



Update-Kurs Allergologie: Neurodermitis

**Nach einem Vortrag von Prof. Dr. med. Peter Schmid-Grendelmeier an den
Zürcher Dermatologischen Fortbildungstagen vom 15. bis 18. Juni 2011**

Anlässlich der Zürcher Dermatologischen Fortbildungstage, die vom 15. bis 18. Juni 2011 stattfanden, sprach der Leiter der Allergiestation der Dermatologischen Klinik des Universitätsspitals Zürich, Prof. Dr. med. Peter Schmid-Grendelmeier, im Themenblock Allergie unter anderem über einige wichtige Aspekte der Neurodermitis unter Berücksichtigung der neuesten Studien.

Pathophysiologie des atopischen Ekzems

Die Ursachen dieser sehr häufigen Hauterkrankung des Kindesalters sind vielfältig. Eine wesentliche Ursache ist die genetische Veranlagung. Man geht davon aus, dass verschiedene Gene auf mehreren Chromosomen für die genetische Veranlagung der atopischen Dermatitis verantwortlich sind. Daneben spielen auch immunologische Aspekte, die vor allem in den letzten zehn Jahren im Vordergrund standen, eine wichtige Rolle. Es laufen multiple Kettenreaktionen ab, bei welchen aktivierte T-Zellen, IgE-Antikörper tragende dendritische Zellen und andere Entzündungszellen sowie phasenabhängige polarisierte Zytokinmuster von Bedeutung sind. Zu den weiteren pathogenetischen Faktoren gehören Hautstrukturveränderungen, Neuropeptide, aber auch psychologische und Umweltfaktoren.

In den letzten Jahren wurden vor allem Protein- und Lipidstrukturveränderungen untersucht, welche für die Schädigung der epidermalen Hautbarrierefunktion verantwortlich sind. Bei der atopischen Dermatitis sind verschiedene genetische Barrieredefekte vorhanden. Aber von Bedeutung ist vor allem der Verlust von Filaggrinpeptiden. Heute geht man davon aus, dass etwa 30 Prozent der Patienten kaukasischer Abstammung mit atopischer Dermatitis einen Defekt für Filaggrin respektive des dafür kodierenden Gens, FLG, aufweisen. Früher wurde dieser Defekt als häufiger vorkommend eingeschätzt. Filaggrinpeptide sind für den Zusammenhalt der Keratinozyten der Epidermis wichtig. Der Verlust von Filaggrinpeptiden in der epidermalen Barriere bewirkt, dass Mikroben und Allergene vermehrt eindringen und als Antigene auf das Immunsystem einwirken können. Eine Studie untersuchte die Zusammenhänge zwischen Filaggrinmutation, atopischem Ekzem, Pollinose und Asthma bei Kindern und konnte zeigen, dass durch die Filaggrinmutation eine Prädisposition für atopisches Ekzem entsteht und diese einen Risikofaktor für die allergische Rhinitis bedeutet. Zusätzlich neigen Neurodermitispatienten mit Filaggrindefekt vermehrt zu Asthma.

Bedeutung von Allergenen

Im Kleinkindesalter sind als Triggerfaktoren für die atopische Dermatitis vor allem Nahrungsmittelallergene sowie virale und bakterielle, zum Beispiel durch Staphylokokken verursachte Infekte von Bedeutung. Im Kindesalter kommen Kontaktekzeme und Inhalationsallergene (Pollinose, Asthma usw.)

Tabelle 1:

Die häufigsten unspezifischen Provokationsfaktoren der Neurodermitis sind sehr individuell:

- Irritation der Haut u.a. durch bestimmte Textilien (z.B. Wolle), Schwitzen, falsche Hautreinigung, bestimmte berufliche Tätigkeiten (feuchtes Milieu, stark verschmutzende Tätigkeiten) und Tabakrauch
- mechanische Reizung der Haut (Abreiben mit rauem Frotteetuch, Kratzen)
- klimatische Faktoren wie extreme Kälte und/oder Trockenheit, Schwüle
- rasche Temperaturänderungen (warme Bettdecke, Wechsel von draussen nach drinnen, Duschen/Baden mit kaltem/heissem Wasser)
- psychischer Stress bzw. emotionale Faktoren
- hormonelle Faktoren (Schwangerschaft, Menstruation)

dazu. Ein weiterer Auslösefaktor in der Pubertät ist der Hefepilz *Malassezia*. Es lohnt sich durchaus, Neurodermitispatienten allergologisch abzuklären. Längst nicht bei allen findet sich eine Ursache, aber Kosensibilisierungen weisen auf einen möglichen Auslöser beziehungsweise Risikofaktor hin.

Bei einem Drittel der betroffenen Kinder finden sich Sensibilisierungen auf die häufigsten Allergene wie Kuhmilch, Hühnereiweiss, Soja, Weizen, Erdnuss und Fisch, wobei diese nicht unbedingt für eine Hautmanifestation verantwortlich sein müssen. Ein erhöhter Gesamt-IgE-Wert hat nur eine beschränkte Aussagekraft. Die klinische Relevanz der Sensibilisierungen muss im Einzelfall mittels Provokationstestungen und/oder einer 4- bis 6-wöchigen Eliminationsdiät ermittelt werden.

Bei Erwachsenen scheint sich vor allem eine Sensibilisierung auf Hausstaubmilben ungünstig auf die atopische Dermatitis auszuwirken. Zur Reduktion der Milben sind Sanierungsmassnahmen, die Verwendung von Encasings und der Einsatz von Luftreinigungssystemen mit HEPA-Filtern sinnvoll. Als nicht sinnvoll einzuordnen ist der Einsatz topischer Akarizide wie zum Beispiel Permethrin. Durch eine allergenspezifische Immuntherapie mit Hausstaubmilbenextrakt in der üblichen Dosierung kann ein positiver Effekt auf die Erkrankung erzielt werden. Liegt keine inhalative Sensibilisierung vor, kann im Zweifelsfall ein Atopie-Patch-Test mit Hausstaubmilben noch zusätzliche Hinweise liefern.

Von der Haltung behaarter oder gefiederter Haustiere wird eher abgeraten. Davon ausgenommen

sind Hunde. Während bei Katzenhaltung ein erhöhtes Sensibilisierungsrisiko besteht, zeigen neueste Studien, dass das Halten eines Hundes bei bereits vorliegender Neurodermitis helfen kann. Ob es sich dabei um einen immunologischen Effekt wie die Stimulation des Immunsystems durch Hundekot oder aber um einen psychologischen Effekt handelt, ist noch unklar. Ebenso weisen erste Studien darauf hin, dass bei Kindern von Müttern, die in der Schwangerschaft auf einem Bauernhof arbeiten oder einen Hund halten, weniger Neurodermitis auftritt. Sicher spielt auch die genetische Prädisposition eine wichtige Rolle, sodass es schwierig ist, generelle Schlüsse zu ziehen.

Mikrobielle Kolonisation der Haut

Die Haut eines Neurodermitikers ist sehr häufig mit Staphylokokken besiedelt. Je aktiver die Entzündung ist und je mehr proinflammatorische Zytokine IL-4 und IL-5 aktiviert werden, desto geringer ist die Expression von antimikrobiellen Proteinen wie Kathelizidin und Beta-Defensin-2. Aufgrund der gestörten Hautbarriere und der Reduktion dieser antimikrobiell wirkenden Peptide wird die Bakterienkolonisation begünstigt. Die Staphylokokken beeinflussen das Immunsystem auf verschiedenste Art und Weise. Die Krankheitsaktivität korreliert mit den gebildeten spezifischen IgE-Antikörpern gegen *Staphylococcus-aureus*-Superantigene. Diese induzieren die Einwanderung von T-Zellen mittels Hochregulierung der kutanen lymphozytenassoziierten Antigene. Zudem können *S. aureus*-Bakterien die Hautbarrierefunktion noch zusätzlich vermindern und Interleukin 31, das mit Juckreiz verbunden ist, hochregulieren.

Als Konsequenz sollte eine wirksame antientzündliche Therapie mit Steroiden und Calcineurininhibitoren eingeleitet werden. Zusätzlich sollte die Staphylokokkenbelastung auf der Haut mit topischen Desinfizienzien oder Fusidinsäure (evtl. in Kombination mit Kortikosteroiden) reduziert werden, bei Kindern mit starker Ausprägung auch mit systemischer Antibiose.

Auf der Neurodermitikerhaut wird auch der Befall mit Herpesviren begünstigt. Insbesondere das Eczema herpeticatum bedeutet für die Betroffenen eine ernste Komplikation. Daher ist in solchen Fällen baldmöglichst eine systemische antivirale Behandlung, allenfalls mit Hospitalisation, einzuleiten.

Pilze

Der Hefepilz *Malassezia* wird bei fast allen Patienten mit atopischer Dermatitis gefunden, und ebenso

Tabelle 2:

Stufenschema zur Therapie der atopischen Dermatitis

Stufe 1	Trockene Haut, etwas Pruritus Basistherapie mit Emollienzien Vermeiden/Reduzieren bekannter Provokationsfaktoren Tragen spezieller Unterwäsche (antibakteriell, nicht kratzend)
Stufe 2	Vereinzelte, gelegentliche Ekzemherde, einige Tage anhaltend Zusätzlich zu Stufe 1: mildes mittelpotentes topisches Steroid; Anwendung 1 x/Tag an 2 bis 3 Tagen/Woche je nach Lokalisation und Morphe Creme oder Salbe bei Steroidnebenwirkungen Pimecrolimus oder Tacrolimus proaktive Anwendung von Tacrolimus oder topischen Steroiden orale Antihistaminika allenfalls probatorisch Nachtkerzenölprodukte
Stufe 3	Ausgedehnte, anhaltende Ekzemherde, kaum freie Intervalle Zusätzlich zu Stufe 2: bei renitenten Herden Okklusivanwendung von topischen Steroiden Tuchtherapie mit topischen Steroiden proaktive Anwendung von Tacrolimus oder topischen Steroiden Phototherapie Anwendungen von Desinfizienzien (inkl. Bäder, Nasensalbe), allenfalls syst. Antibiotika allenfalls probatorische antimykotische Behandlung bei Nachweis Malassezia-spezifischer IgE allergenspezifische Immuntherapie mit Milbenextrakten
Stufe 4	Exazerbierte, generalisierte, nahezu permanente Ekzeme, Erythrodermie systemischer Steroidstoss über einige wenige Tage Cyclosporin A (0,5 bis max. 2 mg/Tag/kg KG) über einige Monate allenfalls andere Immunsuppressiva (Azathioprin, Methotrexat, Mycophenolat) Biologics (Omalizumab, Rituximab)

wird eine IgE-vermittelte Sensibilisierung gegen diese beobachtet. Eine der Hauptursachen ist die geschädigte Hautbarriere, durch welche allergieauslösende Stoffe leicht penetrieren können. Bei langjähriger, schwerer Erkrankung kann es durch eine Kreuzreaktion von Pilzallergenen mit humanen Proteinen zu Autoreaktivitätsphänomenen kommen. Eine antimykotische Behandlung (z.B. mit Itraconazol) kann sich im Einzelfall positiv auswirken.

Therapie gemäss Stufenplan

Die Behandlung erfordert eine Vielzahl individuell auf den Patienten abgestimmter Massnahmen, die sich nach der Ausdehnung und Intensität der Erkrankung richten. Dabei hat sich je nach Hautzustand ein vierstufiges Therapiemanagement (*Tabelle 2*) bewährt.

Zur Basistherapie gehört die Reduktion von Provokationsfaktoren wie die Vermeidung von Allergenen und Hautirritationen. Diese sind in *Tabelle 1* zusammengestellt. Hilfreich ist das Tragen spezieller Unterwäsche, zum Beispiel solche aus Seide. Ebenso stellt die konsequente Rückfettung und Hydratation

der sehr trockenen Haut die Basis jeder Neurodermitistherapie dar. Ziel ist es, mithilfe geeigneter Emollienzien die geschädigte Hautbarriere zu verbessern. Mithilfe von Wirkstoffen wie Polidocanol oder mit den Gerbstoffen des Schwarztees wird zusätzlich eine antipruriginöse Wirkung erzielt. Auch die Körperhygiene sollte an den besonderen Hautzustand sinnvoll angepasst werden. Das heisst, es soll nicht zu heiss und zu lang gebadet und beim Duschen nur ein sanfter Strahl verwendet werden. Danach darf die Haut beim Abtrocknen nur abgetupft und nicht gerieben werden. Auch sollte berücksichtigt werden, dass Baden im chlorhaltigen Wasser im Hallenbad die Haut reizt. Nach der Reinigung ist die Haut mit einer rückfettenden Körperlotion ausgiebig einzucremen.

Um den akuten Schub zu kontrollieren, stehen als entzündungshemmende Substanzen Kortikosteroide und die Calcineurininhibitoren zur Verfügung. Pimecrolimus (Elidel®) entspricht in der Wirkung einem milden Steroid der Klasse I–II, und Tacrolimus (Protopic®) ist einem mittelpotenten Steroid gleichzusetzen. In den letzten Jahren werden diese antiinflammatorischen Substanzen auch in der proaktiven

Merksätze

- Als wichtigste ursächliche Faktoren gelten bei der atopischen Dermatitis die genetische Prädisposition, der Defekt der epidermalen Barriere, insbesondere durch den Verlust von Filaggrinpeptiden, die veränderte Hautstruktur, neurogene Faktoren, eine veränderte Immunreaktion sowie exogene Faktoren.
- Die Sensibilisierung auf Hausstaubmilben hat bei Erwachsenen einen ungünstigen Einfluss auf den Verlauf einer atopischen Dermatitis (z.B. Entstehung von Asthma).
- Ein erhöhter Gesamt-IgE-Wert hat nur eine sehr beschränkte Aussagekraft. Die klinische Relevanz der Sensibilisierungen muss im Einzelfall mittels Karenz und/oder Provokationstestungen ermittelt werden.
- Staphylokokken oder der Hefepilz Malassezia können krankheitsfördernd sein.
- Andererseits kann v.a. in der Schwangerschaft die Exposition gegenüber mikrobiellen Bestandteilen, wie sie etwa auf dem Bauernhof vorhanden sind, oder durch Hundehaltung präventiv gegen Neurodermitis bei Kleinkindern wirken.
- Die Neurodermitikerhaut ist anfälliger für den Befall mit Herpesviren; insbesondere das Eczema herpeticum ist eine ernsthafte Komplikation.
- Teil jedes individuellen Behandlungsplans bei atopischer Dermatitis ist die Meidung oder Reduktion der im Einzelfall sehr unterschiedlichen Provokationsfaktoren.
- Eine konsequente Rückfettung sowie die proaktive Anwendung antiinflammatorischer Substanzen (topische Kortikosteroide, Calcineurininhibitoren) bilden weiterhin die Basis der Neurodermitistherapie.
- Ein durchschlagend wirkendes Biologic ist bei Neurodermitis noch nicht identifiziert.
- Die allergenspezifische Immuntherapie bei Vorhandensein inhalativer Allergien bietet Neurodermitikern eine Möglichkeit und ist nicht mit vermehrten Nebenwirkungen verbunden. Das Resultat einer solchen Therapie auf die Hautsymptome war aber in verschiedenen Studien unterschiedlich gut.

Therapie eingesetzt. Eine proaktive Anwendung im Sinne einer Prophylaxe im erscheinungsfreien Intervall führt zu weniger Rezidiven, sodass sich insgesamt der Salbenverbrauch verringert. Zudem lässt sich eine leichte Entzündung einfacher kontrollieren als ein schwerer Schub.

Wenn die topische Therapie nicht anspricht oder ein ausgedehnter Befall vorliegt, ist die Phototherapie eine wirkungsvolle, verträgliche und gut etablierte Behandlungsoption. Bei starkem Juckreiz sind auch feuchte Umschläge mit topischen Kortikosteroiden sinnvoll. Wenn diskrete Zeichen einer Superinfektion vorhanden sind oder chronisch rezidivierende Ekzeme vorliegen, sollten dagegen zusätzlich antiseptische Topika eingesetzt werden. Man konnte zeigen, dass Baden im Javelwasser durchaus einen günstigen Effekt auf ein atopisches Ekzem mit Staphylococcus-aureus-Kolonisation hat. Biologics wie Rituximab überzeugen in der Behandlung der atopischen Dermatitis nicht.

Während die positive Wirkung von Nachtkerzenöl (Epogam®) bei atopischer Dermatitis gezeigt werden konnte, ist die Einnahme von Probiotika aufgrund der vorliegenden Studien kontrovers zu beurteilen. Bei der Anwendung von Topika sollte immer auch an Kontaktsensibilisierungen gedacht werden. Diese können zum Beispiel durch Chlorhexidin, Tixocortol, gewisse Emollienzen und Bufexamac aufgelöst werden. ●

Gisela Stauber-Reichmuth

Interessenkonflikte: keine

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Peter Schmid-Grendelmeier

Leiter der Allergiestation, Dermatologische Klinik

UniversitätsSpital Zürich

Gloriastrasse 31, 8091 Zürich

E-Mail: peter.schmid@usz.ch

Literatur

1. Weidinger S., O'Sullivan M., Illig T., et al.: Filaggrin mutations, atopic eczema, hay fever, and asthma in children, *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1203–1209.
2. Novak N., Thaci D., Hoffmann M., et al.: Subcutaneous immunotherapy with a depigmented polymerized birch pollen extract – a new therapeutic option for patients with atopic dermatitis, *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 155(3): 252–256.
3. Bufford J.D. et al.: Effects of dog ownership in early childhood on immune development and atopic diseases, *Clinical & Experimental Allergy* 2008; 38: 1635–1643.
4. Peck Y. Ong et al: Endogenous Antimicrobial Peptides and Skin Infections in Atopic Dermatitis, *N Engl J Med* 2002; 347: 1151–1160.
5. Darabi K., Hostetler S.C., Bechtel M.A., Zirwas M.: The role of Malassezia in atopic dermatitis affecting the head and neck of adults, *J Am Acad Dermatol* 2009; 60(1): 125–136.
6. 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): 801–806.
7. Thaci D., Reitamo S., Gonzalez Ensenat M.A., et al. Proactive disease management with 0,05% tacrolimus ointment for children with atopic dermatitis: results of a randomized, multicentre, comparative study, *Br J Dermatol* 2008; 159: 1348–1356.
8. Jennifer T. Huang et al.: Treatment of Staphylococcus aureus Colonization in Atopic Dermatitis Decreases Disease Severity, *Pediatrics* 2009; 123 (5): e808.
9. Bieber T.: Atopic Dermatitis, *N Engl J Med* 2008; 358: 1483–1494.