

Neues Therapiekonzept bei atopischer Dermatitis

Die unbemerkt schwelende Entzündung langfristig auslöschen

Auch nach erfolgreicher Behandlung eines akuten Schubes von atopischer Dermatitis ist die Hautbarrierestörung nicht behoben, und die Entzündung schwellt subklinisch weiter. Wenn die herkömmliche dreistufige Behandlung durch eine antiinflammatorische Schubprophylaxe als vierte Stufe ergänzt wird, kann der Langzeitverlauf dieser quälenden Hautkrankheit bei Kindern und Erwachsenen erheblich verbessert werden. Darüber sprachen Experten an einem Satellitensymposium der Firma Astellas.

Die atopische Dermatitis (AD) kann umso besser unter Kontrolle gebracht werden, je früher die Behandlung ins pathogenetische Geschehen eingreift. Es gilt deshalb auch bereits die subklinische Entzündung und die subklinischen Hautbarrierestörungen therapeutisch zu beeinflussen, sagte Prof. Dr. Michael Cork, Academic Unit of Dermatology Research, University of Sheffield, UK. Gene und Umweltfaktoren treiben gemeinsam die Krankheitsprogression voran. Ausgehend von einer genetischen Anfälligkeit (z.B. Filaggrin-Mutation) entstehen subklinische Defekte der Hautbarriere, dann subklinische Entzündung, später leichte intrinsische AD ohne IgE-Erhöhung und schliesslich nach Allergenpenetration durch die gestörte Hautbarriere schwere extrinsische AD mit Entzündungsreaktion vom Th2-Typ und IgE-Erhöhung (1).

Störungen der Hautbarriere bei AD

Ein tiefer Haut-pH von etwa 5,5 bildet die zentrale Voraussetzung für eine normal funktionierende Hautbarriere, die das Eindringen von Allergenen und den transepidermalen Wasserverlust verhindert. Die Zellen des Stratum corneum sind normalerweise durch eine wasserundurchlässige Hülle verstärkt, die Proteine wie Filaggrin enthält (1). Die Abbauprodukte von Filaggrin, die sich in den Keratinozyten ansammeln, sind als NMF (natural moisturizing factor) bekannt. Es handelt sich um ein Gemisch von Säuren, die den pH tief halten und dafür sorgen, dass die Keratinozyten genügend Wasser enthalten. Ein tiefer pH ist wichtig, damit die Aktivität der Proteasen im Stratum corneum gehemmt bleibt. Die für die normale Hautabschilferung benötigten Proteasen lösen die Verbindungen zwischen reifen, verhornten Keratinozyten – die Corneodesmosomen – auf und geben die Zellen zur Abschilferung frei (1).

Im Vergleich zur gesunden Haut ist die Epidermis von AD-Patienten dünner und weniger hydriert, und sie verliert

mehr Wasser. Weil die Expression des Proteins Filaggrin aufgrund von Genmutationen reduziert ist, mangelt es an Säuren des NMF, der pH steigt an, die Haut wird trocken und schuppig. Die pH-Erhöhung auf 7 oder mehr steigert die Protease-Aktivität stark, sodass die Corneodesmosomen zu schnell aufgelöst und die Zellen zu rasch abgestossen werden. Erhöhter pH hemmt zudem die Synthese der Lipidlamellen, sodass die Zwischenräume zwischen den Keratinozyten nur ungenügend abgedichtet werden können. Verwendung von Seifen und Detergenzien erhöht den pH noch zusätzlich und verstärkt die Hautbarrierestörung, welche die Penetration von Allergenen und Irritantien begünstigt (Abbildung 1).

Auswirkung von AD-Medikamenten auf die Hautbarriere

Bei langfristiger Verwendung steigern topische Kortikosteroide die Expression und Aktivität abbauender Proteasen und beeinträchtigen dadurch die Hautbarriere zusätzlich (1). Deshalb sollten potente topische Steroide nur zur kurzfristigen Behandlung akuter AD-Exazerbationen und nicht zur langfristigen Schubprophylaxe verwendet werden, sagte der Referent. Er berichtete, dass Tacrolimus-Salbe (Protopic®) aufgrund eigener Untersuchungen bei der akuten Schubtherapie (zweimal täglich aufgetragen) die Funktion der Hautbarriere – gemessen am transepidermalen Wasserverlust – verbessert. Er betonte, dass die Calcineurinhemmer-Salbe die Protease-Aktivität nicht erhöht, sondern sie sogar zu reduzieren vermag.

Eignet sich Tacrolimus auch gut zur Schubprophylaxe?

Untersuchungen zeigten, dass Tacrolimus auch im Rahmen der proaktiven Erhaltungstherapie (in der Schweiz ist Protopic® für die proaktive Erhaltungstherapie nicht zu-

gelassen)* bei Verwendung lediglich zweimal pro Woche die Protease-Aktivität reduziert und die gestörte Funktion der Hautbarriere bessert, so Prof. Cork. Er betonte, dass also Tacrolimus als prophylaktische Behandlung nicht nur die subklinische Entzündung supprimiert, sondern auch bei der Reparatur der defekten Hautbarriere hilft. Anschaulich wird die Prävention von akuten Exazerbationen in den Illustrationen zu «Skin Wars» erklärt, die der Referent für den Unterricht von Kindern in Anlehnung an «Star Wars» konzipiert hat (Abbildung 2).

Schubprävention als vierte Stufe der AD-Therapie

Die traditionelle dreistufige AD-Behandlung umfasst erstens eine komplette Emollientientherapie (z.B. mit Crèmes und Badeölen), zweitens die Vermeidung von Triggerfaktoren und Allergenen und drittens die Therapie akuter Exazerbationen unter Verwendung von topischen Kortikosteroiden oder Calcineurinhemmern. Zwar sind akute AD-Schübe gut behandelbar, aber im Langzeitverlauf bleibt die Kontrolle dieser chronisch-rezidivierenden, entzündlichen Hautkrankheit mit dem dreistufigen Therapiekonzept ungenügend. Die Therapie sollte darauf ausgerichtet werden, als Ziel die Langzeitstabilisierung mit Schubprävention unter Vermeidung von Nebenwirkungen zu erreichen, sagte Prof. Linda De Raeve, Free University of Brussels, Belgien.

Weil die nach der intensiven entzündungshemmenden Akutbehandlung gesund erscheinende Haut keineswegs völlig geheilt ist, sondern bei weiterhin gestörter Barrierefunktion auch subklinische Entzündungsinfiltrate enthält, wird eine niedrig dosierte, topische, antiinflammatorische Erhaltungstherapie empfohlen, um Exazerbationen zu verhindern (2). Als proaktive Erhaltungstherapie eignet sich Tacrolimus-Salbe, im Intervall zwischen akuten Exazerbationen zweimal wöchentlich auf alle Hautareale aufgetragen, die zuvor im akuten Schub betroffen und intensiv behandelt worden waren (2). In klinischen Studien wurde gezeigt, dass damit das Rezidivrisiko verringert und im Fall von Exazerbationen die Dauer der Akuttherapie verkürzt werden kann, berichtete die Referentin.

In den beiden randomisierten CONTROL-Doppelblindstudien (CONTROL = Clinical Study on Tacrolimus Ointment Over the Long Term) wurde nach der akuten Schubtherapie bei Kindern beziehungsweise bei Erwachsenen eine proaktive Erhaltungstherapie mit Tacrolimus-Salbe (2 x pro Woche) während zwölf Monaten mit der herkömmlichen Standardbehandlung (Salbengrundlage ohne Wirkstoff) verglichen. An der pädiatrischen Studie beteiligten sich 250 Kinder im Alter von 2 bis 15 Jahren, die von leichter bis schwerer AD betroffen waren (3). Bei guter Verträglichkeit reduzierte die proaktive Therapie mit Tacrolimus-Salbe 0,03% die Zahl der Schübe signifikant. Zudem verlängerte sie die mediane Zeit bis zum ersten Schubrezidiv signifikant von 38 Tagen (Plazebo) auf 270 Tage (3).

Die Referentin betonte, wie wichtig es ist, die Adhärenz bezüglich der topischen Behandlung zu stärken. Dazu braucht es vermehrt Arzt-Patienten-Kontakte, klare Instruktionen und sorgfältige Aufklärung über den Krankheitsverlauf und über die Behandlungsstrategie. Gut geeignet sind spezielle Ekzem-Schulungsprogramme, in denen betroffene Kinder und ihre Eltern mehr über die chronische Hautkrankheit erfahren. Hier können sie auch die Hautpflege praktisch trainieren und sich mit nützlichen Tipps vertraut machen, die dabei helfen, den Juckreiz-Kratz-Teufelskreis zu durchbrechen.

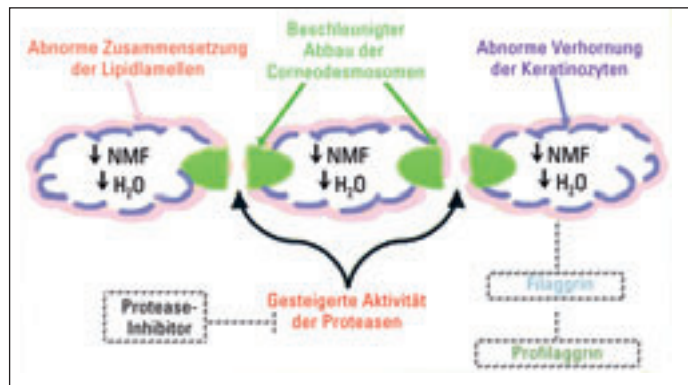


Abbildung 1: Störungen der Hautbarriere bei atopischer Dermatitis. Quelle: Danby S and Cork M (1)

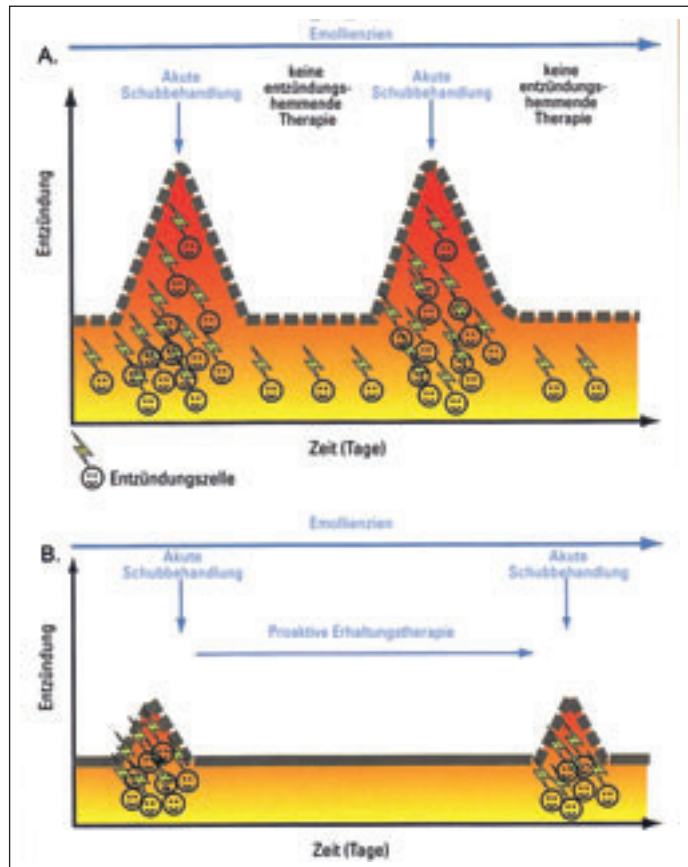


Abbildung 2: Zur Information Betroffener geeignete anschauliche Darstellung der prophylaktischen Wirksamkeit der proaktiven Erhaltungstherapie. Bei Suppression der subklinischen Entzündung kommen rezidivierende, akute, entzündliche AD-Exazerbationen seltener vor.

NACHGEFRAGT

«Die topischen Calcineurininhibitoren wie Protopic sind in der Therapie der atopischen Dermatitis fest etabliert.»

Interview mit Prof. Dr. Dagmar Simon, Universitätsklinik für Dermatologie, Inselspital Bern

Wie ist die subklinische Entzündung, die als wichtiger pathogenetischer Faktor für den chronisch-rezidivierenden Verlauf der Atopischen Dermatitis (AD) gilt, in der Praxis nachweisbar? Gibt es einfache Marker?

Prof. Dr. Dagmar Simon: In erscheinungsfreien Intervallen kann die Haut klinisch normal aussehen und der Patient verspürt keine Symptome, insbesondere keinen Juckreiz. Trotzdem müssen zwei pathogenetisch wichtige Komponenten in Betracht gezogen werden, die eine Exazerbation bedingen beziehungsweise begünstigen können: 1. die gestörte Hautbarrierefunktion und 2. die subklinische Entzündung. Letztere lässt sich nur mikroskopisch nachweisen. In der Haut findet man Entzündungszellen, die unter normalen Verhältnissen nicht oder in viel geringerer Zahl anzutreffen sind. Einen Hinweis auf die gestörte Hautbarriere gibt die trockene, raue teils leicht schuppige Haut.

Warum umfasst die im Ausland für Protopic® registrierte Indikation der proaktiven Erhaltungstherapie nur mittelschwere bis schwere Fälle? Ist bei leichter AD keine proaktive Therapie nötig?

Simon: Protopic ist für die Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis als Zweitlinien-Therapie zugelassen, falls die herkömmliche Behandlung nicht genügend wirksam ist oder Nebenwirkungen auftreten. Deshalb macht gerade bei den im Schub mit Protopic behandelten Patienten eine Fortsetzung der Behandlung, also eine proaktive Therapie, Sinn. In dieser Indikation ist Protopic allerdings in der Schweiz nicht zugelassen. Prinzipiell wäre eine proaktive Therapie auch bei leichten Fällen angezeigt. Oftmals reicht hier eine rückfettende Therapie (mit Pflegelotionen/-cremes) bereits aus. Studien zur proaktiven Therapie gibt es mit topischen Calcineurininhibitoren sowie mit topischen Kortikosteroiden.

Welche Kriterien sprechen dafür, dass die proaktive Erhaltungstherapie nach zwölf Monaten nicht mehr fortgesetzt werden muss?

Simon: Die Studien zur proaktiven Therapie mit Protopic wurden über ein Jahr durchgeführt. Wenn ein Patient über mehrere Monate bis ein Jahr keine Exazerbationen der atopischen Dermatitis aufwies, wird er sicher von allein die Therapie mit Wirkstoffen absetzen. Wenn die Schubfrequenz sehr gering ist, ist dieses Vorgehen sicher zu akzeptieren. Bei Patienten mit wiederholten Schüben, auch wenn sie in relativ langen Abständen unter proaktiver Therapie auftreten, erscheint eine Fortsetzung der proaktiven Therapie auch über insgesamt längere Zeiträume angezeigt.

Auch wenn der Patient mit atopischer Dermatitis über Monate bis zu einem Jahr beschwerdefrei ist, sollte er die rückfettende Basistherapie weiter anwenden, denn die trockene Haut wird er lebenslang nicht los.



Dagmar Simon

Können Sie Ihre Erfahrungen mit Protopic (Wirksamkeit, Nebenwirkungen, Akzeptanz) kurz zusammenfassen?

Simon: Die topischen Calcineurininhibitoren wie Protopic sind in der Therapie der atopischen Dermatitis fest etabliert. Sie stellen eine wertvolle Ergänzung zu den bisherigen Behandlungsmöglichkeiten, insbesondere den topischen Kortikosteroiden (KS), dar. Die Wirksamkeit ist mit mittelpotenten topischen KS zu vergleichen. Sie können bei Exazerbationen der AD im Anschluss an eine initiale Therapie mit topischen KS gegeben werden oder bei Kontraindikationen für topische KS auch von Beginn an. Protopic kann bei Kindern ab 2 Jahren und Erwachsenen angewendet werden. Es wird in der Regel sehr gut vertragen. In den ersten Tagen der Therapie kann es zu Rötungen und Brennen der behandelten Hautareale kommen. Sehr selten wird ein Flush bei Genuss von Alkohol berichtet. Wir haben kein vermehrtes Auftreten von bakteriellen oder viralen Infekten der Haut unter Protopic-Therapie beobachtet. Die ursprünglich befürchteten Auswirkungen auf die Lymphom- und Hautkrebsentstehung haben sich nicht bestätigt. Die Akzeptanz ist überwiegend sehr gut. Protopic kann auch im Gesicht verwendet werden. Die Grundlage ist gleichzeitig gut fettend.

Wie sind Ihre Erfahrungen mit Protopic® bei der Therapie schwierig behandelbarer Hautareale wie Augenlider, behaarte Kopfhaut, Handflächen, Fusssohlen?

Simon: Protopic kann im Gesicht angewendet werden und ist hier eine gute Ergänzung oder Alternative zu den topischen KS. Die Produktinformation warnt vor Augenkontakt, falls etwas Protopic-Salbe in das Auge gelangt, wird der Patient ein Brennen verspüren, eine Gefahr für das Auge besteht jedoch nicht. Protopic ist sehr gut geeignet für die Therapie der Hände und Füße. Für die Anwendung der behaarten Kopfhaut ist Protopic-Salbe zu fettig und wird von den Patienten nicht akzeptiert.

Wie kann die Adhärenz bei der topischen Therapie der AD in der Praxis optimiert werden?

Simon: Voraussetzung für eine richtig anzuwendende Therapie ist ein gutes Arzt-Patienten-Verhältnis. Der Patient muss über seine Erkrankung aufgeklärt sein. Er sollte verstehen, warum und wie er seine AD behandeln kann. In Ergänzung zu unserer Spezialsprechstunde führen wir Neurodermitis-Schulungen durch, in welchen die Patienten ausführlich und interdisziplinär informiert werden.

Das Interview führte Alfred Lienhard.

Erfolgreiche Schubprophylaxe bei mittelschwerer bis schwerer AD

Für alle Patienten mit AD werden proaktive Erhaltungstherapien die zukünftige Therapiestrategie darstellen, sagte Prof. Dr. Sakari Reitamo, Helsinki University Central Hospital, Finnland. In einer nachträglichen Analyse der beiden CONTROL-Studien wertete er speziell die Daten von Erwachsenen beziehungsweise Kindern mit mittelschwerem bis schwerem atopischem Ekzem aus (4). Bei fast der Hälfte der Patienten kam es während der zwölfmonatigen Studiendauer zu überhaupt keinem Schub, verglichen mit weniger als 15 Prozent in der Placebogruppe (Abbildung 3). Bei guter Verträglichkeit konnte das Schubintervall durch die Erhaltungstherapie signifikant verlängert werden (Abbildung 4).

Alfred Lienhard

Referenzen:

1. Danby S and Cork M. A new understanding of atopic dermatitis: the role of epidermal barrier dysfunction and subclinical inflammation. *DERMA (Journal of Clinical Dermatology)* 2010; 1: (2).
2. Darsow U et al. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *JEADV* 2010; 24: 317–328.
3. Thaçi D et al. Proactive disease management with 0,03% tacrolimus ointment for children with atopic dermatitis: results of a randomized, multicentre, comparative study. *British Journal of Dermatology* 2008; 159: 1348–1356.
4. Reitamo S and Allsopp R. Treatment with twice-weekly tacrolimus ointment in patients with moderate to severe atopic dermatitis : results from two randomized, multicentre, comparative studies. *Journal of Dermatological Treatment* 2010; 21: 34–44.

Dieser Bericht entstand mit finanzieller Unterstützung der Firma Astellas.

Satellitensymposium der Firma Astellas: «Preventing and Rebuilding: An Enduring Approach to Atopic Dermatitis», 22. Oktober 2011.



Abbildung 3: Proaktive Erhaltungstherapie bei Erwachsenen (A) bzw. Kindern (B) mit mittelschwerer bis schwerer AD. Quelle: Reitamo S and Allsopp R (4).

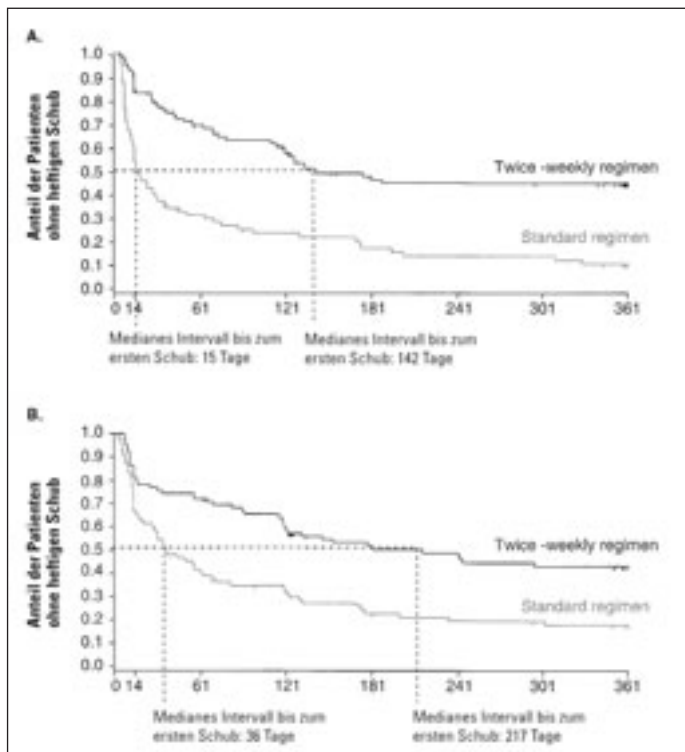


Abbildung 4: Proaktive Erhaltungstherapie verlängert das Schubintervall bei Erwachsenen (A) und Kindern (B) mit mittelschwerer bis schwerer AD. Quelle: Reitamo S and Allsopp R (4).

*Protopic® ist indiziert zur Behandlung akuter Exazerbationen von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis als «Second-Line»-Therapie, falls die herkömmliche Behandlung nicht genügend wirksam ist oder Nebenwirkungen auftreten.