

Neurodermitis bei Kindern

Lange • Rietschel



Aktualisierter Nachdruck

Die Neurodermitis ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen des Kindesalters. Sie führt häufig schon bei geringer Ausprägung zu einer wesentlichen Verunsicherung der Eltern und zu einer Verschlechterung der Lebensqualität. Die Erkrankung beruht auf einer Barriestörung der Haut, meist in Verbindung mit einer atopischen Veranlagung. Für eine erfolgreiche Therapie sollte die Relevanz der einzelnen Triggerfaktoren untersucht werden.

Die Grundlage der Behandlung besteht in einer sorgfältigen Basispflege, die, je nach Ausprägung der Entzündungsschübe, durch topische antiinflammatorische Wirkstoffe ergänzt wird. Die Prognose der Erkrankung ist gut, ein Großteil der Patienten ist bis zum 10. Lebensjahr beschwerdefrei.

Mit dieser Ausgabe können Sie zwei CME-Punkte erwerben.



Autor



Dr. med. Lars Lange
St. Marien-Hospital
Abteilung für Kinder- und Jugendmedizin
Robert-Koch-Straße 1
53115 Bonn

Die 1. Version des Themenheftes „Neurodermitis bei Kindern“ entstand in Zusammenarbeit mit:

Dr. med. Ernst Rietschel
Klinikum der Universität zu Köln
Pädiatrie/Schwerpunkt Pneumologie und Allergologie
Kerpenerstraße 62
50937 Köln

Herausgeber

InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH
Von-Humboldt-Straße 1
64646 Heppenheim

Telefon: +49 6252 957000
Telefax: +49 6252 958844

E-Mail: kontakt@infectopharm.com

Hotline

Deutschland: 0800 1136464

Redaktion

Dr. Sandra Hammes
InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH

ISSN

1869-4799

Neurodermitis

Dr. med. Lars Lange

Liebe Leserinnen und Leser,

Neurodermitis ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen des jungen Kindesalters. Der Juckreiz mit der resultierenden Schlafbeeinträchtigung von Eltern und Kind sowie die gute Sichtbarkeit des Ekzems führt oft zu einer deutlichen Beeinträchtigung der Lebensqualität der ganzen Familie.

In den letzten Jahren konnten wesentliche Erkenntnisse zur Genese der Erkrankung und deren Auslösern gewonnen werden. So spielen Allergien seltener als bislang angenommen eine Rolle, andererseits zeigt sich, dass schlecht behandelte Ekzeme die Entstehung von Allergien begünstigen.

Die Behandlung des Ekzems fußt auf einer gut und stadienadaptiert durchgeführten Basistherapie. Darüber hinaus sind die antientzündlichen Wirkstoffe, die in der modernen topischen Therapie eingesetzt werden, sicher und für den Patienten gut verträglich, sofern die gängigen Anwendungsempfehlungen eingehalten werden. Hier haben sowohl topische Steroide als auch topische Immunmodulatoren neben Bädern und antiseptischen Wirkstoffen einen festen Platz.

Die aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse und Therapieempfehlungen werden in diesem Heft prägnant und handlungsrelevant zusammengefasst.

Ihr



Dr. med. Lars Lange

Diagnose und Differentialdiagnosen	Seite 4
Pathophysiologie	Seite 6
Patientenmanagement	Seite 7
Therapie	Seite 10
Literatur	Seite 16

Die Neurodermitis ist eine chronische oder chronisch rezidivierende, entzündliche Erkrankung der Haut, die in der Regel von starkem Juckreiz begleitet ist. Die Vielschichtigkeit dieser Erkrankung spiegelt sich schon in der Vielzahl von Synonymen wieder, mit der sie bezeichnet wird: atopische Dermatitis, atopisches Ekzem, endogenes Ekzem und, nach einer europäischen Leitlinie von 2001, atopic eczema/dermatitis syndrome (AEDS). Die Morphologie und die Lokalisation des Befalls sind altersabhängig.

Mit einer Lebenszeitprävalenz von 13,2% bis zum Alter von 17 Jahren und einer 12-Monatsprävalenz von 7,2% ist die Neurodermitis in Deutschland eine der häufigsten chronischen Erkrankungen des Kindes- und Jugendalters. Die Erkrankung beginnt in ca. 60% der Fälle im ersten Lebensjahr. Im Erwachsenenalter beträgt die Prävalenz hingegen nur noch 1,5–3%. Die Prognose ist meist gut. Von den Kindern, bei denen die Erkrankung in den ersten beiden Lebensjahren begonnen hat, zeigen ca. 20% einen persistierenden und weitere 17% einen intermittierenden Verlauf bis zum Alter von 7 Jahren (Abb. 1).

Bei über 90% der Kinder ist der Verlauf milde und zeigt keine oder nur wenige schwere Krankheitsschübe. Lediglich ca. 2% der Kinder sind dauerhaft schwer betroffen. Für diese Patienten wie auch ihr Umfeld ist die Belastung sowie die Einschränkung der Lebensqualität besonders ausgeprägt. Hier ist die Prognose für eine rasche Ausheilung meist schlechter.

Die Diagnose einer Neurodermitis im Säuglings- und Kleinkindesalter hat zusätzlich eine prognostische Bedeutung für die Entwicklung anderer atopischer Erkrankungen wie Asthma bronchiale und allergische Rhinokonjunktivitis. Diese auch als „Etagenwechsel“ oder „allergischer Marsch“ bezeichneten Prozesse vollziehen sich bei ca. 50% der im Säuglingsalter an Neurodermitis erkrankten Kindern. Das Risiko steigt mit zunehmendem Schweregrad der Erkrankung und dem Vorhandensein weiterer prädisponierender Faktoren wie einer Sensibilisierung

gegen Aero- oder Nahrungsmittelallergene wie Hühnerei oder Erdnuss an.

Diagnose und Differentialdiagnosen

Diagnose

Die Diagnose der Neurodermitis wird anhand des klinischen Bildes gestellt. Invasive Maßnahmen wie Hautbiopsien sind nur in den seltensten Fällen notwendig und sinnvoll. Die klassischen Diagnosekriterien der Neurodermitis wurden 1980 von Hanifin und Rajka veröffentlicht und sind bis heute die Grundlage der Diagnosestellung (Tabelle 1). Ein Problem dieser Definition ist, dass die Nebenkriterien von nahezu unüberschaubarer Vielfalt sind und die Spezifität nur 78% beträgt. Die Abgrenzung zu anderen entzündlichen Dermatosen ist daher gelegentlich schwierig. So ist zum Beispiel bei Beginn der Erkrankung im frühen Säuglingsalter häufig die Chronizität noch nicht abschätzbar und der Juckreiz nur wenig ausgeprägt. Eine endgültige und einwandfreie Diagnosestellung ist in diesem Fall erst nach einer Verlaufsbeobachtung einwandfrei möglich.

Das Erscheinungsbild der Neurodermitis variiert mit dem Alter: im Säuglingsalter betreffen die Effloreszenzen vornehmlich die Extremitäten-Streckseiten und im Gesicht die Wangen und den Hals (Abb. 2).

Durch das Kratzen kommt es häufig zu nässenden, superinfizierten Veränderungen (Abb. 3).

Im späteren Leben dominiert zunehmend die klassische Form mit ausgeprägter Hauttrockenheit und Lichenifikationen mit ekzematöser Betonung der Beugen des Ellenbogens, Knies und der Handgelenke (Abb. 4).

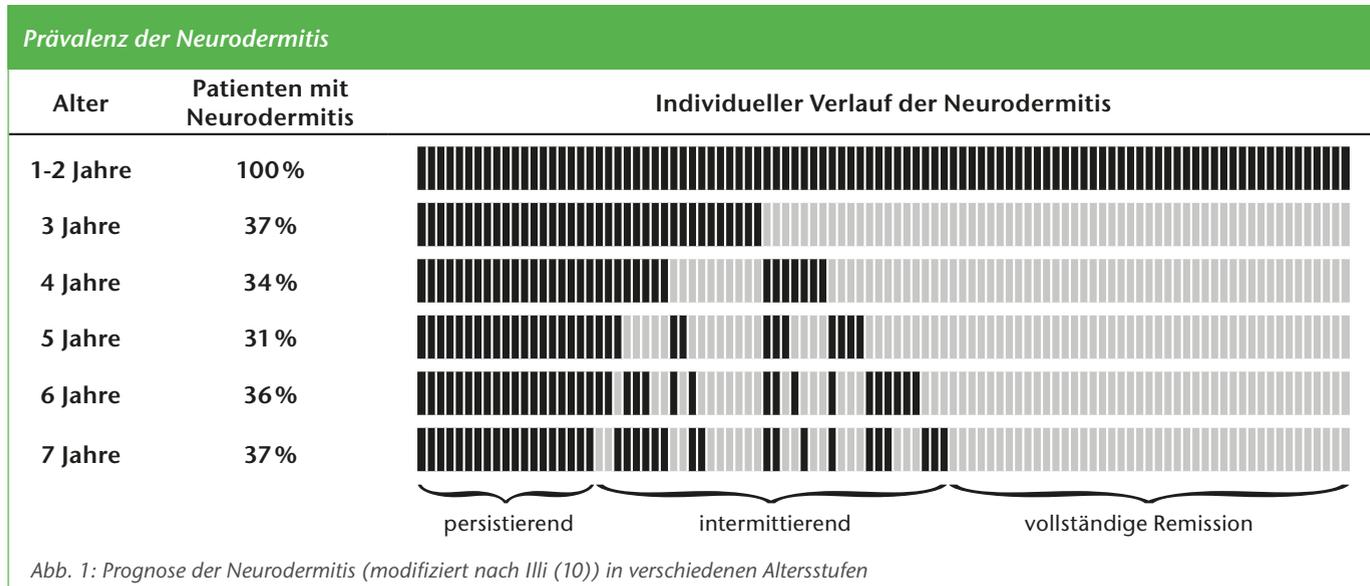




Abb. 2: Typisch nässendes Wangenekzem beim Säugling



Abb. 3: Säugling mit superinfiziertem Ekzem



Abb. 4: Typisches Beugenekzem (mit freundlicher Genehmigung von (9))

Diagnosekriterien der Neurodermitis

Hauptkriterien (mindestens 3)

- Juckreiz
- chronischer oder chronisch wiederkehrender Verlauf
- Eigen- oder Familienanamnese für Atopie
- typische Morphologie und Verteilung
 - Gesichts- und Streckseitenbefall bei Säuglingen und Kleinkindern
 - Beugelichenifikation bei Kindern und Erwachsenen

Nebenkriterien (3 oder mehr)

- Hauttrockenheit
- Schuppung
- Keratosis pilaris
- Hyperlinearität der Handflächen
- Hand- und Fuß-Ekzem
- Dennie-Morgan-Falte
- Orbitaler Halo
- Gesichtsrötung oder -blässe
- Pityriasis alba
- Mamillenekzem
- Lippenekzem
- wiederholte Konjunktivitis
- Keratokonus
- anteriore subkapsuläre Katarakte
- Neigung zu Hautinfektionen
- weißer Dermographismus
- junges Alter bei Beginn
- Juckreiz beim Schwitzen
- Intoleranz gegenüber Wolle und Seifen
- Verlauf beeinflusst durch Umgebung und Emotion
- Nahrungsmittelintoleranz
- erhöhtes Serum-IgE, Typ 1-Reaktivität

Tabelle 1: Diagnosekriterien der Neurodermitis nach Hanifin und Rajka (8)

Sonderformen betreffen die Hände und Füße in Form eines dyshidrosiformen Hand- und Fußekzems oder das Gesicht und den Nacken als „head-and-neck“-Dermatitis (Abb. 5). Letztere wird häufig hervorgerufen durch eine Infektion mit *Malassezia spec.*

Der Großteil der Kinder und jugendlichen Patienten leidet an der klassischen „atopischen“ Dermatitis, das heißt, man kann bei Ihnen eine Erhöhung des Gesamt-IgE und/oder eine spezifische Sensibilisierung gegen Nahrungsmittel- oder Aeroallergene nachweisen. Bei einem kleineren Teil der Patienten (ca. 20–30% der Erwachsenen und ein unbekannter Anteil der Kinder) findet man ein „nicht-atopisches“ atopisches Ekzem. In diesen Fällen gelingt kein Nachweis einer Atopie, weder serologisch noch im Haut-Pricktest. Hierfür kann zum Teil eine Sensibilisierung gegen mikrobielle Antigene verantwortlich sein sowie eine noch nicht nachweisbare Sensibilisierung bei kleinen Kindern. Teilweise leiden diese Patienten auch an einer phänotypisch identischen Erkrankung, der möglicherweise eine andere Pathophysiologie zugrunde liegt.

Die Schweregradeinteilung der Neurodermitis erfolgt in Europa mit Hilfe des SCORAD (vgl. Seite 19). Es handelt sich dabei um einen Score, der sich aus der Größe der betroffenen Hautoberfläche, der Intensität der Läsionen und einer Einschätzung der Eltern oder Patienten über das Ausmaß des Juckreizes und der Schlafbeeinträchtigung zusammensetzt. Der SCORAD ist besonders gut für die Verlaufsbeurteilung bei therapeutischen Interventionen geeignet.

Differentialdiagnosen

Differentialdiagnostische Überlegungen im Kindesalter können unter anderem anhand des Manifestationsalters angestellt werden (Tabelle 2). Bei Beginn der Erkrankung innerhalb der ersten Lebenswoche muss man an seltene angeborene



Abb. 5: Head-and-Neck Dermatitis als Sonderform des atopischen Ekzems (mit freundlicher Genehmigung von (9))

Erkrankungen wie das Netherton- oder das Omenn-Syndrom denken. Beginnen die Veränderungen in den Wochen danach, ist das seborrhoische Säuglingsekzem (typisch sind eine fest haftende gelbliche Schuppung im Bereich des Kopfes und der Befall der intertriginösen Areale ohne oder mit nur minimalem Juckreiz) die relevanteste Differentialdiagnose, wobei eine Mischform beider Erkrankungen vorkommen kann. Steht die Hauttrockenheit im Vordergrund, sollte an eine kongenitale Ichthyose gedacht werden. Bei ausgeprägtem Juckreiz kommt neben der Skabies eine Langerhans-Zell-Histiozytose in Betracht. Auch Immundefekte wie das Wiskott-Aldrich-Syndrom und das Hyper-IgE-Syndrom sowie Stoffwechseldefekte und Mangelzustände wie eine Acrodermatitis enteropathica, eine Phenylketonurie oder ein Biotinidasemangel können neben anderen Symptomen ein Ekzem als Begleitsymptomatik aufweisen.

Pathophysiologie

Die Neurodermitis ist eine multifaktorielle Erkrankung, deren genaue Ursache bislang nicht bekannt ist. Eine entscheidende Grundlage der Irritabilität der Haut und damit auch ihrer Entzündung ist die gestörte Hautbarriere. Es ist seit längerer Zeit bekannt, dass sowohl die betroffene als auch die nicht betroffene Haut der Neurodermitis-Patienten ein Defizit an Ceramiden aufweist.

In den letzten Jahren konnte gezeigt werden, dass bei 20–40% der Patienten eine Mutation im Filaggrin-Gen vorliegt, die in vielfältiger Weise zur Störung der Barrierefunktion beiträgt. So ist Filaggrin sowohl an der Bildung der Keratinschicht, als auch an der Hydratation und der pH-Regulierung der Haut beteiligt. Mutationen verschiedener weiterer Proteine, die zum Aufbau der Hautbarriere beitragen, sind ebenfalls mit einem erhöhten Risiko, ein atopisches Ekzem zu entwickeln, vergesellschaftet. Daneben wurde eine Reihe von Polymorphismen von Mediatoren der atopischen Entzündung beschrieben, die das Risiko auch erhöhen. Ein weiterer Hinweis für die Relevanz einer genetischen Prädisposition ist, dass das Risiko für die Entwicklung einer Neurodermitis bei Kindern, bei denen beide Eltern an einer Neurodermitis leiden, bei 60–80% liegt.

Trotz dieser genetischen Risikofaktoren ist der Einfluss der Umwelt von enormer Bedeutung. Mütterliches Stillen bzw. die Ernährung mit einer extensiv hydrolysierten Milchnahrung kann die Inzidenz der Neurodermitis in den ersten 10 Lebensjahren senken. Auf der anderen Seite ist gezeigt worden, dass eine Verlängerung des Stillens über die erste Hälfte des ersten Lebensjahres hinaus keinen Nutzen hat und eher das Risiko für die Entwicklung einer Nahrungsmittelallergie erhöht. Auch eine erhöhte Exposition gegenüber Aeroallergenen wie Hausstaubmilben- oder Katzenallergenen führt zu einer Steigerung des Erkrankungsrisikos.

Differentialdiagnosen des atopischen Ekzems

Leitsymptom Ekzem

ab 1. Lebenswoche: Netherton-Syndrom, Omenn-Syndrom

ab 2.–4. Woche: Seborrhoisches Säuglingsekzem, Psoriasis

ab Kleinkindalter: Wiskott-Aldrich-Syndrom, Hyper-IgE-Syndrom, Kontaktekzem, Acrodermatitis enteropathica, Phenylketonurie, Biotinidasemangel

Leitsymptom Juckreiz

Scabies, Langerhans-Zell-Histiozytose

Leitsymptom trockene Haut

(Kongenitale) Ichthyose

Tabelle 2: Differentialdiagnosen des atopischen Ekzems (nach Höger [8]) abhängig vom Leitsymptom

Patientenmanagement

Verlauf der Neurodermitis

Der natürliche Verlauf der Neurodermitis ist ausgeprägt fluktuierend (Abb. 6), so dass es oft schwierig ist, einen eindeutigen Zusammenhang zwischen den vermuteten Auslösefaktoren und dem Hautzustand herzustellen. Das spontan stark wechselnde Hautbild verleitet häufig aufgrund eines ausgeprägten Kausalitätsbedürfnisses der Eltern zu falschen Schlussfolgerungen hinsichtlich möglicher Auslöser. Eine wichtige Aufgabe in der Beratung von Eltern und Patienten ist es, die selbst auferlegten Einschränkungen zu thematisieren und die Eltern hinsichtlich deren wahrscheinlicher Relevanz zu beraten.

Triggerfaktoren

Der Verlauf der Neurodermitis wird wesentlich durch eine Reihe von Triggerfaktoren beeinflusst, die unabhängig voneinander den Hautzustand verschlechtern können. Ihr Einfluss auf die Erkrankungsaktivität sollte einzeln und sorgfältig abgeklärt werden. Auf diese Weise lässt sich die Intensität einer antiinflammatorischen Behandlung dauerhaft reduzieren.

Nahrungsmittel und andere Allergene

30–50% der Kinder mit Neurodermitis leiden an einer klinisch relevanten Nahrungsmittelallergie. Diese kann schon im frühen Säuglingsalter auftreten und sollte daher, sobald relevante Symptome bestehen, abgeklärt werden. Es ist bei der Vielzahl der anfangs leichten oder unklaren Fälle in der pädiatrischen Praxis nicht praktikabel, eine entsprechende Diagnostik bereits bei diskreten Wangenekzemen, die mit einer Basispflege gut zu kontrollieren sind, einzuleiten. Treten aber ausgeprägtere Effloreszenzen auf, die topische antiinflammatorische Substanzen erfordern und die die Lebensqualität von Eltern und Kind beeinträchtigen, sollten auslösende Triggerfaktoren gesucht werden.

Für die Untersuchung einer IgE-vermittelten Allergie stehen im Wesentlichen zwei Methoden zur Verfügung: der Haut-Pricktest und die serologische Allergiediagnostik. Nur in unklaren Fällen sollte zusätzlich in spezialisierten Einrichtungen ein Atopy-Patch-Test zum Nachweis einer T-Zell-vermittelten Allergie erfolgen. Dessen Ergebnis ist jedoch selten wegweisend und gelegentlich falsch positiv. So bleibt seine Durchführung seltenen Spezialfällen vorbehalten.

Der Haut-Pricktest ist bereits bei jungen Säuglingen problemlos durchführbar. Er sollte auf die für das jeweilige Alter wesentlichen Allergene beschränkt bleiben, um die Belastung für das Kind möglichst gering zu halten. Untersucht werden sollten immer Kuhmilch und Hühnerei als native Nahrungsmittel, sowie bei älteren Kindern und je nach Exposition Soja, Weizen, Erdnuss, Haselnuss sowie spezielle anamnestisch relevante Allergene. Die Exposition gegenüber dem Nahrungsmittel muss nicht zwangsläufig über die direkte Nahrungsaufnahme

Verlauf der Erkrankungsaktivität bei Neurodermitis

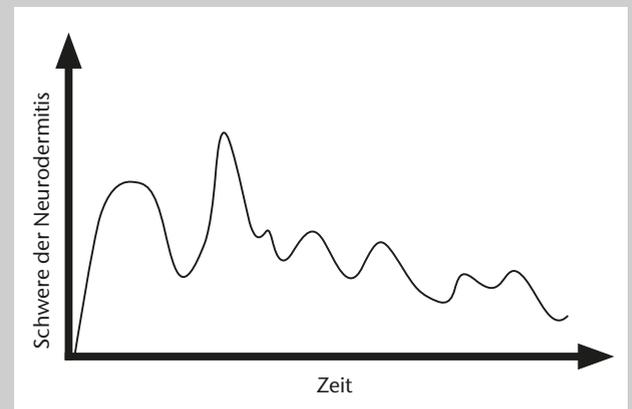


Abb. 6: Beispielhafter natürlicher Verlauf der Erkrankungsaktivität

des Kindes erfolgen. Eine relevante Sensibilisierung ist ebenso über Allergenkontakt mit entzündeter Haut oder über die in der Muttermilch enthaltenen Allergene möglich. Daher ist es wichtig, die Mutter nach eigenen Ernährungsvorlieben zu befragen und Stillende zu ermuntern, den Zusammenhang zwischen eigener Ernährung und Ekzemreaktionen zu beobachten.

Auch Sensibilisierungen gegen Innenraumallergene wie z. B. Katzenepithelien und Hausstaubmilbe können mit zunehmendem Alter vorliegen und sollten untersucht werden. Vor allem nach dem 2. Lebensjahr erweitert sich das Spektrum der Auslöser um weitere Außenluftallergene, allen voran die Pollen und nachfolgend die Pollen-assoziierten Nahrungsmittelallergene. Hierbei erkennt man meist schnell anamnestisch einen Zusammenhang zwischen Pollenflugzeiten, Hautverschlechterung und einer eventuell begleitenden saisonalen Rhinokonjunktivitis.

Gelingt der Nachweis einer Sensibilisierung gegen ein Nahrungsmittel, beweist dies keinesfalls eine klinisch relevante Allergie, die sofort eine Diät nach sich ziehen sollte. Die Relevanz einer Sensibilisierung ist in jedem Fall durch eine vorübergehende Eliminationsdiät und gegebenenfalls eine standardisierte orale Provokation zu überprüfen (Abb. 7).

Ändert sich der Hautbefund bei ansonsten unveränderten Bedingungen (gleiche Therapie, keine Infektionen) binnen 1–2 Wochen nicht, kann das eliminierte Nahrungsmittel wieder eingeführt werden. Bleibt auch dies ohne Folgen für den Hautbefund, spricht dies gegen eine Allergie. Eine Diät ist dann nicht notwendig. In Zweifelsfällen ist eine weitergehende Diagnostik in Form einer Nahrungsmittelprovokation, die bei Patienten mit Neurodermitis doppelblind und plazebo-kontrolliert erfolgen sollte, indiziert. Vor der Entscheidung für eine Provokation muss natürlich in die Erwägungen mit einbezogen werden, ob das Kind ohne Schwierigkeiten auf ein Nahrungsmittel verzichten kann. Eine Meidung von Erdnuss oder

Flussdiagramm bei Verdacht auf Nahrungsmittelallergie

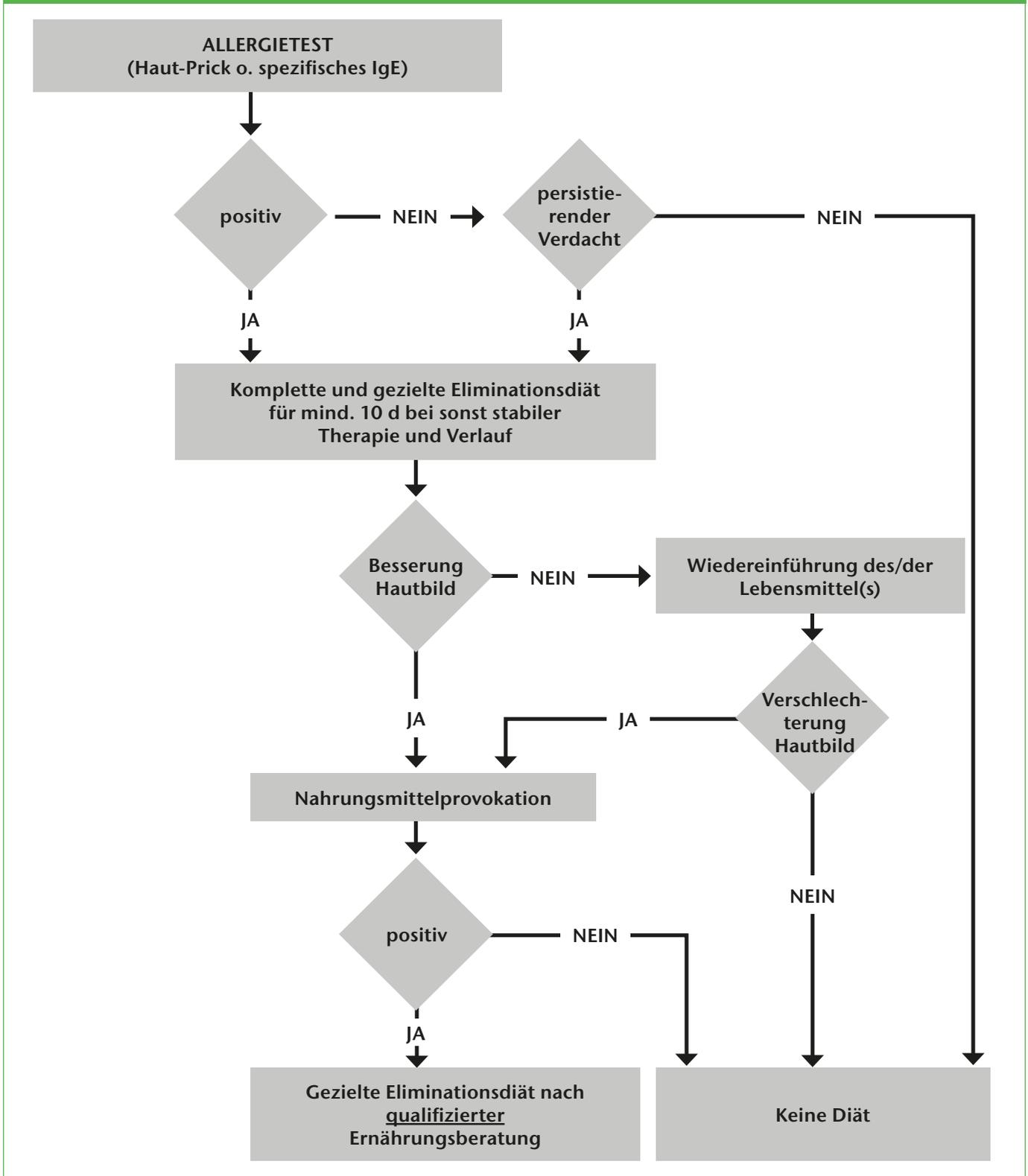


Abb. 7: Vorgehen bei Verdacht auf Neurodermitis mit Nahrungsmittelallergie

Hühnerei sollte im ersten Lebensjahr in der Regel problemlos möglich sein. Eine Umstellung auf eine Therapienahrung bei Kuhmilchallergie ist hingegen deutlich eingreifender und daher im Zweifel immer mittels Provokation zu überprüfen. Bei Nachweis von Nahrungsmittelallergien bei vollgestillten Säuglingen ist in der Regel das Abstillen und die Umstellung auf eine vollhydrolysierte Milchnahrung oder eine Aminosäure-Formula einfacher als eine mütterliche Diät, die rasch das Risiko einer Unterversorgung der Mutter mit sich bringt.

Bei einer nachgewiesenen Innenraumallergen-Sensibilisierung sind Sanierungsmaßnahmen indiziert. Handelt es sich um Außenluft-Allergene sollten die Patienten instruiert werden, Haut und Haare nach erfolgter Exposition zu waschen.

Infektionen

Infektionen sind neben Allergenen ein weiterer wichtiger Triggerfaktor. Der Haut von Patienten mit Neurodermitis fehlen Abwehrstoffe des angeborenen Immunsystems, unter anderem die so genannten Defensine. Hierdurch entsteht eine deutlich erhöhte Empfänglichkeit für Infektionen aller Art. Schwere virale Exazerbationen wie das Ekzema herpeticum (hervorgerufen durch Herpes-simplex-Viren) stellen eine bedrohliche Komplikation dar und sollten immer systemisch behandelt werden. Ekzemschübe können aber auch durch das *Molluscum contagiosum*-Virus, das *Varicella zoster*-Virus und Coxsackie-Viren ausgelöst werden.

Von höherer Relevanz als die viralen sind jedoch die bakteriellen Superinfektionen. *Staphylococcus aureus* kolonisiert in über 90% der Fälle die Haut von Patienten mit atopischem Ekzem und führt oft zu Superinfektionen mit akuten Verschlechterungen des Krankheitsbildes. Kennzeichnend hierfür sind teils nässende Areale, teils gelbliche Krustenbildungen und pustulöse Veränderungen. Bei Kleinkindern finden sich diese Läsionen betont im Gesicht (Abb. 3). Die antimikrobielle Therapie sollte zunächst aus einer topischen Applikation von Antiseptika wie Triclosan oder Chlorhexidin bestehen.

Triclosan kann in einer Konzentration von 1–2% in Lokaltherapeutika angewendet werden. Eindeutige Hinweise für eine Toxizität von Triclosan beim Menschen sind nicht belegt, aber in hoher Konzentration nicht sicher ausgeschlossen. Zudem gibt es Hinweise, dass erhöhte Triclosan-Konzentrationen im Serum eine Atopieentstehung fördern kann. Zusätzlich zu dieser Lokalpflege können 1–2-mal tägliche Bäder mit Zugabe von Kaliumpermanganat-Lösung (Konzentration so wählen, dass das Badewasser leicht violett verfärbt ist) eine Keimreduktion herbeiführen. Nässende oder impetiginisierte Hautareale sollten vor einer weiterführenden Therapie mit Schwarztees-Umschlägen oder Pinselungen mit Farbstoff wie zum Beispiel Eosin 0,5% in wässriger Lösung oder Methylosanilin 0,3% vorbehandelt werden, um eine Abtrocknung zu erreichen.

Die Anwendung topischer Antibiotika ist Gegenstand kontroverser Diskussionen. Die Hauptsorge ist die Entstehung resistenter Keime. Aktuell findet sich eine weit verbreitete Makrolid-

Resistenz bei *S. aureus*. Auch bei Fusidinsäure wird eine weitere Ausbreitung bestehender Resistenzen befürchtet. Topische Antibiotika sind daher insgesamt eher zurückhaltend und nur bei sehr lokalisertem Befall und für kurze Zeit zu empfehlen. Bei ausgeprägten Lokalbefunden sollte eine systemische antibiotische Therapie eingeleitet werden. Hier sind Beta-Lactam-Antibiotika die erste Wahl (z.B. Cefalexin, Cefaclor, Cefuroxim). Die Dosis sollte, um ausreichende Wirkspiegel in der Haut zu erreichen, eher hoch gewählt werden. Teilweise ist hierfür initial eine parenterale Gabe hilfreich.

Bakterielle Superinfektionen können außer zu kurzzeitigen Schüben auch zu rasch rezidivierenden oder dauerhaften Ekzemverschlechterungen führen. In diesen Fällen ist die Quelle der Re-Infektionen häufig die Nasenschleimhaut des Patienten oder die der Eltern. Hier sollte eine Lokaltherapie mit Mupirocin-Nasensalbe zur Sanierung des Keimreservoirs durchgeführt werden. Bei häufig rezidivierendem Verlauf ist teilweise schon die Anwendung Triclosan-haltiger Externa oder Kaliumpermanganat-Bäder bei den ersten Zeichen einer Verschlechterung ausreichend, gelegentlich wird auch ein regelmäßig wiederholter oder prolongierter Einsatz dieser antiseptischen Lokaltherapeutika notwendig.

Der Einsatz antimikrobiell beschichteter Seidentextilien oder Silber-beschichteter Textilien hat sich in kleinen Studien sowohl bezüglich der Reduktion der Dichte der Staphylokokkenbesiedlung als auch der Ekzembheilung als effektiv erwiesen und kann daher als Therapieversuch bedingt empfohlen werden.

Bei größeren Kindern und Jugendlichen mit schwerem, therapierefraktärem Befall besonders im Bereich des Kopfes und des Nackens liegt oft eine Superinfektion mit Pilzen der Gattung *Malassezia* vor. Eine lokale oder in Einzelfällen systemische fungizide Therapie mit Ciclopiroxolamin-Creme oder Ketoconazol ist hier eine effektive Behandlungsoption.

Ein kultureller Nachweis sollte vor Therapieeinleitung angestrebt werden, ist aber nicht immer erfolgreich. In diesen Fällen kann bereits der Nachweis einer Sensibilisierung gegen *Malassezia* als Therapieindikation ausreichen.

Kleidung

Ungeeignete Kleidung kann relevante Irritationen der Haut hervorrufen. Hier sind vor allem Schafswolle oder manche Kunstfasern zu nennen. Häufig sieht man Ekzemreaktionen an den Bündchen der Oberbekleidung oder im Nacken an der Position der dort in der Kleidung eingenähten Etiketten. Die Kleidung sollte möglichst bequem und weit sein und nicht zum Schwitzen führen. Waschmittel oder Weichspüler sind entgegen weit verbreiteter Meinungen sehr selten relevante Trigger, solange sie nach dem Waschvorgang ausreichend ausgespült wurden.

Spezielle Neurodermitis-Anzüge verbessern den Nachtschlaf und reduzieren den Juckreiz.

Reinigungs- und Pflegeprodukte

Betroffene Patienten sollten für die Körperpflege keine auslaugenden Seifen verwenden, pH-neutrale Detergentien sind besser geeignet. Baden oder Duschen in moderatem Ausmaß ist zur Reinigung der Haut von Schuppen und Salbenresten notwendig und kann daher regelmäßig erfolgen. Spreitende Badeöle pflegen die Haut zusätzlich. Wichtig ist es, den Patienten darauf hinzuweisen, dass der Wasserkontakt nicht zu lange erfolgen sollte und dass die Haut unmittelbar nach deren vorsichtiger Trocknung durch Abtupfen mit einem Handtuch (kräftiges Abtrocknen irritiert die Haut zusätzlich) mit Basistherapie-Produkten eingecremt werden sollte.

Klima und Jahreszeiten

Klimatische Faktoren wie hohe Luftfeuchtigkeit, extreme Hitze oder Kälte verstärken meist den Juckreiz und werden von vielen Patienten schlecht toleriert.

Psyche

Nicht unterschätzt werden sollte der Einfluss der Psyche auf den Entzündungsgrad der Haut. Der Begriff „Neuro“-dermitis stammt unter anderem von dem teilweise offensichtlichen Zusammenhang zwischen psychischem Zustand und Hautbild. Hier spielen komplexe neurohumorale Interaktionen eine Rolle, die zunehmend Gegenstand der Forschung sind und erst langsam verstanden werden. Nichtsdestotrotz sollte man sich

davor hüten, die Erkrankung als eine rein psychische anzusehen. Die pathologischen Veränderungen der Haut sind immer die Basis der Entzündung, die durch neurohumorale Faktoren getriggert werden kann.

Therapie

Aufgrund des stark wechselnden Bildes mit regelmäßigem Auftreten von Exazerbationen ist die Therapie der Neurodermitis nach der Art einer Stufentherapie aufgebaut. Ausgehend von der Basistherapie wird die Therapie bei Verschlechterungen schrittweise intensiviert und bei Verbesserungen schrittweise reduziert (Abb. 8).

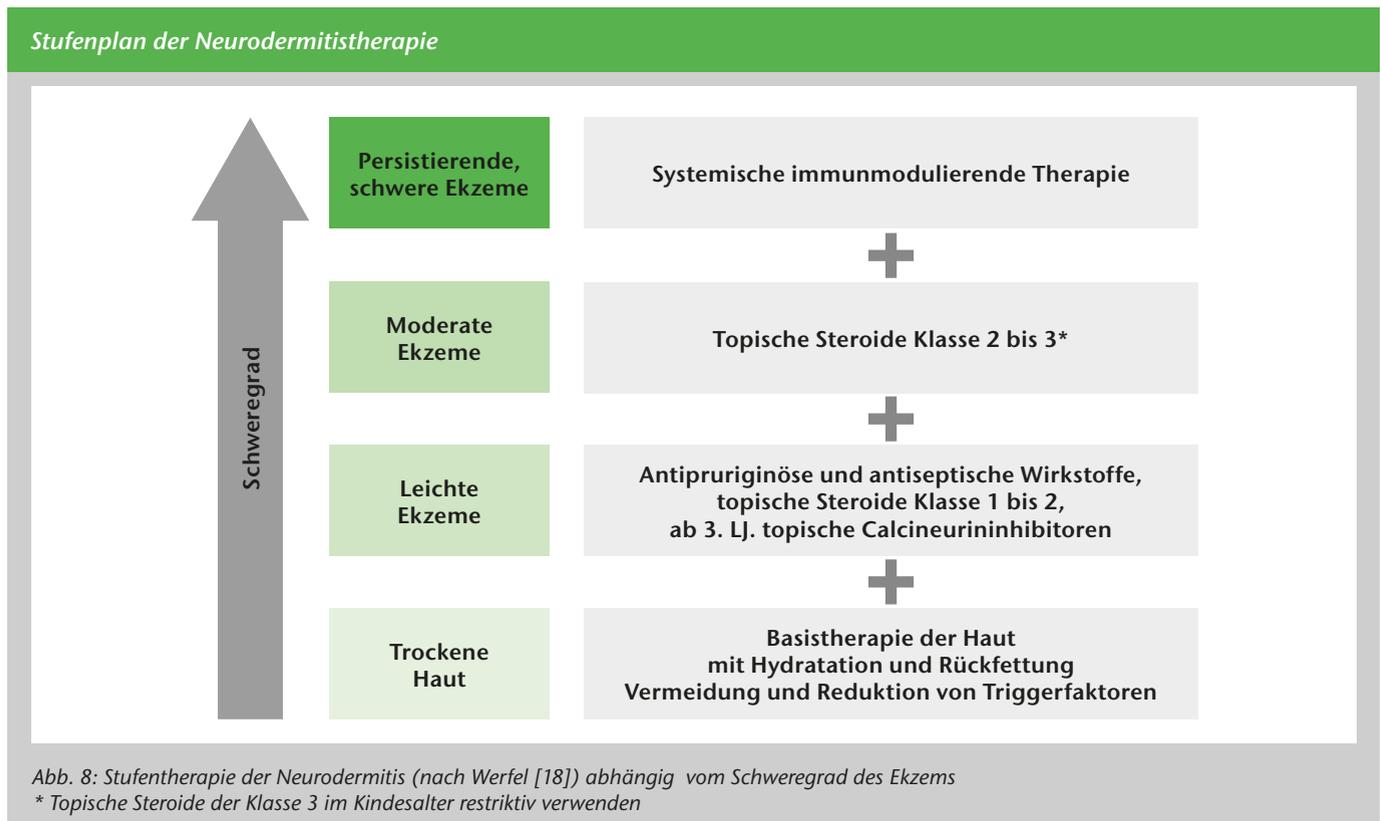
Trockene Haut – Basistherapie

Die Therapie der Neurodermitis fußt immer auf einer adäquat durchgeführten Basistherapie. Diese dient dazu, die gestörte Barrierefunktion der Haut wiederherzustellen. Auf diese Weise kann eine gute Stabilisierung des Zustandes erreicht werden, vorausgesetzt, die Basistherapie ist der individuellen Situation angepasst. Als Pflegeprodukte bieten sich zunächst wirkstofffreie Externa an. Die Wahl des richtigen Externums richtet sich nach dem individuellen Hauttyp, dem Grad der Entzündung und den äußeren Bedingungen.

Mögliche Rezepturen bei leichten Ekzemen

Antipruriginöse Wirkstoffe	Polidocanol 5% Menthol 1–2%	Eingearbeitet in wasserreichen Cremes etwas länger-fristiger Effekt als die reine Kühlung der Basispflege
	Systemische Antihistaminika	In Studien kaum antipruriginöse Wirkung nachweisbar. Haupteffekt bei Präparaten der 1. Generation durch Sedierung
	Schwarztee-Umschläge	Gute Wirkung durch Kühlung der Haut
Antiseptische Wirkstoffe	Triclosan 1–2%	Anwendung ab Säuglingsalter. Gute und sichere antiseptische Wirkung in der kurzzeitigen Therapie
	Farbstoffe (Methyl-Rosanilin 0,3%, Eosin 0,5%)	Anwendung bei nässenden Effloreszenzen bis zur Abtrocknung
	Chlorhexidin 1%	Anwendung ab Kleinkindesalter als Wirkstoff in Cremes.
	Topische Antibiotika	Anwendung nur bei sehr begrenztem, lokalen Befall (CAVE: steigende Resistenzraten)
Antiinflammatorische Wirkstoffe	Zinkoxid	Niedrigpotenter Wirkstoff, der als erste Stufe bei milden, subakuten Ekzemen eingesetzt werden kann

Tabelle 3: Antipruriginös, antiseptisch und milde antiinflammatorisch wirkende Externa



Der Einsatz ein und derselben Creme für alle Gelegenheiten mag bei leichten Fällen mit ausschließlicher Hauttrockenheit möglich sein, aber schon bei leichteren Ekzemen sollte die Therapie differenzierter erfolgen. So ist während der kalten Jahreszeit in der Regel eine fetthaltigere Creme angezeigt, um die oft vorhandene ausgeprägte Trockenheit der Haut zu behandeln, während in der warmen Jahreszeit wasserhaltigere Cremes zum Einsatz kommen sollten. Wird bei hohen Temperaturen ein sehr fetthaltiges Externum aufgetragen, verstärkt dies durch den okklusiven Effekt den störenden Juckreiz noch zusätzlich. Aus demselben Grund sollten stark entzündete Hauteffloreszenzen bis zur Besserung ebenfalls mit eher wasserhaltigen Cremes (z. B. Unguentum emulsificans aquosum) therapiert werden. Bei zunehmendem Übergang der akuten Ekzeme in chronische Ekzeme mit charakteristischer Trockenheit und Lichenifikation sind stärker rückfettende Externa anzuraten.

Wenn möglich, sollte der Zusatz von hydratisierenden Wirkstoffen wie Harnstoff oder Glycerin in die Basistherapiecremes erfolgen. Besonders Harnstoff ist bis zu einer Konzentration von 5% ein sehr wertvoller Wirkstoff in der Langzeitbehandlung chronischer Ekzeme. Speziell in der Pädiatrie muss jedoch bedacht werden, dass der Einsatz von Harnstoff in den ersten 2–4 Lebensjahren ein unangenehmes Brennen auf der Haut auslösen kann, was den Einsatz limitiert. Eine gute Alternative bietet hier Glycerin, was auch von Säuglingen gut vertragen wird.

Ob für die Basistherapie Magistralrezepturen oder Fertigpräparate verwendet werden, spielt letztlich nur eine untergeordnete Rolle. Theoretisch sind Magistralrezepturen individueller auf den Patienten abstimbar, was aber im Alltag in der Pädiatrie nur selten von Relevanz ist. Leider sind im Gegensatz zu den Magistralrezepturen nur wenige Fertigpräparate bis zu einem Alter von 12 Jahren verordnungsfähig. Dies schränkt die Vielfalt der therapeutischen Möglichkeiten stark ein und führt gelegentlich bei den Patienten, die für die Basistherapie selber aufkommen müssen, zu einer schlechten Compliance bei der konsequenten Durchführung.

Die durchaus relevanten, aber letztlich theoretischen Überlegungen zur notwendigen Vielfalt der Basistherapie müssen im Alltag für die Patienten übersichtlich bleiben, so dass häufig 2 Externa mit unterschiedlichem Wassergehalt (z. B. eine „Sommer“-Creme und eine „Winter“-Salbe) als Basistherapeutika ausreichen sollten.

Leichtes Ekzem

Bei leichtgradigen Ekzemen sollten zunächst getreu dem Konzept einer Stufentherapie zusätzlich zur Basistherapie milde antiinflammatorische Externa wie Zinkoxid (z. B. 6%) angewendet werden (Tabelle 3).

Antipruriginöse Wirkungen lassen sich auf einfachste Weise durch eine Kühlung der Externa erzielen. Eine weitere Opti-

Fett-feuchter Verband



1 Zurechtschneiden zweier Schlauchverbände etwas über der Länge der entsprechenden Extremität. Bereitstellen einer Schüssel mit körperwarmem Wasser.



2 Großzügiges Eincremen des zu behandelnden Hautareals mit fettreicher Basissalbe oder/und zusätzlich einmal täglich mit topischem Steroid. Anfeuchten eines Schlauchverbandes.



3 Anlegen des feuchten (nicht nassen!) Verbandes und anschließend des trockenen darüber. Darüber kann die Kleidung getragen werden. Bei Therapie größerer Körperareale inklusive des Rumpfes sollten die einzelnen Verbände miteinander verknüpft werden.



4 Alle zwei bis vier Stunden kann der innere Schlauchverband z. B. mit einer Blumenspritze mit warmem Wasser wieder angefeuchtet werden. Das Basistherapeutikum sollte ca. alle sechs Stunden erneuert werden. Der Verband kann über Nacht bis hin zu 24 Stunden getragen werden.

Abb. 9: Vorgehensweise zum Anlegen eines fett-feuchten Verbandes

on ist der Einsatz von Polidocanol als Zusatz zu Cremes. Eine systemische antipruriginöse Therapie mit oralen H1-Antihistaminika konnte in kontrollierten Studien keinen konsistenten Effekt auf den Juckreiz zeigen.

Nutzbar ist jedoch der sedierende Effekt der Antihistaminika der ersten Generation bei einer Gabe zur Nacht. Hierbei ist durch eine gestörte Schlafarchitektur ein signifikanter „Hang-over-Effekt“ zu bedenken, der die Konzentrations- und Lernfähigkeit der Kinder deutlich einschränkt.

Sehr gute antipruriginöse und entzündungshemmende Effekte lassen sich durch den Einsatz fett-feuchter Verbände erreichen (Abb. 9).

Hierzu wird ein fetthaltiges Basisexternum reichlich auf die betroffenen Hautareale aufgetragen. Darüber zieht man eine Lage eines flexiblen, feuchten Baumwollverbandes und hierüber eine trockene Lage desselben Verbandmaterials. Mit dieser Methode ist es schon ohne den Einsatz von Steroiden möglich, akute Ekzemherde rasch zur Abheilung zu bringen. Das reichlich aufgetragene Basisexternum sorgt für eine Wie-

derherstellung der Hautbarriere, während die Kühlung durch den feuchten Verband antipruriginös wirkt. Diese Behandlung ist vor allem für akut exazerbierte Hautareale geeignet. Eine weitere Steigerung der Wirksamkeit dieses Therapieprinzips lässt sich durch den Einsatz topischer Glukokortikoide unter den Verbänden erreichen. Hier ist die Anwendung aufgrund der gesteigerten Potenz der Wirkstoffe unter Okklusion aber nur kurzzeitig und unter strenger ärztlicher Aufsicht zu empfehlen. Bei einer dauerhaften Anwendung (Wochen) besteht das Risiko von Superinfektionen.

Moderates Ekzem

Treten deutlich entzündete Effloreszenzen auf, sollte zusätzlich zu den bisher beschriebenen Maßnahmen eine wirksame antiinflammatorische Therapie eingeleitet werden. Präparate der ersten Wahl sind und bleiben topische Kortikosteroide. Sie werden schon seit vielen Jahrzehnten zur Behandlung entzündlicher Dermatosen eingesetzt. Sowohl ihr Wirkungs- als auch ihr Nebenwirkungsprofil ist gut bekannt. Heutzutage kann man daher die rationale Therapie mit diesen Wirkstoffen mit gutem Gewissen als sicher bezeichnen. Zu der rationalen Therapie zählt unter anderem, dass Präparate der richtigen Wirkpotenz zum Einsatz kommen. Als Orientierungshilfe wurde ein „Therapeutischer Index“ (TIX) der topischen Glukokortikoide erstellt, der das Verhältnis aus dem Potential erwünschter und unerwünschter Wirkungen abbildet. Wünschenswert ist ein TIX ≥ 1 , d. h. eine gute Wirksamkeit bei möglichst geringer Nebenwirkungsrate. Dieses günstige Profil zeigen neben dem Hydrocortison-Acetat als niedrigpotentem Klasse 1-Kortikosteroid besonders die neueren Wirkstoffe, wie das Prednicarbat, Hydrocortison-Butepirat, Hydrocortison-Butyrat und das Methyprednisolon-Aceponat, sämtlich Klasse 2-Steroide (Abb. 10).

Für die Behandlung von Kindern kommen potentere Präparate nur in Ausnahmefällen in Betracht. In der Regel genügt bei Säuglingen Hydrocortison-Acetat in einer Konzentration von 0,5–1 % oder 1:5 mit Basiscreme DAC verdünnte moderne Klasse 2-Steroide. Bei Kindern nach dem ersten Lebensjahr besteht die Indikation hierzu besonders bei Anwendung im Gesicht und anderen sensiblen Körperpartien. Die modernen Klasse 2-Steroide können am übrigen Körper eingesetzt werden. Da die topischen Kortikosteroide ein Depot im Stratum corneum der Haut bilden, genügt eine einmal tägliche Anwendung. Eine mehrfache tägliche Gabe erbrachte in kontrollierten Studien keinen zusätzlichen therapeutischen Nutzen. Um einen Rebound-Effekt, d. h. eine rasche Verschlechterung direkt nach dem abrupten Absetzen der Therapie, zu verhindern, sollte die Behandlung langsam ausgeschlichen werden. Viele verschiedene Anwendungsschemata werden in der Therapie mit topischen Kortikosteroiden eingesetzt. Vergleichende Untersuchungen dieser Schemata sind rar. Es scheint kein wesentlicher Unterschied zwischen kurzen Stößen mit hochpotenten Steroiden und der längeren Therapie mit niedrigpotenteren Präparaten zu bestehen. Auch bezüglich der Beendigung der Therapie nach einer Initialtherapie mit einem potenten Kortikosteroid zeigten Studien keine Unterschiede

zwischen einem Ausschleichen über alternierende Gaben des potenten Steroids mit der Externagrundlage oder über die kontinuierliche Gabe niedrigpotenterer Wirkstoffe. Die neue Leitlinie Neurodermitis empfiehlt in aller Regel die Anwendung der Wirkstoffe bis zur Abheilung der jeweiligen Effloreszenzen.

Für schwerer betroffene Patienten konnte wiederholt gezeigt werden, dass eine Intervalltherapie an 2–3 Tagen in der Woche (sogenannte „proaktive Therapie“) über mehrere Monate das Risiko des Auftretens von Rezidiven deutlich reduziert. Hierbei wird nach einer initialen Gabe über mehrere Tage bis zum Abheilen der Effloreszenzen die Lokaltherapie mit topischen Kortikosteroiden oder Tacrolimusalsalbe an den üblicherweise betroffenen Arealen an 2–3 Tagen/Woche fortgeführt.

Das potentielle Nebenwirkungsspektrum topischer Kortikosteroide reicht von einer Hautatrophie mit Ausbildung von Teleangiektasien über Hautinfektionen und Striae distensae bis hin zu einer Steroid-induzierten perioralen Dermatitis.

Eine besondere Gefahr für unerwünschte Wirkungen besteht bei der Anwendung im Gesicht und in den intertriginösen Räumen, dem Genitale sowie bei Kindern auch auf dem behaarten Kopf. Wenn man auf höher potente Wirkstoffe vor allem in sensiblen Bereichen verzichtet und von einer prolongierten täglichen Anwendung absieht, treten diese Nebenwirkungen aber so gut wie nicht auf. Das Risiko einer Suppression der Nebennierenrinde durch die Therapie ist ausschließlich bei prolongiertem Gebrauch potenter Wirkstoffe auf großen Hautarealen zu erwarten.

Mit Pimecrolimus und Tacrolimus stehen seit 2002 zwei Vertreter einer neuen Wirkstoffgruppe zur Verfügung, die auf einem anderen Weg als die Kortikosteroide zu einer Entzündungshemmung führen. Beide Substanzen greifen in die Signalkaskade des Calcineurin ein, wodurch spezifisch die Aktivierung von Lymphozyten gehemmt wird. Aus diesem Mechanismus leitet sich die Bezeichnung „topische Calcineurin-Inhibitoren“ ab.

Es sind mittlerweile zahlreiche Untersuchungen zur Wirksamkeit beider Wirkstoffe publiziert worden, die belegen, dass die Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo gut ist. Im Vergleich mit den topischen Kortikosteroiden entspricht Pimecrolimus (1 %) ungefähr einem Klasse 1-Steroid, während Tacrolimus (0,03 % und 0,1 %) mit einem Klasse 2-Steroid vergleichbar ist. Die Wirksamkeit besteht während der Therapie dauerhaft und lässt mit der Zeit nicht nach. Sehr gut ist die Wirkung des Pimecrolimus auf den Juckreiz. Beide Substanzen entfalten eine bessere Wirksamkeit, wenn sie zweimal täglich angewendet werden.

Für Pimecrolimus 1 % und Tacrolimus 0,03 % besteht eine Zulassung nach dem 2. Lebensjahr, Tacrolimus 0,1 % ist für Kinder nicht zugelassen. Die Zulassung umfasst bei Tacrolimus die Therapie des mittelschweren und schweren atopischen Ekzems, wenn Patienten auf die herkömmliche Behandlung

Therapeutischer Index (TIX) von topischen Glukokortikoiden

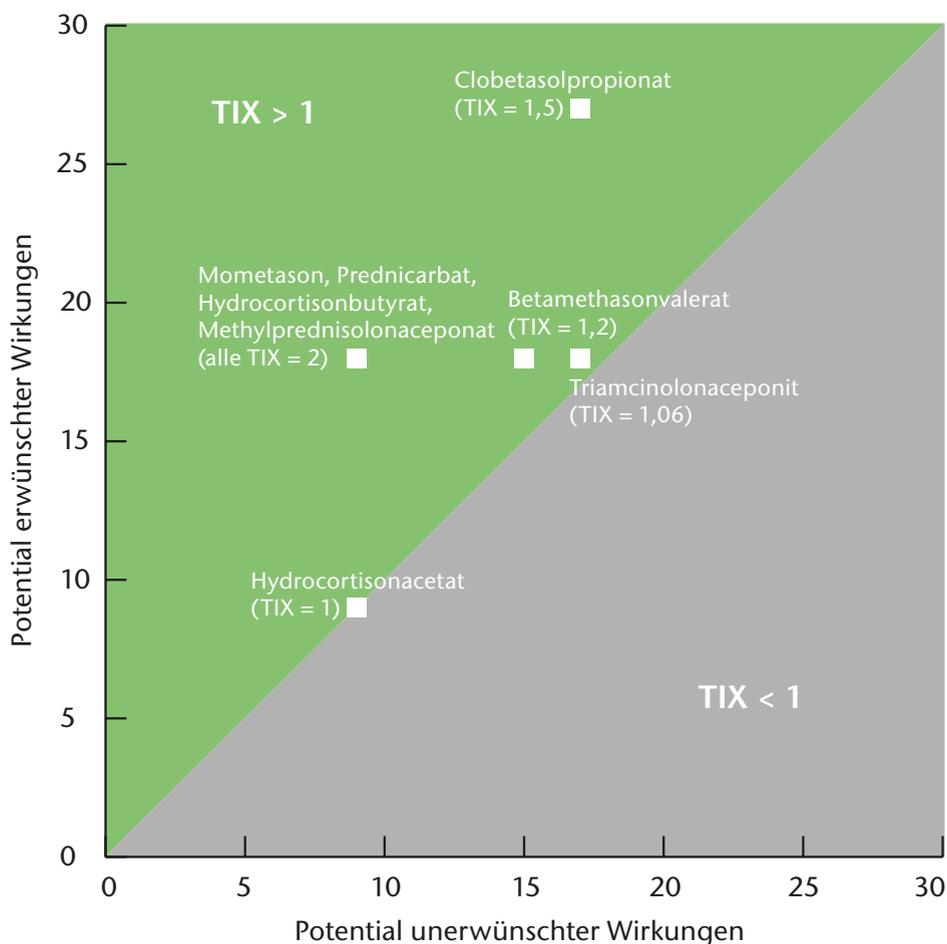


Abb. 10: Auswahl topischer Glukokortikoide mit einem positiven Therapeutischen Index (TIX) von ≥ 1 (nach Luger (14))

nicht ansprechen. Zusätzlich ist es für die proaktive Therapie zugelassen. Pimecrolimus ist für die Anwendung im Gesicht zugelassen sowie in den Fällen, in denen eine „Behandlung mit topischen Steroiden entweder nicht angebracht oder möglich ist“.

Über die Sicherheit topischer Calcineurin-Inhibitoren entbrannte in den letzten Jahren ein erhitzter und oft emotional geführter Streit. In der Kurzzeitanwendung sind beide Wirkstoffe im Allgemeinen gut verträglich. Bei einem signifikanten Anteil der Patienten wird ein Brennen nach dem Auftragen beschrieben, was sich aber im Verlauf der nächsten Tage meist verliert. Da sie keine Wirkung auf die Fibroblasten entfalten, sind Pimecrolimus und Tacrolimus nicht atrophogen. Dies prädisponiert sie besonders für die Anwendung in sensiblen Arealen wie dem Gesicht. Aus Sorge vor der befürchteten Karzinogenität wird die Anwendung von Lichtschutzmitteln im Gesicht während der Therapie empfohlen. Wiederholt wurde

auch eine leicht erhöhte Rate an viralen Hautinfektionen beschrieben. Diese Ergebnisse erreichten jedoch kein sicheres Signifikanz-Niveau. Trotzdem sollte die Therapie bei Zeichen einer Superinfektion durch Viren ausgesetzt werden. Systemische Wirkstoffspiegel sind bei der Anwendung beider Präparate eine Rarität. Sie sind bei Tacrolimus eher zu erwarten als bei Pimecrolimus, allerdings waren sie nur bei großflächiger Anwendung und ausgeprägtem Barriere-defekt nachweisbar und lagen nahezu immer unterhalb des therapeutischen Bereiches für eine systemische immunsuppressive Therapie.

Mittlerweile sind auch für eine Kombinationstherapie aus topischen Calcineurin-Inhibitoren und topischen Kortikosteroiden Behandlungsschemata überprüft worden. So kann eine frühzeitige Anwendung von Pimecrolimus beim Aufblühen des Ekzems die Anwendungsdauer potenter Steroide reduzieren. Ein im Alltag probates Mittel ist es, z.B. Ekzemherde am Körper mit topischen Kortikosteroiden zu behandeln und im Gesicht

auf topische Calcineurin-Inhibitoren auszuweichen. Alternativ kann man, um Steroide einzusparen, beide Substanzen im Wechsel einsetzen. Für Tacrolimus konnte, analog zu den topischen Steroiden, ebenfalls der gute Erfolg einer „proaktiven“, also intermittierenden Dauertherapie gezeigt werden.

Schweres Ekzem

Werden die verordneten Therapieverfahren konsequent eingesetzt, ist eine systemische antiinflammatorische Therapie in den allermeisten Fällen zu umgehen. Nur in ganz seltenen Einzelfällen muss auf systemische Therapeutika zurückgegriffen werden. Entsprechende Patienten sollten am besten einem spezialisierten Zentrum vorgestellt werden. Für die systemische Therapie stehen verschiedene Wirkstoffe zur Verfügung. Möglich ist ein zeitlich begrenzter Zyklus von systemischen Steroiden zum Beispiel in der Initialtherapie eines schweren Schubes. Eine längerfristige Therapie verbietet sich aufgrund der inakzeptablen Nebenwirkungen. Als Behandlungsoption in der längerfristigen Therapie ist Ciclosporin A am besten etabliert. Hierfür liegen Behandlungsprotokolle vor, die eine Therapie auch über größere Zeiträume von 3 bis 6 Monaten ermöglichen. Bei längeren Zyklen werden jedoch auch hier neben der Gefahr durch die Immunsuppression gehäuft Nebenwirkungen wie Nierenfunktionsstörungen oder arterielle Hypertonie beobachtet. Bei schwerstem Ekzem liegen zudem einzelne Erfahrungsberichte über erfolgreiche Therapieversuche mit anderen immunsuppressiven Wirkstoffen wie Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil vor. Die Phototherapie mit ultravioletter Strahlung sollte vor dem 16. Lebensjahr trotz nachweislicher Erfolge aufgrund der Gefahr einer phototoxischen Schädigung der Haut nicht durchgeführt werden.

Stellenwert der spezifischen Immuntherapie

Der Einsatz einer spezifischen Immuntherapie in der Behandlung der Neurodermitis wurde trotz nachgewiesener Allergie jahrelang nicht empfohlen. Meist konnte eine deutliche Verbesserung des Befundes nicht gezeigt werden, oftmals kam es unter der Therapie gar zu einer Verschlechterung des Befundes. Seit einiger Zeit liegen jedoch vereinzelt kontrollierte Studien vor, die eine gute und anhaltende Besserung des SCORAD bei einer spezifischen Immuntherapie mit Hausstaubmilbenextrakt zeigen. Die Datenlage ist jedoch noch zu dünn, um hieraus eine sichere Indikation ableiten zu können. Ist eine spezifische Immuntherapie aus Gründen einer anderen atopischen Erkrankung indiziert, stellt die Neurodermitis aber keine Kontraindikation mehr dar.

Therapieversager

Die wahrscheinlich häufigste Ursache des Versagens der Therapie liegt in der nicht konsequenten Durchführung der im Familienalltag häufig schwer zu integrierenden und aufwendigen Lokaltherapie. In diesen Fällen sollte man einen Aufenthalt in einer Rehabilitationseinrichtung nutzen, um neben einer Schulung von Patient und Eltern auch die psychosozialen Aspekte der Erkrankung zu berücksichtigen. Für eine Überprü-

Calcineurin-Inhibitoren – „Black Box Warning“ der FDA

Im Jahr 2002 kamen die topischen Calcineurin-Inhibitoren Pimecrolimus und Tacrolimus für die Behandlung der Neurodermitis auf den deutschen Markt. Beide Präparate zeigten in großen Therapiestudien (bis 2005 19.000 Patienten, darunter fast 10.000 Kinder) in allen Altersgruppen eine gute Wirksamkeit und – bei Anwendung bis zu einem Jahr – eine gute Verträglichkeit. Untersuchungen zur Langzeitsicherheit in der Anwendung bei Kindern lagen und liegen bis heute nicht vor.

Anfangs entstand eine große Euphorie über die neue „cortisonfreie“ Therapiemöglichkeit. Umso größer war die Resonanz, als die amerikanische Arzneimittelbehörde FDA im Frühjahr 2006 eine so genannte „Black Box Warning“ herausgab, in der vor einer möglichen Kanzerogenität in der Langzeitanwendung gewarnt wurde. Die wissenschaftliche Begründung für diese Warnung war nur schwer nachvollziehbar. Es ist bekannt, dass Patienten die nach einer Organtransplantation mit Calcineurin-Inhibitoren (z. B. mit der verwandten Substanz Ciclosporin A) hochdosiert systemisch behandelt werden, nach Jahren ein deutlich erhöhtes Risiko zur Entwicklung von Hauttumoren und Lymphomen haben. In den Daten über Malignome nach Anwendung der topischen Substanzen Pimecrolimus und Tacrolimus zeigten sich zwar Fälle von Hauttumoren, diese lagen aber noch deutlich unter der zu erwartenden Malignomrate der Durchschnittsbevölkerung. Die hieraus mögliche polemische Schlussfolgerung, topische Calcineurin-Inhibitoren schützten vor Hautneoplasien, ist sicherlich genauso falsch wie eine unkritische Unbedenklichkeitserklärung. Möglicherweise war die Warnung der FDA als „Notbremse“ zu verstehen, die der unkritischen Verordnung der neuen Substanzen als First-line-Therapie teilweise ohne eine parallel durchgeführte, adäquate Basistherapie, vorbeugen sollte.

Bis heute ist diese Warnung nicht zurückgenommen, da die erforderlichen Langzeitstudien noch nicht abgeschlossen sind. Konkrete Verdachtsmomente für eine Kanzerogenität beider Substanzen bestehen aber nicht.

fung der Wirksamkeit einer rein topischen Therapie bietet sich kurzfristig ein stationärer Aufenthalt in einer spezialisierten pädiatrisch-allergologischen oder pädiatrisch-dermatologischen Abteilung an. Dabei sollten die Vorgehensweisen der Eltern überprüft und eine sorgfältige Schulung in den Techniken der Lokaltherapie durchgeführt werden.

Schulung der Patienten und Eltern

Für den Patienten und die Eltern ist es wichtig, die teilweise komplexe Lokalthherapie des atopischen Ekzems richtig zu erlernen und Triggerfaktoren wie Kleidung und andere Irritantien erkennen und meiden zu können. Ganz entscheidend ist die Schulung im Umgang mit dem Juckreiz selbst, der einen wesentlichen Triggerfaktor der Erkrankung darstellt. Einfache Juckreiz-Stop-Techniken tragen hier wesentlich zur Linderung bei. Gerade besonders schwer betroffene Patienten sollten daher an einer zertifizierten Neurodermitisschulung teilnehmen. Diese Maßnahme hat sich in Studien als sehr effektiv erwiesen und wird zunehmend von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen. Eine Übersicht der Schulungszentren bietet die Homepage der Arbeitsgemeinschaft Neurodermitis-Schulung (AGNES) unter www.neurodermitisschulung.de.

Literatur

1. Akdis CA, Akdis M, Bieber T et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *Allergy* 2006; 61: 969-87.
2. Darsow U, Lübke J, Taieb A et al. Position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J EADV* 2005; 19: 286-95.
3. Devilliers ACA, Oranje AP. Efficacy and safety of 'wet-wrap' dressings as an intervention treatment in children with severe and/or refractory atopic dermatitis: a critical review of the literature. *Br J Dermatol* 2006; 154: 579-585.
4. Gauger A, Mempel M, Schekatz A et al. Silvercoated textiles reduce *Staphylococcus aureus* colonization in patients with atopic eczema. *Dermatology* 2003; 207: 15-21.
5. Glazenburg EJ, Wolkerstorfer A, Gerretsen AL, Mulder PGH, Oranje AP. Efficacy and safety of fluticasone propionate 0.005% ointment in the long-term maintenance treatment of children with atopic dermatitis: Differences between boys and girls? *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20: 59-66.
6. Gloor M, Thoma K, Fluhr J. *Dermatologische Externatherapie*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2000.
7. Hanifin J, Gupta AK, Rajagopalan R. Intermittent dosing of fluticasone propionate cream for reducing the risk of relapse in atopic dermatitis patients. *Br J Dermatol* 2002; 147: 528-537.
8. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Dermato-Venereol* 1980; 92: 44-47.
9. Höger P. Differentialdiagnostik des atopischen Ekzems bei Säuglingen und Kleinkindern. *Pädiatrische Allergologie* 2000 (1): 16-21.
10. Höger P. *Kinderdermatologie*, 2. Auflage. Stuttgart, New York: Schattauer 2007: 147, 153, 154
11. Illi S, von Mutius E, Lau S et al. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 925-31.
12. Johansson SGO, Hourihane J, Bousquet J et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56: 813-824.
13. Kamtsiuris P, Atzpodien K, Ellert U, et al. Prävalenz von somatischen Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Ergebnisse des Kinder- und Jugendgesundheits-surveys (KiGGS). *Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz* 2007; 50: 686-700.
14. Lange L, Rietschel E. Behandlungsoptionen des schweren atopischen Ekzems. *Pädiatrische Allergologie* 2007 (4): 6-11.
15. Luger TA, Elsner P, Kerscher M et al. Topische Dermatotherapie mit Glukokortikoiden – Therapeutischer Index. 2009 URL: <http://awmf-online.de>.
16. Novak N, Bieber T. Pathophysiologie der atopischen Dermatitis. *Dt Ärzteblatt* 2004; 101: A 108-120.
17. Oranje AP, Devillers ACA, Kunz B et al. Treatment of patients with atopic dermatitis using wet-wrap dressings with diluted steroids and/or emollients. An expert panel's opinion and review of the literature. *J EADV* 2006; 20: 1277-1286.
18. O'Regan GM, Sandilands A, McLean WH, Irvine AD. Filaggrin in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 689-93.
19. Werfel T, Breuer K, Rueff F et al. Usefulness of specific immunotherapy in patients with atopic dermatitis and allergic sensitisation to house dust mites: a multicenter, randomised, dose-response study. *Allergy* 2006; 61: 202-5.
20. Werfel T et al. Leitlinie Neurodermitis. 2016 URL: <http://awmf-online.de>

Fortbildung mit den *consilium*-Heften

CME-Punkte

Alle Hefte enthalten ein von der Landesärztekammer Hessen zertifiziertes CME-Modul, mit dem zwei Fortbildungspunkte erworben werden können. Auf der CME-Fragenseite dieser Ausgabe (siehe nächste Seite) finden Sie zehn Multiple-Choice-Fragen zum Heftinhalt. Von den fünf Antwortmöglichkeiten trifft jeweils eine zu. Beantworten Sie mindestens sieben Fragen richtig, erhalten Sie zwei CME-Punkte.

Sie können Ihre Antworten auf zwei verschiedenen Wegen an uns übermitteln:

Online-Eingabe

Auf unserem CME-Portal www.consilium-cme.com können Sie die Fragen direkt online und auch über Mobilgeräte beantworten. Nach dem Absenden Ihrer Antworten erhalten Sie unmittelbar das Ergebnis. Für das CME-Portal benötigen Sie persönliche Login-Daten, die wir Ihnen gerne übermitteln. Sollten Sie die Zugangsdaten nicht (mehr) haben, genügt eine E-Mail an cme@infectopharm.com. Wir senden Ihnen die Daten dann umgehend zu.



Fax-Eingabe

Senden Sie die von Ihnen angekreuzten Antworten per Fax an: InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH, Abteilung Ärzteservice, Fax-Nr.: 0 62 52 - 95 88 46.

Ihre Antworten werden vertraulich ausgewertet. Eine Speicherung der Daten erfolgt nur, soweit es für die zertifizierte Fortbildung notwendig ist. Eine Weitergabe der Daten an Dritte ist ausgeschlossen.

Bescheinigung

In der Regel erhalten Sie das Zertifikat postalisch von InfectoPharm. Sollten Sie die Zusendung per Post nicht wünschen, haben Sie die Möglichkeit, dies auf unserem CME-Portal unter CME-Verwaltung (Benachrichtigungen) anzuwählen. Ihre CME-Punkte übermitteln wir automatisch an den elektronischen Informationsverteiler der Ärztekammern, sofern uns Ihre Einheitliche Fortbildungsnummer (EFN) vorliegt.

consilium-Service

consilium-Themenhefte

Im Dialog mit unserem Expertenboard werden für eine oder mehrere Facharztgruppen themenspezifische Hefte zu wichtigen Indikationsgebieten entwickelt. Sie beleuchten ausführlich alle relevanten Aspekte des Themengebietes.

consilium-Fragen & Antwort-Hefte

In unserem Beratungsservice werden durch ein Stab wissenschaftlicher Mitarbeiter individuelle Antworten auf Ärzte-Anfragen vermittelt. Dahinter stehen über 300 unabhängige medizinische Experten, die zu den medizinischen Fragen Stellung nehmen. Ausgewählte Expertenstellungnahmen publizieren wir regelmäßig in den Fragen und Antworten-Heften.

consilium-Beratung

Unsere *consilium*-Mitarbeiter nehmen Ihre medizinischen Anfragen persönlich entgegen. Sie nehmen sich voll und ganz der Fragestellung an und recherchieren in einer umfassenden Datenbank mit über 27.000 Publikationen und über 9.000 Expertenstellungnahmen.

Einen Informationsfilm zu unserer *consilium*-Beratung sehen Sie hier:

<http://www.infectopharm.com/consilium/praxis/fragen.html>

Auch Sie können Ihre Frage an das *consilium* stellen!

- > telefonisch über die Hotline: 0800 113 6464
- > über die Homepage
www.infectopharm.com/consilium
- > per E-Mail an
consilium@infectopharm.com
- > per Fax an 0 62 52 - 95 88 56
- > per Brief an unsere Postadresse.



Die Teilnahme an dieser Fortbildungsmaßnahme ist für Sie kostenfrei aufgrund der Unterstützung durch die Firma InfectoPharm in Höhe von fünfhundert Euro. Die Autoren haben sich dazu verpflichtet, ihre Beiträge produkt- und firmenneutral zu halten und erklären, dass keinerlei Interessenkonflikt einer Publikation im Wege steht.

CME-FRAGEN

Frage 1 – Welche Aussage trifft zu?

- A** Die Neurodermitis zählt in Deutschland nicht zu den häufigsten chronischen Erkrankungen des Kindes- und Jugendalters.
- B** Die Erkrankung beginnt in ca. 60 % der Fälle im ersten Lebensjahr.
- C** Im Erwachsenenalter beträgt die Jahresprävalenz noch 10%.
- D** Bei nur 30 % der Kinder ist der Verlauf milde, schwere Krankheitschübe treten sehr häufig auf.
- E** Die als „Etagenwechsel“ oder „allergischer Marsch“ bezeichneten Prozesse vollziehen sich bei ca. 80 % der im Säuglingsalter an Neurodermitis erkrankten Kinder.

Frage 2 – Welche Aussage zur Diagnose der Neurodermitis trifft NICHT zu?

- A** Die Diagnose wird anhand des klinischen Bildes gestellt.
- B** Als Grundlage werden die Diagnosekriterien nach Hanifin und Rajka herangezogen.
- C** Das Erscheinungsbild der Neurodermitis ist in allen Alterstufen gleich.
- D** Die „head-and-neck“-Dermatitis, die häufig durch eine Infektion mit *Malassezia spec.* hervorgerufen wird, stellt eine Sonderform der Neurodermitis dar.
- E** Der SCORAD dient zur Schweregradeinteilung der Neurodermitis und ist besonders gut für die Verlaufsbeurteilung bei therapeutischen Interventionen geeignet.

Frage 3 – Welche Aussage trifft NICHT zu? Diagnosekriterien der Neurodermitis sind:

- A** Hauttrockenheit
- B** Hyperlinearität der Handflächen
- C** Dennie-Morgan-Falte
- D** Pityriasis rosacea
- E** Juckreiz beim Schwitzen

Frage 4 – Welche Aussage zur Differentialdiagnose der Neurodermitis trifft zu?

- A** In den ersten Lebenswochen stellt das seborrhoische Säuglings-ekzem eine seltene Differentialdiagnose dar.
- B** Das Omenn-Syndrom wird in der Regel erst im 3. Lebensmonat evident.
- C** Eine ausgeprägte Xerosis cutis bei einem Neugeborenen stellt kein Hinweis auf eine Ichtyose dar.
- D** Bei ausgeprägtem Juckreiz stellt die Langerhans-Zell-Histiozytose eine wichtige Differentialdiagnose dar.
- E** Stoffwechseldefekte und Mangelzustände gehen nie mit Ekzemen einher.

Frage 5 – Welche Aussage zur Allergiediagnostik bei Neurodermitis trifft zu?

- A** Klinisch relevante Nahrungsmittelallergien treten nie im Säuglingsalter auf.
- B** Vor allem nach dem 2. Lebensjahr erweitert sich das Spektrum der Allergie-Auslöser.
- C** Der Atopie-Patch-Test wird standardmäßig zur Allergiediagnostik eingesetzt.
- D** Der Haut-Pricktest kann dagegen nicht im Säuglingsalter durchgeführt werden.
- E** Bereits beim Nachweis einer Sensibilisierung gegen ein Nahrungsmittel muss eine Eliminationsdiät erfolgen.

Frage 6 – Welche Aussage trifft NICHT zu? Relevante Triggerfaktoren der Neurodermitis sind:

- A** Hühnereiallergie
- B** Weizenallergie

- C** Hausstaubmilbenallergie
- D** Waschmittel
- E** Schafswolle

Frage 7 – Welche Aussage trifft NICHT zu?

- A** Eine konsequente Pflege der Haut stellt die Basis jeder Neurodermitistherapie dar und trägt erheblich zum Therapieerfolg bei.
- B** Die Auswahl der „richtigen“ Pflegecreme muss entsprechend des individuellen Hauttyps, dem Entzündungsgrad der Haut sowie den äußeren Bedingungen erfolgen.
- C** Als Basistherapeutika sind häufig bereits 2 Externa mit unterschiedlichem Wassergehalt ausreichend.
- D** Hydratisierende Wirkstoffe wie Glycerin und Harnstoff sollten in jeder Basispflege enthalten sein.
- E** Bei Säuglingen sollte bevorzugt Harnstoff eingesetzt werden.

Frage 8 – Welche Aussage zu topischen Kortikosteroiden trifft zu?

- A** Topische Kortikosteroide sind nur noch Mittel der zweiten Wahl bei der Therapie von deutlich entzündeten Effloreszenzen.
- B** Wenn bei Kindern Kortikosteroide eingesetzt werden, sollten diese mindestens der Wirkstoffklasse 2 angehören.
- C** Der „Therapeutische Index“ (TIX) spielt bei der Auswahl des Kortikosteroids nur eine untergeordnete Rolle.
- D** Die mehrfach tägliche Anwendung von topischen Kortikosteroiden erbrachte in kontrollierten Studien einen deutlichen Zusatznutzen.
- E** Bei schwer betroffenen Patienten kann das Rezidivrisiko durch eine proaktive Therapie mit Kortikosteroiden über mehrere Monate deutlich reduziert werden.

Frage 9 – Welche Aussage zu topischen Calcineurin-Inhibitoren trifft NICHT zu?

- A** Aufgrund der nicht-atrophogenen Wirkung sind Calcineurin-Inhibitoren besonders zur Anwendung im Gesicht geeignet.
- B** Nach dem Auftragen der Creme kann es zu einem Brennen kommen, das in der Regel einige Tage nach Therapiebeginn nachlässt.
- C** Bei der Anwendung von topischen Calcineurin-Inhibitoren ist mit einem deutlich erhöhten Malignomrisiko zu rechnen.
- D** Pimecrolimus 1 % ist mit einem Klasse1-Steroid vergleichbar.
- E** Durch die Kombinationstherapie mit topischen Kortikosteroiden kann die Anwendungsdauer von Steroiden reduziert werden.

Frage 10 – Welche Aussage trifft zu?

- A** Die spezifische Immuntherapie ist ein fester Bestandteil der Neurodermitistherapie.
- B** Bei schweren Exazerbationen ist eine längerfristige systemische Gabe von Steroiden indiziert.
- C** Eine Behandlungsalternative für Kinder bietet die Phototherapie mit UV-Strahlung.
- D** Insbesondere schwer betroffene Patienten sollten an einer Neurodermitis-Schulung teilnehmen, um u.a. die oft komplexe Lokalthherapie zu erlernen.
- E** Selbst eine frühzeitige, konsequente Basistherapie sowie eine antiinflammatorische Behandlung des Ekzems kann eine Allergieentstehung nicht vorbeugen.

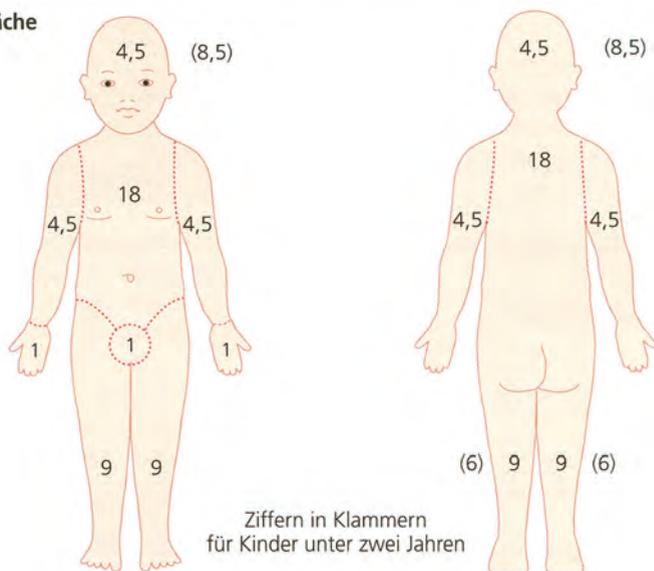
Nur gültig mit Name, Dienstadresse oder Arztstempel

Patient: Name/Vorname	Geburtsdatum:	Besuchsdatum:
.....

Topische antiinflammatorische Therapie (Glucocorticoide, topische Immunmodulatoren, andere):

Wirkstoff (Handelsname, Konzentration)	Menge/Monat (g)	Anzahl der Exazerbationen/ Monat
.....
Pflegeprodukt (Handelsname)	Menge/Monat (g)	
.....	

Betroffene Körperoberfläche (in %)*



A: Ausmaß
Bitte geben Sie die Summe der betroffenen Hautareale an

B: Intensität

Bemessungswerte: Angaben zur Intensität (typische Stellen)

0 = keine 1 = leicht 2 = mäßig 3 = stark

Kriterien	Intensität
• Erythem	<input style="width: 50px; height: 20px;" type="text"/>
• Ödem/Papelbildung	<input style="width: 50px; height: 20px;" type="text"/>
• Nässen/Krustenbildung	<input style="width: 50px; height: 20px;" type="text"/>

Kriterien	Intensität
• Exkoration	<input style="width: 50px; height: 20px;" type="text"/>
• Lichenifikation	<input style="width: 50px; height: 20px;" type="text"/>
• Trockenheit (die Hauttrockenheit wird an nicht betroffenen Stellen bewertet)	<input style="width: 50px; height: 20px;" type="text"/>

C: Subjektive Symptome

Pruritus und Schlaflosigkeit

SCORAD A/5 + 7B/2 + C =

Visuelle Analogskala (Durchschnitt für die letzten drei Tage oder Nächte)

