nageldystrophie als effektiv zeigte.

Crisaborol

Topisch wirksam ist auch der Wirkstoff Crisaborol, der als „small molecule“ und borhaltige Substanz leicht in die Haut eindringen kann. Er hemmt die Phosphodiesterase-4 (PDE-4), die in verschiedenen Entzündungszellen exprimiert wird. Über die Hochregulierung von cAMP ist das Enzym an der Bildung von entzündungsfördernden Zytokinen beteiligt. Als systemisches Medikament ist ein PDE-4-Hemmer als Therapeutikum der COPD bereits zugelassen. Die topische Wirksamkeit bei Erkrankungen, die mit einer gesteigerten PDE-Aktivität einhergehen, wird aktuell untersucht. Zur Wirksamkeit einer topischen Crisaborol-Therapie des Atopischen Ekzems erfolgten bisher 7 Studien. Eine 2%ige Konzentration der Substanz zeigte dabei die beste Wirksamkeit. Die Verbesserung der Krankheitsaktivität und des Pruritus bei mit Crisoborol behandelten Patienten gegenüber der Vergleichsgruppe war signifikant:

In 2 randomisierten Phase-III-Studien mit insgesamt 1522 Patienten zwischen 2 und 79 Jahren mit leichtem bis mittelschwerem Atopischem Ekzem auf mindestens 5 % der Körperoberfläche wurde eine 2%ige Crisaborol Salbe placebokontrolliert 2-mal tgl. für 4 Wochen angewendet. Primärer Endpunkt war eine vollständige bzw. nahezu vollständige Abheilung des Ekzems gemessen mit dem Schweregrad-Score ISGA (Investigator’s Static Global Assessment). Mit Crisaborol erreichten in beiden Studien mehr Patienten einen Behandlungserfolg als in der Vergleichsgruppe (32,8 % [Studie 1] bzw. 31,4 % [Studie 2] versus 25,4 % bzw. 18 %). Die Verträglichkeit des Präparats war sehr gut, die Abbruchrate der Studienteilnehmer in der Verum- und Plazebogruppe gleich groß [5].

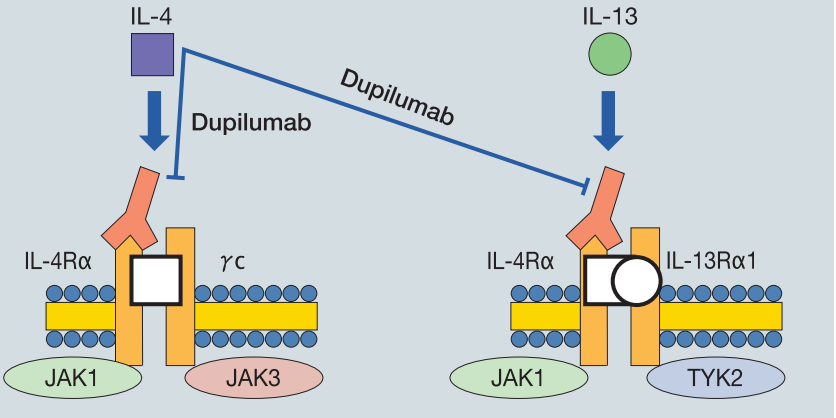
Die gute Verträglichkeit von Crisaborol 2%ige Salbe **bei Kindern** wurde in einer Phase-I-Studie 2016 bestätigt. Bei 34 Kindern zwischen 2 und 17 Jahren mit einer leichten bis mittelschweren Neurodermitis zeigte sich neben einer guten Verträglichkeit mit nur minimal nachweisbaren Wirkstoffspiegeln bei 47 % der Patienten zudem ein Behandlungserfolg, der in zwei Drittel der Fälle sehr deutlich war [5] [7].

Im Dezember 2016 erteilte die FDA (Zulassungsbehörde der USA) dem Medikament unter dem Handelsnamen Eucrisa® eine Zulassung für die Therapie des leichten bis mittelschweren Atopischen Ekzems ab einem Lebensalter von 2 Jahren.

Dupilumab

Dupilumab stellt das erste Biological dar, das sich in einer Phase-III-Studie behaupten konnte. Der monoklonaler Antikörper hemmt die Wirkung der proinflammatorischen Interleukine IL-4 und IL-13 durch Blockade ihrer Rezeptoren auf der Zelloberfläche (Abb. 2). Der ursprünglich für die Behandlung des allergischen Asthma bronchiale entwickelte Antikörper muss aufgrund seiner Molekülgröße subkutan angewendet werden. Die ersten kontrollierten Phase-I- und -II-Studien wurden 2014 durchgeführt und zeigten eine signifikante Verbesserung der Symptomatik. 2016 bestätigten dann 2 randomisierte und placebokontrollierte Phase-III-Studien diese Ergebnisse (SOLO 1 und SOLO 2 [6]). Erwähnenswert ist, dass die insgesamt 671 erwachsenen Patienten an einem mittelschweren bis schweren, also ausgeprägten atopischen Ekzem litten. Unter der Dosierung mit Dupilumab 300 mg s.c. zeigte sich eine Abnahme von Krankheitsaktivität (evaluiert mit EASI-Score, SCORAD, IGA [Investigators Global Assessment] und GISS [Global Individual Sign Score]), Verringerung des Pruritus und Verkleinerung der vom Ekzem betroffenen Körperoberfläche. Insgesamt resultierte daraus eine deutliche Verbesserung

Abbildung 2. Wirkmechanismus von Dupilumab. Die Substanz blockiert die Rezeptoren (R) für Interleukin 4 und Interleukin 13 auf der Zelloberfläche und hemmt damit deren proinflammatorischen Effekte. JAK: Januskinase; TYK: Tyrosinkinase



modifiziert nach [1]

der Lebensqualität der Patienten. Die Nebenwirkungsrate war in der Verum- und der Plazebogruppe gleich groß. Als einzige schwerwiegende Nebenwirkungen trat eine Exazerbation des Atopischen Ekzems in beiden Gruppen gleich häufig auf.

Für Erwachsene ist die Dupixent®-Injektion in den USA seit diesem Jahr für die Behandlung eines mittelschweren bzw. schweren Atopischen Ekzems zugelassen. Die Kosten sind jährlich mit $ 37.000 zu veranschlagen. In der EU laufen seit 2 Jahren Zulassungsstudien für Erwachsene und Kinder.

Fazit

Bei den Behandlungsmöglichkeiten des Atopischen Ekzems gibt es neue Hoffnungsträger. Dupilumab, das sich gegen die IL-4- und IL-13-Rezeptoren richtet, wird als erstes Biological bei Patienten mit Atopischem Ekzem einsetzbar sein. Seine Wirksamkeit bei mittelschweren und schweren Ekzemen macht es in dieser Patientengruppe mit limitierten Therapieoptionen zu einer attraktiven Behandlungsalternative. Der Charme von Crisaborol (PDE-4-Hemmer) und Tofacitinib (JAK-Inhibitor) hingegen liegt in der topischen Anwendung. Bei Patienten mit mittelschweren bis leichten Ekzemen werden sie die Lokaltherapie optimieren und erleichtern. Allen drei selektiven Immunsuppressiva ist gemein, dass sie neben der Entzündungsreaktion auch (schnell) den Pruritus verringern. Damit wird nicht nur das ekzemverstärkende Kratzen, sondern v. a. die Lebensqualität dieser Patienten rasch verbessert.

Dr. med. Dörte Petersen

Dermatologie Eppendorf
Eppendorfer Landstraße 42 | 20249 Hamburg
petersen@dermatologie-eppendorf.de

Die Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1 Bangert C. Ein Silberstreif am Horizont – was ist in der Pipeline an neuen Wirkstoffen bei atopischer Dermatitis? hautnah 2015. 14(4): 82–89
2 Bissonette R, Papp KA et al. Topical tofacitinib for atopic dermatitis: a phase IIa randomized rial. Br J Dermatol. 2016; 175: 902-911
3 Brunner HI, Ruperto N et al. Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Tofacitinib in Pediatric Patients from Two to Less Than Eighteen Years of Age with Juvenile Idiopathic Arthritis [abstract]. Arthritis Rheumatol 2016; 68
4 Lundquist LM et al. Efficacy and safety of tofacitinib for treatment of rheumatoid arthritis. World J Orthop 2014; 5(4): 504-511
5 Paller AS, Tom WL et al. Efficacy and safety of crisaborole ointment, a novel, nonsteroidal phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor for the topical treatment of atopic dermatitis (AD) in children and adults. J Am Acad Dermatol. 2016; 75: 494-503
6 Simpson EL, Bieber T et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. N Engl J Med 2016; 375: 2335-2348
7 Zane LT, Kircik L et al. Crisaborole Topical Ointment, 2 % in Patients Ages 2 to 17 Years with Atopic Dermatitis: A Phase 1b, Open-Label, Maximal-Use Systemic Exposure Study. Pediatr Dermatol 2016; 33(4): 380-7

Das Leitbild der GPA

Die Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA) versteht sich als Interessenvertretung der allergologisch tätigen Kinder- und Jugendärztinnen und -ärzte auf Bundesebene in allen die Klinik und Praxis betreffenden Angelegenheiten.

Aufgaben

Zu den Aufgaben der Gesellschaft zählen:

- Förderung der wissenschaftlichen Allergologie, u. a. auch durch die Vergabe des Förderpreises Pädiatrische Allergologie und der Lucie Adelsberger Medaille. Die zehn wissenschaftlichen Arbeitsgruppen (WAG's) der GPA koordinieren die Forschungsaktivitäten in ihren jeweiligen Bereichen,
- jährliche Durchführung der wissenschaftlichen Tagung „Deutscher Allergiekongress“ (gemeinsam mit dem Ärzteverband Deutscher Allergologen (AeDA) und der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI),
- Förderung der Qualitätssicherung im Bereich der pädiatrischen Allergologie und Umweltmedizin,
- Herausgabe der vierteljährlich erscheinenden elektronischen Zeitschrift „Pädiatrische Allergologie in Klinik und Praxis“ und des monatlichen eNewsletters der GPA,
- Förderung der Fort- und Weiterbildung allergologisch und pneumologisch interessierter Kinder- und Jugendärztinnen und -ärzte im Rahmen der regionalen Tagungen,
- Koordination der umfangreichen Fortbildungsangebote der vier regionalen pädiatrisch-allergologischen Arbeitsgemeinschaften, die unter dem Dach der GPA zusammengeschlossen sind,
- Zusammenarbeit mit anderen Organisationen in den Bereichen Allergologie, Kinder- und Jugendheilkunde, Pädiatrische Pneumologie, Patientenschulung und Umweltmedizin.

Die Preise der GPA

Förderpreis Pädiatrische Allergologie (Forschungspreis)

Die GPA vergibt jährlich den Förderpreis Pädiatrische Allergologie an Einzelpersonen oder Gruppen, die sich in herausragender Weise um die Verbesserung der Situation allergiekranker Kinder bemühen. Der Preis, der zusammen mit dem Nestlé Nutrition Institute gestiftet wird, besteht aus einer finanziellen Zuwendung von bis zu 10.000 Euro, die der weiteren finanziellen Sicherung des gewürdigten Projekts dienen soll.

Lucie Adelsberger Medaille

Erstmalig verlieh die GPA im Jahr 2015 die Lucie Adelsberger Medaille für hervorragende Leistungen in wissenschaftlicher, ärztlicher und gesellschaftlicher Hinsicht auf dem Gebiet der pädiatrischen Allergologie. Den wissenschaftlichen und beruflichen Zielen der Namensgeberin des Lucie Adelsberger Preises entsprechend soll dieser Preis besonders die Kolleginnen und Kollegen ehren, die sich um Forschung und Lehre, den Wissenstransfer von der Klinik in die Praxis und die Verbesserung der Situation allergiekranker Kinder und Jugendlicher verdient gemacht haben.

GPA-Welle

Mit dem Ehrenpreis der GPA, der „GPA-Welle“, wird das Lebenswerk von Menschen gewürdigt, die mit ihrem Engagement für die pädiatrische Allergologie viele Menschen durch ihre Tätigkeit in der GPA bewegt haben. „Die Welle“ symbolisiert die Wirkung eines Menschen auf andere Menschen mit dem Bild eines Steins, der – ins Wasser gefallen – kreisförmige Wellen auslöst und damit seine Umgebung in Bewegung bringt.

Eine Mitgliedschaft in der GPA und den regionalen Arbeitsgemeinschaften lohnt sich

In der Regel werden Sie der regionalen Arbeitsgemeinschaft beitreten, die in Ihrer Region aktiv ist. Damit haben Sie kurze Wege zu den Jahressymposien und regionalen Fortbildungsveranstaltungen. Als Mitglied einer regionalen Arbeitsgemeinschaft sind Sie automatisch auch Mitglied im Dachverband GPA.

Im Mitgliedsbeitrag sind das Jahresabonnement des eJournals „Pädiatrische Allergologie in Klinik und Praxis“ und des monatlichen eNewsletters enthalten. Für Mitglieder einer regionalen Arbeitsgemeinschaft gelten außerdem ermäßigte Teilnahmegebühren bei Tagungen der jeweiligen Arbeitsgemeinschaft und der GPA.

Regionale Arbeitsgemeinschaften und SchriftführerInnen

In die AGPAS sind auch Mitglieder aus Österreich integriert.

- Norddeutsche Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Pneumologie und Allergologie e. V. (nappa):
  Horst Reibisch, Rehbarg 12, 24782 Büdelsdorf,
  horeib@t-online.de
- Westdeutsche Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Pneumologie und Allergologie e. V. (WAPPA)
  Prof. Dr. Antje Schuster, Universitäts-Kinderklinik Düsseldorf, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
  Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf, **schuster@med.uni-duesseldorf.de**
- Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Pneumologie und Allergologie e. V. (APPA)
  PD Dr. med. Sebastian Schmidt, Universitätsklinikum Greifswald, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
  Sauerbruchstr. 1, 17475 Greifswald, **schmidt3@uni-greifswald.de**
- Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Allergologie und Pneumologie Süd e. V. (AGPAS)
  Dr. Michael Gerstlauer, Klinikum Augsburg, Stenglinstr. 2, 86156 Augsburg
  michael.gerstlauer@klinikum-augsburg.de

Einen Antrag auf Mitgliedschaft finden Sie auf unserer Homepage unter dem Menüpunkt „Die Gesellschaft“.

Die wissenschaftlichen Arbeitsgruppen der GPA

Seit 2007 unterstützen wissenschaftliche Arbeitsgruppen den Vorstand der GPA. Die Arbeitsgruppen wirken u. a. an der Erstellung bzw. Aktualisierung von AWMF-Leitlinien, an der Erarbeitung pädiatrisch-allergologischer Stellungnahmen und an der Vorbereitung wissenschaftlicher Tagungen und Seminare der vier regionalen Arbeitsgemeinschaften mit.

WAG	Koordinator	Stellvertreter
Allergie und Impfen	PD Dr. Sebastian Schmidt, Greifswald schmidt3@uni-greifswald.de	PD Dr. Tobias Ankermann, Kiel ankermann@pediatrics.uni-kiel.de
Allergische Hauterkrankungen / Atopisches Ekzem	Dr. Frank Ahrens, Hamburg frank.ahrens@kinderkrankenhaus.net	Dr. Thomas Spindler, Wangen thomas.spindler@wz-kliniken.de
Anaphylaxie	PD Dr. Ernst Rietschel, Köln ernst.rietschel@uk-koeln.de	Prof. Dr. Kirsten Beyer, Berlin kirsten.beyer@charite.de
Arzneimittelallergie	PD Dr. Hagen Ott, Hannover ott@hka.de	Dr. Lars Lange, Bonn lars.lange@marien-hospital-bonn.de
Fort- und Weiterbildung	Bernd Mischo, Neunkirchen bernhard.mischo@marienhaus.de	Dr. Neda Harandi, Wangen neda.harandi@wz-kliniken.de
Nahrungsmittelallergie	Prof. Dr. Kirsten Beyer, Berlin kirsten.beyer@charite.de	Dr. Lars Lange, Bonn lars.lange@marien-hospital-bonn.de
Prävention	Prof. Dr. Christian Vogelberg, Dresden christian.vogelberg@uniklinikum-dresden.de	Prof. Dr. Albrecht Bufe, Bochum albrecht.bufe@rub.de
Spezifische Immuntherapie	Dr. Michael Gerstlauer, Augsburg michael.gerstlauer@klinikum-augsburg.de	Dr. Ulrich Umpfenbach, Viersen dr.u.umpfenbach@t-online.de
Umweltmedizin	Dr. Thomas Lob-Corzilius, Osnabrück t.lob@ckos.de	Dr. Armin Grübl, München armin.gruebl@lrz.tu-muenchen.de

Auf der Homepage der GPA finden Sie weitere Informationen und Publikationen aller wissenschaftlichen Arbeitsgruppen.

Der Vorstand der GPA

1. Vorsitzender	Prof. Dr. Christian Vogelberg, Dresden
Stellvertretender Vorsitzender	PD Dr. Hagen Ott
Schatzmeister	Dr. Armin Grübl, München
Schriftführer	Dr. Lars Lange, Bonn
Weitere Vorstandsmitglieder	
AGPAS	Dr. Thomas Spindler, Wangen
APPA	Dr. Jochen Meister, Aue
nappa	PD Dr. Tobias Ankermann, Kiel
WAPPA	Dr. Christian Walter, Bad Homburg

Geschäftsstelle der GPA
Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie
und Umweltmedizin e.V.
Ute Lohschelder-Dreuw
Rathausstr. 10 | 52072 Aachen
Tel. 0241 / 9800-486 | Fax 0241 / 9800-259
gpa.ev@t-online.de | www.gpau.de

Verlag der Zeitschrift Pädiatrische Allergologie in Klinik und Praxis
iKOMM • Information und Kommunikation
im Gesundheitswesen GmbH
Friesenstraße 14 | 53175 Bonn
Tel.: 0228 / 373841 | Fax: 0228 / 373840
info@ikomm.info | www.ikomm.info

Die GPA-Website www.gpau.de

Ein wichtiges Ziel der GPA ist es, der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin ein unverwechselbares Erscheinungsbild in der Öffentlichkeit zu verschaffen. Konsequenterweise wurde das Layout aller Medien sowie das Gesellschafts-Logo überarbeitet und harmonisiert. Bei der Überarbeitung der Internetseite wurde aber nicht nur das Webdesign zeitgemäß gestaltet, sondern auch die Struktur der Website komplett neu gegliedert.

Die GPA-Internetseite lässt sich jetzt wesentlich intuitiver bedienen. Die unterschiedlichen Interessengruppen werden über Untermenus, wie z. B. PRAXIS INFO, PATIENTEN INFO, PRESSE INFO oder MFA INFO ohne Umwege und langes Suchen direkt auf die jeweils relevanten Inhalte der Website navigiert. Alternativ bzw. ergänzend bietet die Seite über Menus wie DIE GESELLSCHAFT, MEDIATHEK, SERVICE eine inhaltsorientierte Navigation an. Darüber hinaus wurden Seiten mit umfangreichem Inhalt, wie z. B. TERMINE, durch aufklappende Untermenus übersichtlicher gestaltet.

Der eNewsletter – Wichtige Informationen im Monatstakt

Der eNewsletter erscheint regelmäßig einmal im Monat und versorgt die Mitglieder mit wichtigen Informationen in der Zeit zwischen den Erscheinungsterminen der GPA-Zeitschrift. Der eNewsletter berichtet über interessante wissenschaftliche Publikationen, aktuelle Entwicklungen und Strömungen aus dem Bereich der Pädiatrischen Allergologie und Umweltmedizin, über Veranstaltungen der GPA sowie der regionalen Arbeitsgemeinschaften und vermittelt wichtige Informationen für die Mitglieder der Gesellschaft. Der eNewsletter ist ausschließlich Mitgliedern der GPA vorbehalten und informiert mit kurzen Anlesern, die über Links zu ausführlichen Informationen im Internet führen.

Kurz, kompakt und immer aktuell: die GPA bei Twitter

Noch kompakter geht es im GPA-Account bei Twitter zu. Twitter ist ein Echtzeit-Medienendienst im Internet, über den Informationen, Stellungnahmen oder Meinungen im Telegrammstil mit nur 140 Zeichen verbreitet werden. Twitter wird von Privatpersonen, kleinen und großen nationalen und internationalen Firmen, von Politikern sowie einer Vielzahl von Organisationen zur Kommunikation in Kurzform genutzt. Mittlerweile haben sich auch Patientenorganisationen und internationale medizinische Fachgesellschaften fest bei Twitter etabliert. Prominente Beispiele sind etwa die European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) oder die European Respiratory Society (ERS). Die GPA verbreitet u. a. durch Netzrecherchen gewonnene Informationen über wichtige Entwicklungen in der pädiatrischen und allgemeinen Allergologie. Später soll Twitter komplett in die Kommunikation der Gesellschaft eingebunden werden. Schon heute werden die Tweets über einen Twitter-Feed auf der Startseite der GPA-Website gespiegelt.