

Neue Trends in der Behandlung der atopischen Dermatitis

Renaissance der feucht-fetten Verbände

Die atopische Dermatitis ist eine multifaktoriell bedingte Hauterkrankung. Die Ursachen und Trigger reichen von genetischen und immunologischen Faktoren über die Veränderung der Barrierefunktion der Haut bis zu Umweltfaktoren. Neben einer frühzeitigen antientzündlichen und antimikrobiellen Behandlung von Ekzemschüben spielt auch die adäquate tägliche Hautpflege eine wichtige Rolle. Die Forschungsergebnisse der vergangenen Jahre zur Pathogenese der atopischen Dermatitis führen zu einem neuen Verständnis der notwendigen Therapie und haben neue Targets aufgezeigt.

.....
 DAGMAR SIMON

Bei der atopischen Dermatitis (AD) handelt es sich um eine chronische entzündliche Hauterkrankung, die meist bereits im Kindesalter beginnt, aber auch Erwachsene betreffen kann. Sie ist häufig mit anderen atopischen Erkrankungen wie allergischer Rhinitis und Asthma bronchiale assoziiert. Pathogenetisch liegen der AD eine gestörte Hautbarriere und

eine T-Helfer-2-dominierte Immunantwort, die sich wiederum gegenseitig bedingen, zugrunde. Am Beispiel von Filaggrin konnte gezeigt werden, wie sich Mutationen auf die Funktion von Strukturproteinen und damit auf die Hautbarriere auswirken. Ausserdem ist der Anteil gewisser Lipide, wie beispielsweise Ceramide, vermindert.

Rückfettende Basistherapie

Kann die Haut ihre Barrierefunktion nicht wahrnehmen, können Feuchtigkeit, Chemikalien, Mikroben oder Allergene leicht eindringen. Ausserdem erhöht sich der Wasserverlust, und die Haut trocknet weiter aus. Somit bestätigt sich der Grundsatz der dermatologischen Therapie der AD: «Fetten, fetten, fetten ...». Da bei Filaggrinnullmutationen auch ein natürlicher Moisturizer wegfällt, ist der Einsatz von Moisturizern wie Harnstoff gerechtfertigt. Die Anwendung von Lipidgranula, die einen Moisturizer enthalten, führte bei Patienten mit milder bis mässiger AD innerhalb von 4 Wochen zu einer Besserung des Hautbefunds bei deutlicher Zunahme der Hydratation des Stratum corneum (1). Derzeit ist man bestrebt, Präparate herzustellen, die mit Lipiden angereichert sind, die denjenigen der Haut entsprechen. Bei gleichzeitiger Anwendung einer ceramidhaltigen Emulsion zusätzlich zur laufenden topischen antientzündlichen Therapie konnte bei Kindern mit schwerer AD der Symptomscore um fast 50 Prozent gesenkt werden. Der transepidermale Wasserverlust (TEWL) sank dabei von 43 auf 15 g/cm²/h (2). Im Vergleich mit Fluticason konnte mit einer lipidbasierten Creme nach 4 Wochen das gleiche Therapieresultat bei 121 Patienten mit mässiger bis schwerer AD erreicht werden (3). Die fett-feuchten Verbände erleben derzeit eine Renaissance, da sie eine gute Durchfeuchtung und ein gutes Einfetten der Haut bewirken. Sie werden sowohl in der amerikanischen als auch der europäischen Literatur als Behandlungsoption bei AD angegeben. In einem Mausmodell konnte gezeigt werden, dass sich mittels fett-feuchter Verbände mit Vaseline der Symptomscore und der TEWL signifikant senken lassen (4).

Antimikrobielle Behandlung

Es ist bekannt, dass die Haut der Patienten mit AD anfällig für bakterielle und virale Infektionen ist. Staphylococcus aureus kann über verschiedene Mechanismen zu einer Exazerbation und Unterhaltung des Ekzems beitragen. Eine Möglichkeit, dem entgegenzuwirken, ist die Anreicherung antimikrobieller Peptide auf der Haut. Interessanterweise bindet aktives 1,25-Dihydroxyvitamin D an den Promotor von Cathelicidin und steigert die Produktion dieses antimikrobiellen

Merksätze

- ❖ Kann die Haut wie bei der atopischen Dermatitis (AD) ihre Barrierefunktion nicht wahrnehmen, können Feuchtigkeit, Chemikalien, Mikroben oder Allergene leicht eindringen; zudem erhöht sich der Wasserverlust, und die Haut trocknet weiter aus.
 - ❖ Mittels einer rückfettenden Basistherapie mit Lotionen, Cremes oder Salben, die täglich angewendet wird, kann die Barrierefunktion der Haut verbessert und die Entzündung eingedämmt werden.
 - ❖ Neben den bewährten topischen Kortikosteroiden sind die topischen Calcineurininhibitoren zur antientzündlichen Therapie bei kurzfristiger Anwendung und auch in der Langzeittherapie geeignet.
 - ❖ Bisher in dieser Indikation nicht zugelassene Biologics versprechen auch bei AD neue Therapieansätze.
-

Peptids. Tatsächlich konnte die Anreicherung von Cathelicidin in der Haut von Patienten mit AD nach einer dreiwöchigen Therapie mit Cholecalciferol nachgewiesen werden (5). Gemäss In-vitro-Studien ist auch bei der Behandlung mit dem Calcineurininhibitor Pimecrolimus von einer gesteigerten Produktion der antimikrobiellen Peptide Cathelicidin sowie von humanem Beta-Defensin 2 und Beta-Defensin 3 auszugehen (6). Kürzlich wurde über einen positiven Effekt der topischen Calcineurininhibitoren und von Kortikosteroiden auf die Hautbarriere berichtet. Unter der bekannten anti-entzündlichen Therapie nimmt der TEWL ab, was auf eine

Hausstaubmilbenextrakt war dosisabhängig eine deutliche Symptomreduktion der AD zu verzeichnen (11). Eine Studie zur sublingualen Immuntherapie bei Patienten mit AD und Hausstaubmilbenallergie zeigte ebenso eine gute Wirksamkeit (12).

Gezielte antiinflammatorische Behandlung

Bei Patienten mit AD weist selbst die nicht lässionale Haut eine leichte Entzündung auf. Können wir dies und damit auch die Frequenz der Exazerbationen beeinflussen? Nachdem bereits positive Studienergebnisse zur proaktiven Therapie mit topischen Kortikosteroiden vorgelegen haben, zeigen neue Studien nun, dass sich auch mit der zweimal wöchentlichen Applikation des topischen Calcineurininhibitors Tacrolimus

Der Grundsatz der dermatologischen Therapie der atopischen Dermatitis heisst:

«Fetten, fetten, fetten ...»

normalisierte Differenzierung der Keratinozyten und Ausbildung des Stratum corneum zurückzuführen ist (7).

Zur antimikrobiellen Behandlung werden zunehmend silberhaltige Textilien eingesetzt. Mittels Silbertextilien ist es möglich, bei Patienten mit einem akuten Schub der AD den Symptomscore und den Juckreiz in dem Masse zu senken, wie es ein topisches Kortikosteroid mittlerer Wirkungsstärke vermag (8). Unter Anwendung von Textilien aus einer Seegrasszellulose, die mit Silber geladen ist, kommt es bei Patienten mit milder bis mässiger AD zu einer deutlichen Reduktion von Staphylococcus aureus ohne Beeinträchtigung der normalen Hautflora (9). Eine einfache und preisgünstige Variante der antimikrobiellen Therapie stellt die Anwendung von Chlor dar. In einer plazebokontrollierten Studie kam es bei Kindern mit AD und Zeichen einer bakteriellen Infektion unter Anwendung von chlorhaltigen Bädern zu einer deutlichen Symptomreduktion im Beobachtungszeitraum von 1 und 3 Monaten (10).

Spezifische Immuntherapie

Umweltallergene wie Hausstaubmilben können die AD triggern. Bei Patienten mit Hausstaubmilbensensibilisierung und entsprechenden Beschwerden an der Haut kann eine spezifische Immuntherapie von Nutzen sein. Unter einer einjährigen subkutanen spezifischen Immuntherapie mit

die Häufigkeit der Schübe sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen deutlich reduzieren lässt (13, 14).

Durch die gestörte Hautbarriere kommen Zellen der Epidermis, das heisst Keratinozyten und antigenpräsentierende Zellen, direkt mit Umweltstoffen in Kontakt. Diese Situation wird als potenzielle Gefahr registriert und löst entzündliche Reaktionen aus. Bei den Einflussfaktoren kann es sich um mikrobielle Bestandteile, Irritantien und auch Allergene handeln. Wie in einem Teufelskreis wirkt sich die in der Haut ablaufende Entzündung, bei der eine Reihe von Zytokinen, vornehmlich vom T-Helfer-2-Typ, freigesetzt werden, negativ auf die Hautbarriere aus. So konnte gezeigt werden, dass die Expression von Filaggrin sowie von antimikrobiellen Peptiden unter dem Einfluss von T-Helfer-2-Zytokinen reduziert ist. Damit stellt sich die Forderung nach einer konsequenten und effektiven antientzündlichen Therapie der AD. Neben den bewährten topischen Kortikosteroiden sind die topischen Calcineurininhibitoren (Tacrolimus, Pimecrolimus) dazu geeignet. Sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen zeigen sie bei kurzfristiger Anwendung und auch in der Langzeittherapie eine gute Wirkung (15). Wie die bisherige Erfahrung gezeigt hat, gibt es keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Malignomrisiko unter der Anwendung topischer Calcineurininhibitoren (16).

Systemische Therapieoptionen

Unter den Patienten mit AD gibt es eine kleine Gruppe, bei denen eine topische Therapie trotz richtiger Anwendung nicht ausreichend ist. Dann kann eine systemische Therapie notwendig sein. Aus der Gruppe der immunsuppressiven beziehungsweise immunmodulierenden Substanzen kommen Ciclosporin, Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil infrage. Kürzlich erschien eine Beobachtungsstudie zu Alitretinoin. Alitretinoin ist ein Retinoid, welches zur Behandlung von schweren chronischen Handekzemen zugelassen ist. Bei Patienten mit einem atopischen Handekzem besserte sich unter Gabe von Alitretinoin der Hautbefund nicht nur palmar, sondern auch in anderen von der AD betroffenen Arealen (17). Einen neuen Therapieansatz stellen die Biologics dar. Mit speziell entwickelten monoklonalen Antikörpern oder Fusionsproteinen lassen sich gezielt einzelne Zellgruppen, Zytokine, Chemokine oder Mediatoren beeinflussen, die bei der Entzündung in der Haut eine Rolle spielen. Bis anhin gibt



Abbildung: Hautveränderungen bei atopischer Dermatitis

es noch kein Medikament aus der Gruppe der Biologicals, welches für die Therapie der AD zugelassen ist. Unter der Therapie mit Alefacept, einem Fusionsprotein, welches für die Psoriasis zugelassen wurde, war bei Patienten mit AD ein deutlicher Symptomrückgang während der Therapie und auch während der 10-wöchigen Nachbeobachtungszeit zu beobachten (18). Eine zweite Studie zur Anwendung von Alefacept bei AD zeigte ebenfalls positive Ergebnisse (19). Interessant ist die Beobachtung, dass sich mit einer drastischen Reduktion der B-Zellen unter Behandlung mit Rituximab (Anti-CD20-Antikörper) eine Besserung der AD erzielen lässt (20). Die Wirkung trat relativ rasch ein und hielt über 6 Monate an. Der Effekt ist nicht über eine Reduktion von IgE zu erklären, sondern eher über eine Inhibition der B-Zellen als antigenpräsentierende Zellen und Zytokinproduzenten. Unter Behandlung mit dem Anti-IgE-Antikörper (Omalizumab) war bei Patienten, die wegen eines Asthma bronchiale behandelt wurden, auch eine Besserung der begleitenden AD zu verzeichnen (21).

Fazit

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die neuen Erkenntnisse der Forschung zu einem neuen Verständnis der Therapie geführt haben. Alte Behandlungsmethoden werden unter neuen Gesichtspunkten gesehen. So findet die Anwendung einer rückfettenden Basistherapie nun eine molekulare Basis. Die Aufdeckung von Zytokinen und deren Rezeptoren, die in der Pathogenese eine Rolle spielen, bieten potenzielle Targets für eine gezielte Therapie. ❖

Korrespondenzadresse:
PD Dr. med. Dagmar Simon
Universitätsklinik für Dermatologie
Inselspital
3010 Bern
E-Mail: dagmar.simon@insel.ch

Interessenkonflikte: keine

Literatur:

1. Na J.I. et al.: J Dermatol Treat 2010; 21: 23–27.
2. Chamlin S.L. et al.: J Am Acad Dermatol 2002; 47: 198–208.
3. Sugarman J.L., Parish L.C.: J Drugs Dermatol 2009; 8: 1106–1111.
4. Oranje A.P. et al.: Brit J Dermatol 2009; 160: 54–61.
5. Hata T.R. et al.: J Allergy Clin Immunol 2008; 122: 829–831.
6. Büchau A.S. et al.: J Invest Dermatol 2008; 128: 2646–2654.
7. Jensen J.M. et al.: J Allergy Clin Immunol 2009; 123: 1124–1133.
8. Jünger et al.: Curr Med Res Opin 2006; 22: 739–750.
9. Fluhr J.W. et al.: Exp Dermatol 2010; 19: 9–15.
10. Huang J.T. et al.: Pediatrics 2009; 123: 808–814.
11. Werfel T. et al.: Allergy 2006; 61: 202–205.
12. Cadario G. et al.: Curr Med Res Opin 2007; 23: 2503–2506.
13. Wollenberg A. et al.: Allergy 2008; 63: 742–750.
14. Thaçi D. et al.: J Eur Acad Dermatol 2010; 24: 1040–1046.
15. McCollum A.D. et al.: Pediatr Dermatol 2010. Epub.
16. Thaçi D., Salgo R.: Clin Dermatol 2010; 28: 52–56.
17. Grahovac M. et al.: Br J Dermatol 2010; 162: 217–218.
18. Simon D. et al.: J Allergy Clin Immunol 2008; 122: 423–424.
19. Moul D.K. et al.: J Am Acad Dermatol 2008; 58: 984–989.
20. Simon D. et al.: J Allergy Clin Immunol 2008; 121: 121–128.
21. Sheinkopf L.E. et al.: Allergy Asthma Proc 2008; 29: 530–537.

Neurodermitis – Ein Leitfaden für Ärzte

Von der atopischen Dermatitis sind bemerkenswert viele Menschen betroffen. Schätzungen gehen von etwa 5 Prozent der Erwachsenen und zirka 12 Prozent der Adoleszenten in der Schweiz aus. Eine kausale Behandlung mit kurativem Ansatz gibt es nicht, entsprechend gross ist das Therapieangebot an atopischen Medikamenten, rückfettenden Hautcremen und so weiter. Angesichts der chronischen Natur des Leidens besteht ein grosses Interesse an zuverlässigen Informationen, dies sowohl bei den Betroffenen und ihren Angehörigen also auch bei Ärztinnen und Ärzten.

Zwar gibt es zum Thema Neurodermitis schon viele Texte mit einer Unmenge von Ratschlägen, die von der Schulmedizin bis zur Alternativ- und Komplementärmedizin reichen. Gerade wegen dieser Informationsflut ist eine Einordnung jedoch schwierig, und noch schwieriger kann es sein, daraus vernünftige Schlussfolgerungen für das eigene Krankheitsverständnis und für Verhalten und Therapie zu ziehen.

Die Autorin des nebenstehenden Beitrags, Frau Prof. Dagmar Simon von der Universitätsklinik für Dermatologie am Inselspital Bern als Herausgeberin, zusammen mit den Koautoren Benno Durrer von der Universitätsklinik für Allgemeine Innere

Medizin des Inselspitals und Privatdozent Jann Lubbe von der Clinique Genolier möchte mit ihrem neu erschienenen Leitfaden diesem Bedarf an Wissensvermittlung entgegenkommen. Aus mehrjähriger Erfahrung mit Patientenschulungen ist ein konzises, hilfreiches Buch entstanden. Auf knapp 90 Seiten vermitteln die Autoren die wichtigen Gesichtspunkte zum klinischen Bild, zu Krankheitsverlauf, Diagnoseverfahren und vor allem zur Therapie der Krankheit bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen, ergänzt durch zahlreiche Abbildungen. Sie geben dabei bei der atopischen Dermatitis so wichtigen psychosozialen Komponenten der Krankheitsbewältigung und -anpassung relativ viel Raum. Das Buch richtet sich sowohl an Fachpersonen wie an Laien.



H.B.

Neurodermitis – Ein Leitfaden für Ärzte und Patienten. Dagmar Simon (Hrsg.), Universitätsklinik für Dermatologie, Inselspital, Universitätsspital Bern. UNI-MED Science, 1. Auflage 2010, 96 Seiten, 83 Abb., Hardcover, ISBN 978-3-8374-1207-9. € 39.80, CHF 51.20.