

Atopische Dermatitis – Ein praxisnaher Behandlungspfad

Hjalmar Kurzen, Ralph von Kiedrowski, Sven Quist, Michael Sebastian, Christian Termeer



Foto 1: Typisches Beugeekzem



Foto 2: Atopisches Hand- und Unterarmekzem

Zusammenfassung

Anstoß für die Neufassung des Behandlungspfades atopische Dermatitis sind die neuen, insbesondere biologischen Langzeittherapien, die aus unserer Sicht eine veränderte Wahrnehmung der AD erfordern. So wird die gängige und vielseitig publizierte „Stufentherapie“, bei der eine simple Eskalation von Therapieoptionen erfolgt, zunehmend von einer differenzierten Sicht auf die Krankheitsaktivität und Schwere bei den Patienten abgelöst werden müssen. Diese individualisierte und patientenzentrierte Herangehensweise wird durch die Neueinführung von mehreren Therapieoptionen (systemisch und topisch) in den kommenden Jahren noch evidenter. Insgesamt orientiert sich der Pfad an den Vorgaben der S2k-AWMF Leitlinie und soll die Umsetzung in der Praxis fördern.

Unser Behandlungspfad soll zu dem Thema des „Was und Wann?“ eine Diskussionsgrundlage schaffen. Gerade bei der Definition der Schweregrade sehen wir einige Verunsicherung, da das Thema Zeit (Schubfrequenz und Dauer der Krankheitsaktivität) in den bisherigen Beurteilungen des Krankheitsbildes kaum Eingang gefunden hat. Dies führt in der Praxis zu Unsicherheit bei der Einleitung systemischer Therapien. Die bereits von einer Expertenkommission veröffentlichte und in der aktuellen Leitlinie „Systemtherapie bei Neurodermitis“ integrierte „Checkliste Systemtherapie“ empfehlen wir daher ausdrücklich. Weiterhin haben wir alltagstaugliche Tools zur Bewertung vor Therapieentscheidungen und zur Verlaufskontrolle (NETT-Score) und zur Patientenkommunikation für die Lokalthherapie (EILT) entworfen.

Wir hoffen mit dem neuen Behandlungspfad atopische Dermatitis ein praxisnahes Werkzeug für die leitliniengerechte Versorgung von AD-Patienten zur Verfügung stellen zu können.

Einleitung

Die Behandlung chronisch entzündlicher Hauterkrankungen, wie der atopischen Dermatitis (AD) oder der Psoriasis vulgaris, wird durch neue systemische Therapien grundlegend verändert. Bei der Psoriasis ist es bei inzwischen vier Generationen von biologischen Therapien fast ausnahmslos möglich Patienten ambulant zu behandeln.

Auch für die zahlreichen Komorbiditäten gibt es entsprechende Optionen (siehe onkoderm-Behandlungspfad Psoriasis). Die mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis profitiert sehr von der Neueinführung einer ersten Biologika-Therapie; das Krankheitsmanagement ist aber unter dem ausgeprägten Kostendruck im Gesundheitswesen weiterhin eine Herausforderung. Der stationäre Bereich kann im DRG-System keine Behandlung bis zur vollständigen Abheilung gewährleisten. Langzeittherapien müssen in Kooperation mit den

niedergelassenen Hautärzten vor Ort eingestellt werden. Hierzu bietet die umfangreiche S2k-Leitlinie Neurodermitis der DDG und des BVDD die wissenschaftliche Grundlage. Sie erfasst allerdings nicht alle neuen Therapiemöglichkeiten – insbesondere im Bereich der Systemtherapien mittelschwerer bis schwerer AD und gibt keine ausreichenden alltagstauglichen und regresssicheren Handlungsanweisungen. Die Einführung des IL 4/IL 13 Rezeptor-Antikörpers Dupilumab und die bevorstehende Zulassung weiterer Antikörper, sowie des ersten Januskinase-Inhibitors hat ebenso wie die Zulassung der ambulanten Balneofototherapie (ABFT) zur Behandlung der AD eine grundlegend neue Situation geschaffen. Eine Orientierung scheint uns daher notwendig, die wir mit diesem praxisnahen Behandlungspfad geben wollen.

1. Topische Therapie

1.1. Basistherapie: Behandlung mit Emollientien, Salbengrundlagen

Die Barrierestörung führt bei der AD zu einer erleichterten Penetration sowohl von Infektionserregern als auch potentiellen Allergenen und Irritantien. Für den Patienten mit AD heißt das aber im Hinblick auf Prophylaxe als auch Therapie: Eine regelmäßige topische Basistherapie mit blanden Externa ist die wichtigste Maßnahme um Hautirritationen, Juckreiz und eine Ausbreitung des krankheitsrelevanten Erregers *S. aureus* zu vermeiden. Hierfür werden Externa verwendet, die entweder keine oder keine pharmakologisch aktiven Wirkstoffe enthalten, aber trotzdem in der Lage sind, Störungen der

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	1
Einleitung	1
Therapie der AD	2
1. Topische Therapie	2
1.1. Basistherapie	2
1.2. Topische Kortikosteroide (TCS)	3
1.3. Topische Calcineurininhibitoren (TCI)	4
1.4. Praxistool Entzündungsinhibierende Lokaltherapie: EILT	5
2. Antimikrobielle Begleittherapie	6
2.1. Antibakterielle Therapie	6
2.2. Antimykotische Therapie	6
2.3. Antivirale Therapie	7
3. Intervalltherapie: Konventionelle Lichttherapie/ABFT	7
4. Systemische Therapien	8
4.1. Kurzzeittherapie: Systemische Steroide	8
4.2. Intervalltherapie: Ciclosporin A (CSA)	8
4.3. Langzeittherapie: Biologika	9
4.3.1 Dupilumab	9
4.3.2 Weitere Biologika	10
4.4. Langzeittherapie: Small Molecules/JAK-Inhibitoren	10
4.4.1 Baricitinib	10
4.4.2 Weitere Small Molecules/JAK-Inhibitoren	11
4.5. Off-Label Systemtherapeutika	11
5. Checklisten und SCORES	11
5.1. Checklisten zur Indikationsstellung Systemtherapie	11
5.2. Verlaufskontrolle: Neurodermitis-Evaluierungs-Test-Tool (NETT)	13
6. Der Behandlungspfad - ein praxisnahes Werkzeug	14
7. Besonderheiten bei der Behandlung von Kindern (0-18 Jahre)	16
8. Übersicht der Sonderformen	17
9. Zusammenfassung und Ausblick	17
10. Literaturverzeichnis	18

Hautbarriere zu beheben. Die Galenik des verwendeten Produkts sollte immer auf den individuellen Hautzustand abgestimmt sein, wobei in Akutphasen des Ekzems eher hydrophile und im chronischen Stadium sowie bei Winterklima eher lipidreichere Formulierungen hilfreich sind. Der Basistherapie können Harnstoff (nicht bei Säuglingen indiziert) oder Glycerin (jeweils 5-10%) zugesetzt werden. Harnstoff bildet Verbindungen mit Wasser, welches hieraus verzögert abgegeben wird, und reguliert in der Epidermis Strukturproteine und

antimikrobielle Peptide herauf. Häufige Kontaktallergene (z.B. Korbblütler, Erdnussextrakte, Kuhmilch) sollten in Basistherapeutika nicht enthalten sein. Basistherapeutika können unter Studienbedingungen zur Einsparung von topischen Kortikosteroiden (TCS) führen [1].

Inwieweit andere Zusätze (Färberwaid, Thermalwasser, Filaggrin etc.) die Basistherapie noch verbessern können, ist unzureichend untersucht.

Die Kostenübernahme durch ge-

setzliche Krankenkassen (GKV) ist für Topika mit Zulassung als Arzneimittel bzw. offizinen Grundlagen oder Magistralrezepturen bei Patienten mit atopischer Dermatitis bis zum vollendeten 12. Lebensjahr bzw. bei vorliegenden Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr gegeben.

1.2 Topische Kortikosteroide (TCS)

Als preiswerte, antiinflammatorische Therapie der Wahl bei der AD sind die topischen Kortikosteroide (TCS) einzustufen, die in verschiedenen Galeniken bei akutem, subakutem und chronischem Ekzem eingesetzt werden können. Es sind vor allem die nicht halogenierten Kortikoide der 4. Steroidgeneration, die sich theoretisch aufgrund ihres geringen atrophogenen Potenzials auch zum Einsatz für eine längerfristige Therapie nach dem **EILT-Schema** eignen [2].

Dies ist jedoch bisher in keiner Zulassung der einzelnen Produkte enthalten. Bei der atopischen Dermatitis kommen Kortikosteroide der Klassen I-IV zur Anwendung.

Die Steroide der Klasse IV sind besonderen Lokalisationen bei Nichtansprechen der Klassen I-III vorbehalten. Hierzu zählen Hände, Füße und das Capillitium.

An empfindlichen Hautpartien (Hals und Genitalien) und bei Kindern sollte die Akuttherapie mit Klasse I oder II Steroiden beginnen. Nach deutlicher Besserung kann in der Stabilisierungs- und Erhaltungsphase (siehe EILT) mit Calcineurininhibitoren weiter behandelt und eine individuelle Basispflege begonnen werden. Vorsicht ist bei Säuglingen und Kleinkindern geboten. Hier findet die Resorption schneller und weniger planbar statt.

Basistherapie – Behandlung mit Emollientien, Salbengrundlagen

Die Barrierestörung führt bei der AD zu einer erleichterten Penetration sowohl von Infektionserregern als auch potentiellen Allergenen und Irritantien. Für den Patienten mit AD heißt das aber sowohl für Vorbeugung wie Therapie: eine regelmäßige topische Basistherapie mit blanden Externa ist die wichtigste Maßnahme um Hautirritationen, Juckreiz und einer Ausbreitung des krankheitsrelevanten Erregers *Staphylococcus aureus* zu vermeiden. Hierfür werden Externa verwendet, die entweder keine oder keine pharmakologisch aktiven Wirkstoffe enthalten, aber trotzdem in der Lage sind, Störungen der Hautbarriere zu beheben.

Die Galenik des verwendeten Produkts sollte immer auf den individuellen Hautzustand abgestimmt sein, wobei in Akutphasen des Ekzems eher hydrophile und im chronischen Stadium sowie bei Winterklima eher lipidreichere Formulierungen hilfreich sind. Der Basistherapie können Harnstoff (nicht bei Säuglingen indiziert) oder Glycerin (jeweils 5-10%) zugesetzt werden. Harnstoff bildet Verbindungen mit Wasser, welches hieraus verzögert abgegeben wird, und reguliert in der Epidermis Strukturproteine und antimikrobielle Peptide herauf.

Häufige Kontaktallergene (z.B. Korbblütler, Erdnussextrakte, Kuhmilch) sollten in Basistherapeutika nicht enthalten sein. Aus kontrollierten Studien lässt sich ableiten, dass Basistherapeutika zur Einsparung von TCS führen können [1]. In wie weit andere Zusätze (Färberwaid, Thermalwasser, Filaggrin etc.) die Basistherapie noch verbessern können, ist unzureichend untersucht. Die Kostenübernahme durch die GKV ist für Topika mit Zulassung als Arzneimittel bzw. offizinen Grundlagen oder Magistralrezepturen bei Patienten mit atopischer Dermatitis bis zum vollendeten 12. Lebensjahr bzw. bei vorliegenden Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr gegeben.

Die Auswahl von Wirkstoff und Galenik sollte nach Lokalisation und Stadium erfolgen. Insbesondere bei flächigem Befall müssen Vor- und Nachteile der topischen Therapie gegenüber der systemischen Therapie abgewogen werden. Wichtig sind nicht zuletzt die Patientenführung und die Sicherung der Adhärenz hinsichtlich des Themas „Kortisonangst“. Non-Adhärenz ist immer noch v.a. bei Eltern jüngerer Patienten ein wichtiger Grund für das Nichtansprechen einer topischen Therapie. Weitere Gründe sind Allergien und Schubfaktoren, eine unzureichende Akutbehandlung und die Verwechslung der Intervallbehandlung mit einer nicht

indizierten Dauermedikation durch den Patienten. Zur Adhärenz-Sicherung und um Vertrauen aufzubauen, sollte sachlich über mögliche Nebenwirkungen wie Atrophie, Teleangiektasien, Hautinfektionen, periorale Dermatitis oder steroidinduzierte Rosazea, Striae distensae (selten) oder Kontaktallergie gegen Glukokortikosteroide (selten) aufgeklärt werden [3]. Für die Datengrundlage zur topischen Behandlung liegen viele klinische Studien vor, die aber häufig nicht unter randomisierten, doppelblind placebokontrollierten Bedingungen durchgeführt wurden, oft mit kleinen Patientenkollektiven und fehlender Vergleichbarkeit der Studien untereinander.

1.3 Topische Calcineurin-inhibitoren (TCI)

Topische Calcineurininhibitoren (TCI) sind gut in die AD-Behandlung integriert. Sie weisen aufgrund der gegenüber den Kortikoiden neueren Zulassungskriterien insgesamt eine sehr gute Studienlage sowohl für die kurzzeitige, als auch die langfristige Anwendung auf. Ihre Wirkstärke ist mit derjenigen von topischen Kortikoiden der Klasse I-II vergleichbar. Aufgrund der im Vergleich zu TCS geringeren Penetrationsfähigkeit der TCI hängt sie jedoch stark von der Hautdicke und dem Entzündungsstatus der Haut ab.

TCI besitzen eine spezifische Wirkung auf T-Zell-vermittelte Entzündungen. Aus diesem Grund fehlen die kortikoidtypischen Nebenwirkungen. Sie haben sich daher aufgrund ihres nicht vorhandenen atrophogenen Potenzials und des gegenüber Steroiden deutlich geringeren Rebound-Risikos zur idealen Therapieoption für empfindliche Körperpartien, z.B. Gesicht, Hals, Intertrigines, entwickelt.

Da im Gesicht Kortison-Nebenwirkungen relativ rasch und auch bei niedrigen Wirkstufen auftreten (Rosacea, periorale Dermatitis), sehen wir hier TCI als Mittel der ersten Wahl an. Dies gilt auch für Kinder (Zulassung ab dem 3. Lebensjahr). Zum Einsatz in der Akuttherapie ergeben sich aufgrund der fettigen Grundlage bei nässenden Ekzemen und des ausgeprägten Brennens bei stark entzündeter Haut Nachteile, die durch eine Vorbehandlung mit Steroiden kompensiert werden können. Ein weiteres Einsatzgebiet entsprechend EILT ist die Schubkontrolle. Für Tacroli-

Magistrale Rezepturen

Der Leitfaden (Herausgeber: CVderm, DDG, BVDD) zur Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen dermatologischen Therapie vom Januar 2012 stellt u.a. fest, dass

1. Magistralrezepturen nur dann eingesetzt werden sollten, wenn Fertig Arzneimittel nicht verfügbar oder unwirtschaftlich sind, und dass
2. die Verordnung von Fertig Arzneimitteln dort vorzuziehen ist, wo Magistralrezepturen nicht mit gleicher Qualität, Wirtschaftlichkeit oder therapeutischem Nutzen vorgenommen werden können.

Die Versorgung durch Fertigprodukte beim atopischen Ekzem wird als gesichert angesehen. Die Magistralrezeptur gilt somit als Nischenprodukt für Spezialanwendungen. Sie füllt Lücken, in denen Standardarzneien eine Schwäche zeigen bzw. bei Patienten mit Vorbehalten gegen topische Fertigarzneien oder Empfindlichkeit gegenüber z.B. konservierten Fertigprodukten. Magistralrezepturen können bei leitliniengerechter Herstellung eine sinnvolle Ergänzung zu Fertigpräparaten sein. Sie sollten nicht angewendet werden, um höhere Wirkstoffkonzentrationen als bei Fertigarzneien zu applizieren. Hier ist die systemische Therapie indiziert. Rezepturen bieten meist keinen überzeugenden Wirkvorteil gegenüber Fertigarzneien. Die Rechtslage in anderen Ländern ist im Moment so, dass ein Verbot in einigen EU-Staaten wegen fehlender Qualitätskontrolle (evtl. bald EU-weit) besteht, in der Schweiz allerdings Rezepturen gern und häufig eingesetzt werden.

(Leitfaden online auf: www.arzneimittleitfaden.de)

mus hat dies zu einer Zulassungserweiterung für eine „proaktive Therapie“ für beide Wirkstärken geführt. Hintergrund dieses Therapieansatzes ist die Depotbildung in der lipophilen Phase des Stratum corneum (Halbwertszeit 72 h) und mangelnde Resorption der Substanz durch die gesunde, nicht oder nur wenig entzündete Haut. So lässt sich bei zweimal wöchentlicher Anwendung ein Wirkdepot in den oberen Hautschichten aufbauen, ohne dass es zur Berührung mit teilungsfähigen oder immunkompetenten Zellen kommt. Die Wirkstofffreigabe aus diesen Depots erfolgt erst bei Wiederaufblenden des Entzündungsprozesses im akuten Schub [4-7].

Typische Nebenwirkungen von TCI sind ein intensives Brennen auf der Haut, welches vor allem bei stark entzündeter Haut auftritt und sich im Laufe der Behandlung verliert. Brennen wird bei Kindern erfreulicherweise seltener beobachtet. Weiterhin kann es zum Flushing bei Alkoholgenuß in den behandelten Arealen kommen. Dieses akut recht unangenehme Phänomen ist in 24h nur einmal auslösbar, so dass die Einnahme einer kleinen Menge Alkohol und Auslösung daheim ggf. eine Lösung für Patienten vor festlichen Anlässen mit Alkoholgenuß darstellt.

1.4 Entzündungsinhibierende Lokaltherapie: EILT

Im Alltag ist es immer wieder zeitraubend und schwer, den Patienten die korrekte und effiziente Anwendung von antientzündlichen Lokaltherapeutika zu erklären. Grundsätzlich sollte die **Entzündungsinhibierende (hemmende) Lokal-Therapie (EILT)** in 3 Phasen durchgeführt werden. In der **Akutphase** wird die Entzündungsreaktion zunächst entschlossen und kraftvoll mit topischen Kortikosteroiden (TCS) Klasse II - IV unterbunden, damit Symptome wie Juckreiz, Brennen und Nässen schnell rückläufig sind und die Hautbarriere sich wieder schließen kann. Sie sollte bei den ersten Symptomen eines Schubes begonnen werden („hit hard and early“) und nicht erst bei Vorliegen eines ausgeprägten Ekzems („im Notfall“).

Danach beginnt die **Stabilisierungsphase**, in der die Intensität der Behandlung langsam reduziert wird, sei es durch Reduktion der Wirkstärke oder durch Reduktion der Applikationsfrequenz. Hierbei ist auf einen weiterhin stabilen Hautbefund zu achten. Sollte es zu einem Wiederaufflammen des Ekzems kommen, beginnt erneut die Akutphase. Die Dauer und Form der Stabilisierungsphase muss individuell auf den Patienten abgestimmt sein. Generell sollte die Reduktion der Behandlungsintensität nicht zu früh erfolgen. Mit Reduktion der wirkstoffhaltigen Externa, sollte die Basistherapie intensiviert werden. Generell kann von Patienten maximal eine 2-mal tägliche Applikation von Externa erwartet werden. Zu komplexe Therapieschemata sind der Adhärenz eher abträglich.

Entzündungsinhibierende Lokaltherapie: EILT

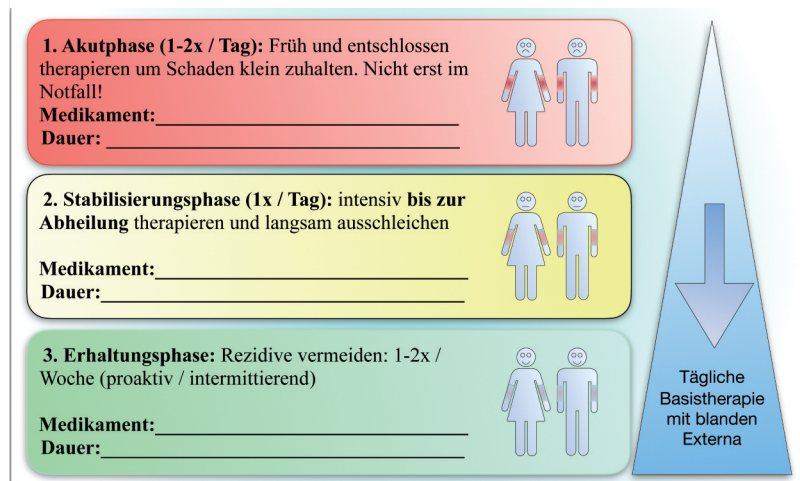


Abb.1: Entzündungsinhibierende Lokaltherapie: (EILT)

In der **Erhaltungsphase** wird durch eine 2-malige wöchentliche Applikation der Behandlungserfolg erhalten. Dabei sollten in der Erhaltungsphase TCS der Klasse I -III mit einem therapeutischen Index (TIX) von 2 oder topische Calcineurininhibitoren (TCI) zum Einsatz kommen. Die Beachtung des 3-stufigen Therapieschema (EILT) führt zu einer zuverlässigeren Stabilisierung des Hautbefundes bei Vermeidung von typischen TCS Nebenwirkungen. Dieses grundsätzliche Behandlungsschema basiert auf Untersuchungen zur proaktiven Therapie mit TCI und TCS, die in einigen vergleichenden Studien untersucht wurde [5]. Das ursprünglich für Tacrolimus beschriebene „proaktive“ oder „intermittierende“ Therapieprinzip im Vergleich zur reaktiven Therapie verlängert die rezidivfreie Zeit, spart Medikamente ein und vermeidet insbesondere bei TCS die zu erwartenden Nebenwirkungen einer Langzeittherapie.

Die Anwendung von Klasse-III Steroiden scheint insgesamt wirksamer zu sein als die Anwendung von Tacrolimus, wenngleich die Langzeitsicherheit der untersuchten TCS (Fluticasonpropionat, Mometasonfuroat, Methylprednisolonaceponat und Betamethasonvalerat) nicht eindeutig belegt ist.

Da direkte Vergleiche bislang nur zwischen Tacrolimus-Salben und TCS-Cremes vorliegen, kann bei fehlender Vehikelkontrolle der Effekt auf die epidermale Barriere ebenfalls nicht abschließend beurteilt werden [8, 9].



Foto 3: Schweres atopisches Handekzem

2. Einsatz antimikrobieller Substanzen in der Begleittherapie

2.1 Antibakterielle Therapie

Die normale menschliche Haut ist als Grenzschicht unseres Organismus nicht steril, sondern mit zahlreichen Mikroorganismen besiedelt, die man als physiologische Hautflora bezeichnet. Die angeborene (innate) Immunantwort spielt bei der Abwehr von pathogenen Keimen in der frühkindlichen Phase eine entscheidende Rolle. Sie scheint bei Patienten mit AD verändert, was sich vor allem im sekretorischen Teil in einer verminderten Produktion von AMP (antimikrobielles Peptid) zeigt. AMP spielt bei der Abwehr pathogener Organismen eine entscheidende Rolle und wird durch die Th2-Antwort der AD mit übermäßiger Produktion von IL 4 und 13 inhibiert [10].

Neben anderen Faktoren sorgen der leicht saure pH-Wert knapp unter 5 [11] und die kommensalen Bakterien und Pilze für eine Abwehr pathogener Mikroorganismen. Die Hautflora ist individuell sehr heterogen zusammengesetzt, sowohl nach Keimart als auch nach Keimdichte. Einfluss nehmen hier neben dem pH-Wert auch noch die Hornschicht, Lipide und Fettsäuren sowie die Hautfeuchtigkeit und Sauerstoffversorgung. Zur residenten Flora gehören z.B. Staphylokokken (*S. epidermidis*), Coryne- und Propionibakterien, *Malassezia furfur*, *Dermabacter*, *Brevibacterium* und Mikrokokken. Zur transienten Besiedelung kann es durch *S. aureus*, verschiedene Enterobacteriaceen (*E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*), aerobe

grampositive Sporenbildner und verschiedenen Pilzen kommen. Durch die besondere Konstellation der atopischen Dermatitis (AD) mit Sebstase, transdermalem Wasserverlust und pruritusbedingter mechanischer Barriereverletzung wird eine Besiedlung begünstigt. So ist es nicht verwunderlich, dass auch auf makroskopisch nicht entzündlich veränderter Haut hohe bakterielle Kolonisationsraten zu finden sind. Darüber hinaus sind sekundäre (Misch-)Infektionen bei der Behandlung der AD aus diesem Grunde häufig zu berücksichtigen.

Für die topische Dauertherapie stehen verschiedene Antiseptika und Antibiotika zur Verfügung, die das Autorenteam insgesamt eher kritisch bewertet. Zudem ist anzumerken, dass bereits eine Monotherapie mit topischen Kortikosteroiden oder Calcineurininhibitoren die bakterielle Kolonisationsrate über die Normalisierung der Hautbarriere deutlich reduzieren kann. Viele der verwendeten Antiseptika haben bei wiederholtem und langfristigen Einsatz ein hohes Kontaktsensibilisierungspotential. Darüber hinaus ist die Bildung von Kreuzresistenzen (Triclosan gegen Doxycyclin und Ciprofloxacin), Verfärbung (Clioquinol), sowie mögliche Augenschäden (Pyoctanin) oder eine ototoxische Wirkung (Chlorhexidindigluconat) zu beachten. Eosin-Lösung ist wegen ihres Bromanteils, und des damit verbundenen karzinogenen Risikos, umstritten. Eine Reihe von topischen Antibiotika sind gut wirksam und werden als Monotherapeutika oder in Fixkombinationen eingesetzt. Auf die Gefahr einer Typ-IV-Sensibilisierung sowie einer Resistenzentwicklung bei unkon-

trollierter Langzeitanwendung sollte hierbei geachtet werden.

Für die tägliche Praxis empfehlen wir daher einen zurückhaltenden Einsatz topischer Antibiotika insbesondere bei großflächigem Befall. Bewährt haben sich bei akuter Exazerbation mit Superinfektion und disseminiertem Verlauf orale Cephalosporine neuer Generationen (Cefuroxim) und penicillinase-feste Penicilline (ggf. in Kombination mit Clavulansäure) gegen *S. aureus*. Im Falle einer Allergie gegen o.g. Therapeutika ist als Reserveantibiotikum orales Clindamycin wirksam [12, 13].

2.2 Antimykotische Therapie

Die Haut und der Magen-Darm-Trakt des Neurodermitikers neigen zur Besiedelung mit Hefepilzen. *Malassezia furfur* (Synonym *Pityrosporum ovale*) findet sich häufig als Auslöser einer Superinfektion im Kopf-Halsbereich. Bei therapieresistenten Verläufen sollte daher zusätzlich antimykotisch behandelt werden. Der Pilzbefall kann durch einen Abstrich leicht mikroskopisch nachgewiesen werden. Therapie der ersten Wahl bei Hefepilzen sind die Azole; diese stehen als leicht ölige Sprays (z.B. Miconazol, Sertoconazol) oder Shampoos (Ketoconazol) zur topischen Behandlung zur Verfügung. Bei starkem Juckreiz sind Azol/Kortikoid-Kombinationspräparate verfügbar. Eine dauerhafte Keimelimination ist wie bei *S. aureus* nicht möglich, daher sollte diese Therapie „proaktiv“ z.B. alle 2 Wochen bei Besserung fortgeführt werden. Reicht die topische Therapie nicht aus, kann zusätzlich eine systemische Stoßtherapie mit Fluconazol 50mg 1x1 tgl. über 14

Tage oder Itraconazol 2x100mg tgl. für 1 Woche sinnvoll sein. Gleiches gilt für hartnäckige Analekzeme oder Windeldermatitiden. Diese können mit *Candida albicans* superinfiziert sein, ggf. auch als Ausdruck einer Candida-Enteritis. In den Intertrigines/Analbereich hat sich die Anwendung von austrocknenden, nystatinhaltigen Zinkpasten bewährt, ggf. bei Juckreiz in Kombination mit einem Kortikoid. Zur Behandlung der gastrointestinalen Candidose inkl. des Soor, ist das nicht resorbierbare Amphotericin B als Suspension neben Nystatin-Präparaten erste Wahl und kann bereits ab dem Neugeborenenalter eingesetzt werden.

2.3 Antivirale Therapie

Bei den viralen Erkrankungen neigen Atopiker häufiger zu rezidivierenden Herpes-Infektionen (*HSV Typ 1/2*). Eine sehr ernste, aber seltene Komplikation der atopischen Dermatitis stellt die generalisierte Superinfektion mit Herpesviren, das Eczema herpeticatum, dar. Da sich die Herpesviren über den Befall eines Hautnerven ausbreiten ist die lokale Applikation von z.B. Aciclovirhaltigen Cremes in der Regel ineffektiv. Lokal austrocknende und/oder schmerzstillende Maßnahmen sind dagegen sinnvoll (z.B. Zink-Schüttelmixtur). Bei schwererem Befall oder häufigen Rezidiven ist eine Systemtherapie mit Aciclovir, oder Valaciclovir über 1 Woche indiziert.

3. Intervalltherapie: Konventionelle Lichttherapie/ABFT

Lichttherapie

Bereits in der Antike wurde die heilende Wirkung von Sonnenlicht ausgenutzt (Heliotherapie). Auch die additive Wirkung von Salzwasser und Klima (Heliothalasotherapie) oder nur von Salzbädern in Kombination mit Sonnenlicht (Heliothalasotherapie) ist seit Jahrtausenden bekannt und wird bis in die Gegenwart therapeutisch genutzt. Die reine UV-Therapie stellt heute einen Baustein in der Stufentherapie der AD dar und ist (noch?) in der ambulanten vertragsärztlichen Versorgung flächendeckend verfügbar. Der Begriff „UV“ = Ultraviolett („jenseits von Violett“) umfasst Wellenlängen im Bereich von 280-400 nm. UVA (320–400 nm) und UVB (280–320 nm) ist therapeutisch als Teil der natürlichen Sonnenstrahlung verfügbar und wird durch künstliche Lichtquellen wie Quecksilberdampflampen, Leuchtstoffröhren und den Excimer-Laser erzeugt. Das hochenergetische UVC (100-280 nm) wird durch die Erdatmosphäre absorbiert. Zur Behandlung der mittelschweren AD wird am häufigsten eine UVB 311 nm Schmalspektrum Lichttherapie durchgeführt.

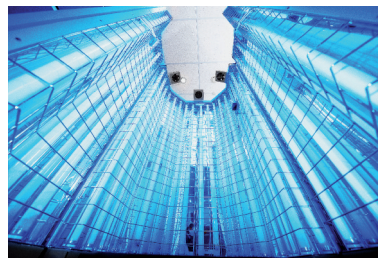


Foto 4: Lichttherapie kann (auch) bei Atopischer Dermatitis Linderung bringen.

Im Jahr 2008 wurde dann durch die ABFT-Studie des BVDD diese Therapieform sowohl als Sole- wie 8-MOP-Bad (Bade-PUVA) für Psoriasis als GKV-Leistung eingeführt, aber wegen „unzureichender Datenlage“ nicht für die AD [14].

Dies hat sich mit dem 20.03.2020 geändert. Auf Grund einer Studie der AOK Bayern [15] wurde jetzt auch die Wirksamkeit bei AD nachgewiesen und die ABFT mit 10% Sole in der synchronen (Bad- und UV-Applikation zeitgleich) und (flächendeckend verfügbar) asynchronen Form (erst Bad-, anschließend UV-Applikation) auch für die mittelschwere AD (SCORAD >25) als GKV-Leistung ab dem Q4/2020 beschlossen.

Bei schwersten Schüben der AD ist die Wirksamkeit von Hochdosis-UVA1 (120 J/cm²), sowie die Überlegenheit hinsichtlich einer UVA-/UVB-Kombinationsbelichtung mit Studien belegt [16, 17]. Generell ist aber im ambulanten Versorgungsbereich die UVA1-Therapie nicht verfügbar, da sie räumlich und finanziell sehr aufwendig ist. Der G-BA hat 2001 zudem die UVA1-Therapie als GKV-Leistung ausgeschlossen.

Die Datenlage zur Wirksamkeit von sichtbarem (blauem) Licht (Lichtimpfung) ist unzureichend. Kontrollierte Studien liegen nicht vor. Limitierend für den Einsatz der UV-Therapie bei der AD ist zum einen die Immunsuppression. Zum anderen muss grundsätzlich zur UV-Therapie bei AD angemerkt werden, dass es sich bei aller Wirksamkeit nur um eine zeitlich und kumulativ limitierte, additive Therapieoption handeln kann. Es

muss das Risiko der kumulativen UV-Exposition vor dem Hintergrund der Hautkrebsentstehung in Abhängigkeit von Hauttyp, Alter und Kumulativdosis und die Indikationsstellung bei kontinuierlicher Entzündungsaktivität einer chron. Typ-II-Inflammation beachtet werden. In keinem Fall stellt die UV-Therapie eine Langzeit-Therapieoption (Heimbehandlung, Solarien) dar.

Wegen der potentiellen Kanzerogenität (WHO-Einstufung [18]) sollten Kinder unter 12 Jahren überhaupt nicht und Jugendliche unter 18 Jahren nur im Ausnahmefall einer UV-Therapie zugeführt werden [19, 20]. Es wird angeregt, die UV-Belastung konsequent zu dokumentieren (UV-Pass), da bislang zu wenig valide Daten bezüglich des Hautkrebs-Risikos durch Langzeitanwendung von therapeutischem UV-Licht zur Verfügung stehen. Grundsätzlich ist die gleichzeitige Anwendung von UV-Therapie mit Calcineurininhibitoren (topisch und systemisch) aufgrund der Erfahrungen aus der Transplantationsmedizin abzulehnen.

4. Systemtherapie der Atopischen Dermatitis

4.1 Kurzzeittherapie: Systemische Steroide

Die sicher am häufigsten angewendete systemische Therapieoption stellt die Behandlung mit Kortikosteroiden dar. Bei der Verordnung sind Kontraindikationen (z.B. Diabetes mellitus, Glaukom), Medikamenteninteraktionen und individuelle Besonderheiten (z.B. Magenprotektion bei empfindlichem Magen, gleichzeitiger Einnahme von NSAID) zu beachten. Bei dieser Therapieoption handelt

es sich um kurzfristige Gaben bei großflächigen Schüben als Stoßtherapie (z.B. 0,5-1mg / kg KG Prednisolon) mit abnehmender Wirkstoffkonzentration. Eine Dauertherapie ist nicht sinnvoll.

4.2 Intervalltherapie: Ciclosporin A (CSA)

Ciclosporin A (CSA) kann zur akuten Intervention bei schweren Schüben, stark juckenden Formen und bei chronischem, schwerem, therapieresistentem Verlauf der AD für drei bis sechs Monate empfohlen werden [21]. Initial sollte im Rahmen der individuellen Dosis von 2,5–5 mg/Kg KG, verteilt über zwei Tagesdosen, höher dosiert begonnen werden. So kann man mit z.B. 5 mg/KG beginnen und bei zufriedenstellendem Ansprechen die Dosis reduzieren. Eine Reduktion erfolgt nach Eintreten eines deutlichen Therapieerfolges in Schritten von 25–50 mg über jeweils sieben Tage. Die Dosierung bei Jugendlichen (unter 16 Jahren Off-Label!) und Erwachsenen ist gleich. Bei rezidivierenden Schüben mit großflächigen Arealen und schweren Verläufen ist Ciclosporin A derzeit das einzige in Deutschland zugelassene orale Immunsuppressivum neben den Steroiden.

Die Anwendung über drei bis sechs Monate ist oft ausreichend, um eine Schubabmilderung zu erreichen, die eine Weiterführung mit einer topischen Erhaltungstherapie ermöglicht. Es konnte gezeigt werden, dass eine Behandlung bis zu 1 Jahr wirksam und gut verträglich sein kann, sofern die Überwachungsrichtlinien beachtet werden (Fachinfo CSA). CSA ist aufgrund seines Nebenwirkungsprofils nicht für eine Langzeittherapie geeignet.

Die Wirkung auf die Haut tritt schnell, bereits nach etwa vier Wochen ein. Erfreulicherweise geht der Juckreiz bereits nach wenigen Tagen zurück. Eine Kombination mit topischen Präparaten ist sinnvoll.

Kontraindikationen und Medikamenteninteraktionen sind zu beachten. CSA unterliegt nur einer minimalen Elimination über die Nieren und die Pharmakokinetik ist daher durch eine eingeschränkte Nierenfunktion nicht beeinträchtigt. Allerdings ist aufgrund seines nephrotoxischen Potenzials insbesondere bei älteren Patienten (>65J) eine sorgfältige Überwachung der Nierenfunktion und des Blutdruckes zu empfehlen. CSA unterliegt einer umfassenden Metabolisierung in der Leber. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion kann ein ungefähr 2- bis 3-facher Anstieg der Ciclosporin-Konzentration beobachtet werden. Eine Dosisreduktion kann bei Patienten mit schwerer Leberfunktions-einschränkung erforderlich sein, um die erzielten Blutspiegel innerhalb des empfohlenen Zielbereichs zu halten. Ein Rebound nach dem Absetzen der CSA-Therapie ist wie bei den Steroiden nicht selten. Daher sollte man während der Dosisreduktion parallel mit einer lokalen Erhaltungstherapie beginnen. Die Kombination mit einer Lichttherapie ist aufgrund der damit verbundenen gesteigerten kutanen Karzinogenität nicht zu empfehlen. Zahlreiche Arzneimittelinteraktionen müssen beachtet werden, insbesondere wenn die Ciclosporin-Plasmakonzentrationen durch Hemmung oder Induktion von CYP3A4 und/oder P-Glycoprotein erhöht oder gesenkt wird.

4.3 Langzeittherapie:

Biologika

Biologische Therapieansätze sind in der Dermatologie inzwischen gut etabliert. In der atopischen Dermatitis werden nach aktueller Studienlage die Zytokine IL 4, IL 13 und IL 31 intensiv untersucht. Im Gegensatz zur biologischen Therapie bei Psoriasis ist sowohl beim aktuell bereits zugelassenen IL 4 / IL 13 Rezeptorantikörper als auch bei kommenden Wirkstoffen KEIN hämatologisches Screening bzw. Tuberkuloseausschluss mittels Röntgen-Thorax/Quantiferontestung notwendig.

4.3.1 Dupilumab

Seit Dezember 2017 ist der vollständig humane monoklonale Rezeptorantikörper Dupilumab (Dupixent®) für die Behandlung der mittelschweren bis schweren AD bei Erwachsenen als Erstlinientherapie zugelassen und seit 2019 auch bei Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen (Fachinformation Dupixent®). Dupilumab bindet an die Alpha-Untereinheit des IL 4-Rezeptors, wodurch der für die AD wichtige IL 4-/IL 13-Signalweg gehemmt wird. Damit ist erstmals ein Biologikum für die AD verfügbar und die Systemtherapie steht möglicherweise vor einer Ära, wie sie vor über 20 Jahren bei der Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis vulgaris begann. Ferner ist Dupilumab inzwischen auch in weiteren Typ-II Inflammationserkrankungen zugelassen, z.B. als Add-on der Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren für schweres Asthma und bei der chronischen Rhinosinusitis mit Nasenpolypen. Patienten

mit AD und Asthma können durch Dupilumab ihre inhalative Steroiddosis verringern.

Dupilumab wird initial bei Erwachsenen mit zwei Injektionen als subkutane Injektion zu je 300 mg in Bauch oder Oberschenkel begonnen, gefolgt von 300 mg alle zwei Wochen. Bei Jugendlichen <60 kg erfolgt die Anfangsdosis mit 400 mg gefolgt von 200 mg alle 2 Wochen. Begleitend zu Dupilumab können auch topische Kortikosteroide oder Calcineurin-Inhibitoren angewendet werden, insbesondere für sensitive Areale. Wenn nach 16 Behandlungswochen kein Ansprechen zu erkennen ist, sollte eine Beendigung der Behandlung in Betracht gezogen werden. Bei anfänglich nur partiellem Ansprechen kann die Therapie auch über 16 Wochen hinaus fortgeführt werden bis zur Evaluierung (z.B. NETT oder EASI Reduktion). Ein erstes klinisches Ansprechen zeigt sich meist durch einen nachlassenden Pruritus, welcher auf der IL 4/IL 13 nachgeschalteten Abschwächung von IL 31 beruht, das für pruriginöse Erkrankungen eine entscheidende Rolle spielt.

Das schnelle und anhaltende klinische Ansprechen konnte in klinischen Studien belegt werden ebenso in der täglichen klinischen Praxis [22, 23], unabhängig von der anatomischen Region [24], und über verschiedene ethnische Patientengruppen [25].

Dupilumab erreichte bei erwachsenen Patienten in einer Metaanalyse von 22 Studien ein EASI 75-Ansprechen von ca. 60% in Woche 16. Eine Konjunktivitis wurde bei 26% der Patienten beobachtet [27]. In den meisten Studien durften jedoch TCS und TCI nach Ermessen

des Arztes und Patienten weiterverwendet werden. Weiterhin ist Dupilumab ebenso wirksam bei Patienten, welche nicht ausreichend auf Ciclosporin A angesprochen haben oder aufgrund von Kontraindikationen für eine Therapie mit Ciclosporin A nicht in Frage kamen [26].

Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen eine Konjunktivitis und Blepharitis, oraler Herpes (nicht Ekzema herpeticatum oder Herpes zoster), Rötungen, Ödeme und Schmerzen an der Injektionsstelle und eine Bluteosinophilie. Zur Prophylaxe von Konjunktividen wird eine konsequente Lidrandpflege und der Einsatz von hyaluronhaltigen Tränenersatzfilm empfohlen. Im Fall von Konjunktividen können Fluorometholon 0.1 % Augentropfen (Fluoropos®), Ciclosporin A 1% Augentropfen (NRF 15.21 bzw. Fertigpräparat Ikervis®) nach Möglichkeit in Zusammenarbeit mit einem Augenarzt rezeptiert werden. Lidrandentzündungen können mit Tacrolimus 0,03% Salbe behandelt werden und haben hierbei häufig auch einen positiven Effekt auf Konjunktividen.

Mit Dupilumab behandelte Patienten können gleichzeitig inaktivierte oder Totimpfstoffe erhalten [27]. Dupilumab hat keinen Effekt auf die Aktivität des CYP-450-Substrats, womit Dupilumab keinen Einfluß auf andere gleichzeitig verabreichte Arzneimittel hat [28]. In den bisherigen klinischen Studien zeigten sich keine Laborauffälligkeiten [29]. Da unter einer Therapie mit Dupilumab ein klinisch stummer Morbus Crohn exazerbierte und durch die Unterdrückung der Th2-Achse es zu einer Verschiebung der zellulären Immunität hin

zur Th1-Antwort kommen könnte, sollten Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) regelmäßig unter einer Therapie mit Dupilumab kontrolliert werden.

4.3.2 Weitere biologische Therapien/Biologika

Weitere Biologika sind aktuell in der fortgeschrittenen klinischen Entwicklung zur Behandlung der mittelschweren bis schweren AD, die für eine Systemtherapie in Betracht kommen.

Lebrikizumab [30]:

Lebrikizumab richtet sich ebenfalls gegen IL 13. Die Phase-IIb-Studie untersuchte 125mg und 250mg alle 4 Wochen und 250mg alle 2 Wochen. In der 250mg alle 2 Wochen Gruppe erreichten 44,6% der Patienten einen IGA von 0 oder 1, und 66,6% der Patienten erreichten einen EASI 75. Als rescue medication waren nur TCS erlaubt. In den anderen Dosierungen ergaben sich etwas geringere Ansprechraten. Die Phase-III-Studien laufen.

Nemolizumab [31, 32]:

Nemolizumab ist ein gegen IL 31 gerichteter Antikörper, der sowohl für die AD wie auch die Prurigo nodularis in Phase-II-Studien untersucht wurde. In der 24 Wochen Phase-II-Studie zur AD erwies sich von den getesteten 10mg, 30mg und 90mg die 30mg Dosierung als am effektivsten. Einen IGA von 0 oder 1 erreichten 33,3% an Woche 16; 45,6% erreichten einen EASI 75. Als rescue medication waren TCS, TCI, Lichttherapie und systemische Steroide erlaubt.

Omalizumab [33]:

Der für Asthma und chronisch spontane Urtikaria zugelassene IgE Antikörper Omalizumab liefert bei Kindern, im Gegensatz zu Er-

wachsenen, in der Therapie der AD vielversprechende Ergebnisse.

Tralokinumab [34, 35]:

Bei Tralokinumab handelt es sich um einen vollhumanisierten IL 13 Antikörper. Anders als bei Dupilumab und Lebrikizumab wird dadurch nicht nur der dimere IL 4/IL 13 alpha 1 Rezeptor, sondern auch der IL 13 alpha 2 Rezeptor inhibiert. Kürzlich wurden drei Phase III Studien (ECZTRA 1-3) erfolgreich abgeschlossen. Nach 16 Wochen Behandlung mit 300mg alle zwei Wochen erreichten 38,9% der Teilnehmer einen IGA von 0/1 mit TCS-Bedarfsmedikation, unter Monotherapie ca. 19% (Mittel aus ECZTRA 1+2). Einen EASI 75 erreichten zu diesem Zeitpunkt 56% der Patienten mit TCS und ca. 29% in der Monotherapie. Bei den gut ansprechenden Patienten in Woche 16 konnte der EASI 75 bei 90% der Patienten und der IGA von 0/1 bei 76,8% auch bei nur noch 4 wöchigen Gabe bis Woche 32 gehalten werden, was für eine flexible Dosisanpassung sprechen könnte [35]. Das Gesamtsicherheitsprofil zeigte eine leicht erhöhte Anzahl an Konjunktividen (13,1% in ECZTRA 3, 5,1% im Mittel aus ECZTRA 1+2) ansonsten war es hinsichtlich Schwere und Häufigkeit der Nebenwirkungen mit Placebo vergleichbar.

4.4 Langzeittherapie: Small Molecules/JAK-Inhibitoren

Januskinase (JAK)-Inhibitoren stellen eine interessante Gruppe von niedermolekularen Substanzen dar, welche extrazellulär aktivierte Zytokinrezeptoren intrazellulär hemmen und damit die Aktivierung des STAT-Signalwegs verhindern. Sie inhibieren die Enzyme JAK 1-3 und TYK2. Durch ihre geringe Größe können sie sowohl topisch als auch

oral eingesetzt werden. Da JAK-Inhibitoren mehrere Zytokinrezeptoren parallel intrazellulär inhibieren, weisen sie ein vielfältigeres Nebenwirkungspotential auf, welches insbesondere im Rahmen von Langzeitstudien betrachtet werden muss.

4.4.1 Baricitinib

Baricitinib (Olumiant®) ist ein selektiver JAK 1/2-Inhibitor, der einmal täglich in der Standarddosierung von 4mg Tabletten eingenommen wird. Für Patienten mit chronischen Infektionen oder unter Immunsuppression steht auch eine 2mg Dosierung zur Verfügung. Baricitinib ist bereits seit 2017 zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis zugelassen.

Bis Ende diesen Jahres (2020) wird Baricitinib auch für die atopische Dermatitis erwartet. In den beiden Zulassungsstudien BREEZE-AD 1+2 Phase-III Studien erreichten ca. 22% der Patienten ein EASI 75 Ansprechen bzw. 36% mit Einsatz von TSC rescue medication nach 16 Wochen mit 4 mg Baricitinib [35]. Einen IGA (Investigator global assesment) von 0-1 (erscheinungsfrei oder fast erscheinungsfrei) erreichten 15% der Patienten nach 16 Wochen bzw. 22% mit Einsatz von TSC rescue medication. Damit liegen die bisherigen Phase-III Daten unterhalb deren von **Dupilumab**. Erfreulicherweise ging der Juckreiz in den Studien sehr schnell innerhalb von Tagen zurück. Häufigste Nebenwirkungen waren Nasopharyngitiden und Kopfschmerzen in ca. 10% der Fälle [36], die jedoch nicht zum Studienabbruch führten. Die Nasopharyngitiden sind infektiös und sollten topisch oder systemisch antibakteriell behandelt werden. In seltenen Fällen kam es zu einer CPK-Erhöhung im Serum, ohne

dass dazu ein klinisches Korrelat, z.B. eine Rhabdomyolyse nachweisbar war. Eine routinemäßige Überwachung der CPK ist nicht angezeigt. Studien zur Behandlung der AD im Kindesalter mit Baricitinib laufen. Ähnlich wie bei den Psoriasis Biologika sollen vor Behandlungsbeginn eine Tuberkulose-Infektion sowie virale Hepatitiden ausgeschlossen werden (Fachinformation Olumiant®). Bei Auftreten von viralen Infektionen wie z.B. einem Herpes Zoster, muss die Therapie pausiert werden und darf erst nach vollständiger Abheilung wieder aufgenommen werden. In klinischen Studien wurde in der 12. Behandlungswoche eine dosisabhängige Erhöhung von LDL- und HDL-Cholesterin beobachtet, dabei blieb das LDL/HDL-Verhältnis unverändert. Die Lipidwerte blieben danach stabil. Patienten sollen deshalb entsprechend den klinischen Leitlinien für Hyperlipidämie z.B. mit Statinen behandelt werden.

4.4.2 Weitere Small Molecules/JAK-Inhibitoren

Abrocitinib

Der orale selektive JAK 1-Inhibitor Abrocitinib zeigt in der kürzlich veröffentlichten Phase-III-Studie ein EASI 75 Ansprechen von 63% der Patienten für die 200 mg Dosis bei einmal täglicher Gabe nach 12 Wochen in der Monotherapie. Die häufigsten Nebenwirkungen umfassten obere Atemwegsinfektionen, Kopfschmerzen, Übelkeit und Diarrhöe [37].

Upadacitinib

Der orale reversible JAK 1-Inhibitor ist derzeit in der klinischen Phase-III. Die Ergebnisse der Phase-IIb-Studie zeigen ein EASI 75 Ansprechen bei ca. 70% der Patienten und einen IGA von 0/1 von ca.

50% für die 30 mg Dosis bei einmal täglicher Gabe nach 16 Wochen in der Monotherapie. Die häufigsten Nebenwirkungen umfassten obere Atemwegsinfektionen und Entwicklung einer akneiformen Dermatitis [38].

4.5 Off-Label Systemtherapeutika

Bei Kontraindikation oder Nichtansprechen der zugelassenen systemischen Therapieoptionen ist eine Off-Label-Therapie mit Mycophenolat-Mofetil, Azathioprin, Methotrexat oder, bei gleichzeitigem Vorliegen eines chronisches Handekzems, Alitretinoin, sorgsam zu prüfen und der Kasse des Versicherten als Therapieoption im Rahmen eines Antrages anzuzeigen. Es gibt hierzu jedoch lediglich Fallserien in der Literatur, keine doppelblind placebokontrollierten Studien.

5. Checklisten und Scores

Scores ermöglichen eine nachvollziehbare und standardisierte Erfassung von Daten und finden daher häufig in klinischen Studien Anwendung. Für die atopische Dermatitis kommen die Schweregradbestimmung nach Hanifin & Rajka, der SCORAD, der EASI, der BSA und DLQI in Frage. Prinzipiell erscheint es wünschenswert, über eine möglichst genaue Dokumentation bei Patienten zu verfügen, die für eine (teure) Systemtherapie bzw. Dauertherapie in Frage kommen. Aufgrund des hohen Zeitaufwandes in der Praxis ist dies aus unserer Sicht zwar für alle Patienten sinnvoll, aber schwer umzusetzen.

Grundsätzlich empfehlen die Autoren bei Erstvorstellung des Patienten den Schweregrad aus Arztsicht zunächst anhand des Ausmaßes

der betroffenen Körperoberfläche (BSA) einzuschätzen.

Die Indikationsstellung zur Systemtherapie erfolgt anhand des Behandlungspfad mit Hilfe der dort aufgeführten Scores (EASI, SCORAD, NETT (**Abb.3**).

Zur Dokumentation wird zusätzlich die Checkliste für die Anwendung einer Systemtherapie (**Abb.2, Seite 12**) empfohlen.

5.1 Checklisten zur Indikationsstellung Systemtherapie der Neurodermitis

Die Einführung des Wirkstoffes Dupilumab zur Langzeittherapie der AD mit den damit verbundenen Verordnungskosten und die seit 2017 regionalisierten Bestimmungen zur Wirtschaftlichkeit in der Arzneimitteltherapie haben den Ruf nach einer standardisierten Dokumentationshilfe laut werden lassen. Dieser wurde 1/2018 in Form einer „Checkliste zur Indikationsstellung“ veröffentlicht (Augustin M, von Kiedrowski R, Werfel T, www.arzneimittelleitfaden.de) und hat mittlerweile einen bundesweiten Standard gesetzt, der auch Einzug in die aktualisierte S2k-Leitlinie und Akzeptanz bei den gemeinsamen Prüfungsgremien gefunden hat [39].

Die Indikation zur Systemtherapie wird dabei Wirkstoffunabhängig mittels 3 klinischen Kriterien (objektiver Schweregrad, subjektiver Schweregrad und Therapieansprechen) gestellt; die Checkliste stellt damit eine empfohlene Dokumentationshilfe, aber keinen Therapiealgorithmus dar.

Neben der ursprünglichen Variante für die Behandlung des Erwachsenen sind Varianten für Schulkinder (6-11 Jahre) und Adoleszente (12-17 Jahre) in der Entwicklung.

Checkliste: Indikationsstellung zur Systemtherapie der Neurodermitis bei Erwachsenen

Gemäß der gültigen AWMF-Leitlinie zur Neurodermitis besteht bei **mittelschwerer bis schwerer Neurodermitis** die Indikation für eine Systemtherapie. Für die Einleitung oder Fortführung einer Systemtherapie sind beim Patienten die folgenden Kriterien zu prüfen:

1. Allgemeine Voraussetzungen für die Systemtherapie			Ja	Nein
1	Alter	≥ 18 Jahre	<input type="radio"/>	
2	Diagnose	Klinisch gesicherte Neurodermitis	<input type="radio"/>	

2. Klinische Eignungskriterien für eine Systemtherapie			Ja	Nein
A	Relevanter objektiver Schweregrad	Liegt vor, da <u>mindestens eines</u> der nachfolgenden Kriterien gegeben ist: <ul style="list-style-type: none"> • Globaler Schweregrad (PGA) mind. 3 auf einer 5-teiligen Skala <small>oder</small> • EASI >15 <small>oder</small> • SCORAD >40 / oSCORAD >20 <small>oder</small> • Therapierefraktär befallene Körperoberfläche (BSA) von >10% <small>oder</small> • Therapierefraktäre Ekzeme an sensitiven/sichtbaren Arealen <small>oder</small> • Hohe Frequenz von Schüben (>10/J.) unter derzeitiger Therapie <small>oder</small> 	<input type="radio"/>	
B	Relevante subjektive Belastung	Liegt vor, da <u>mindestens eines</u> der nachfolgenden Kriterien gegeben ist: <ul style="list-style-type: none"> • DLQI >10 <small>oder</small> • Pruritus >6 (auf VAS oder NRS von 0-10) <small>oder</small> • Relevante Störung des Nachtschlafes wg. Pruritus/Ekzem 	<input type="radio"/>	
C	Fehlendes Therapie-Ansprechen	Andere Maßnahmen als Systemtherapie sind nicht hinreichend, da <u>mindestens eines</u> der nachfolgenden Kriterien gegeben ist: <ul style="list-style-type: none"> • Kein hinreichendes Ansprechen der Lokal- oder Phototherapie <small>oder</small> • Keine Aussicht auf Erfolg mit allein lokalen Maßnahmen <small>oder</small> • Patient hat schon eine indizierte Systemtherapie ohne Erfolg erhalten <ul style="list-style-type: none"> ○ Kontraindikation / kein Ansprechen / Wirkverlust / NW 	<input type="radio"/>	

3. Schlußfolgerungen				
D	→ Die Indikation für eine Systemtherapie ist gegeben, da <u>jeweils mind. ein</u> Kriterium aus A, B und C zutrifft:		<input type="radio"/>	Ja
E	→ Folgende zugelassene Systemtherapeutika sind wegen bereits aufgetretener Nebenwirkungen, Kontraindikationen oder fehlender Nutzenerwartung <u>nicht</u> indiziert: _____			
F	→ Therapieeinleitung mit: _____			
G	→ Einverständnis des Patienten nach Aufklärung liegt vor:		<input type="radio"/>	Ja
	_____ (Ggf. Datum, Unterschrift)			

Abb.2: Checkliste Indikationsstellung zur Systemtherapie der Neurodermitis des Erwachsenen
 Prof. Dr. M. Augustin, Dr. R. von Kiedrowski, Prof. Dr. T. Werfel, 1/2018 · Download: www.arzneimittelleitfaden.de

5.2 Score zur Verlaufskontrolle: Neurodermitis-Evaluierungstest-Tool (NETT)

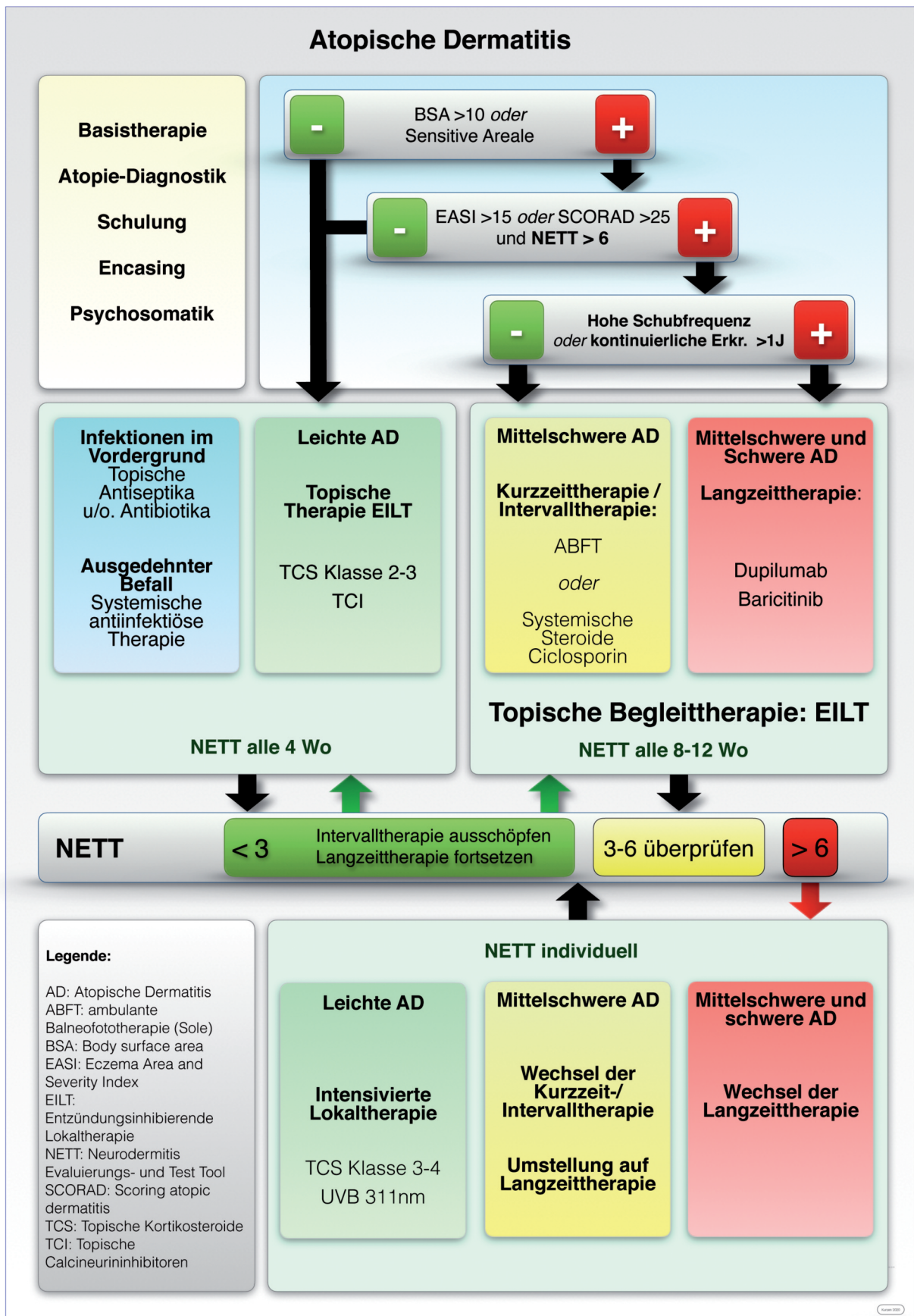
Da unterschiedliche Scores und Fragebögen wie der DLQI oder der SCORAD nur zum Teil die wesentlichen Aspekte der Neurodermitis (wie z.B. Juckreiz bzw. gestörter Nachtschlaf) erfassen oder aber sehr umfangreich sind, wurde von der onkoderm-Autorengruppe zur einfachen und schnellen Einschätzung des Schweregrads und Leidensdrucks aus Patientensicht ein vereinfachter Fragebogen auf der Basis des Atopic Dermatitis Control Tool (ADTC®) entwickelt [2, 39]. Er eignet sich sowohl zur Statuserhebung als auch zur Verlaufskontrolle der AD-Patienten. Das NETT ermöglicht mit nur 5 Fragen eine schnelle Einschätzung

der Situation des Patienten. Dabei werden der Schweregrad der Erkrankung, der Juckreiz, die Lebensqualität, die Stimmungslage und die Zufriedenheit mit der Therapie in einem 3-stufigen Bewertungssystem (2 = stark/oft, 1 = mittelmässig/gelegentlich, 0 = gar nicht) abgefragt. Im Vergleich zum ADTC wurde die Bewertungsskala von 5 auf 3 Stufen reduziert und die Punktzuordnung umgedreht (kein Befall = 0 Punkte). Anstatt des unspezifischen Kriteriums „Bothering“ wurde die Zufriedenheit mit der Therapie aufgenommen. Juckreiz und/oder gestörter Nachtschlaf wurde zusammengefasst. Dadurch kann man die Testergebnisse analog zu der für die Psoriasis vorgeschlagenen „Rule of 3“ [41] beurteilen, was das Management

chronisch entzündlicher Hauterkrankungen in der Praxis deutlich vereinfacht. Summenwerte von 0-2 Punkten zeigen einen zufriedenstellenden Verlauf, bei 3-6 Punkten sollte die Therapie kontrolliert und ggf. angepasst werden, bei 7-10 Punkten sollte die Therapie modifiziert werden. Bei Patienten, bei denen der BSA – Wert >10 liegt oder bei denen sensitive Areale betroffen sind/oder die einen NETT – Wert >6 aufweisen, sollte – nach allergologischer Abklärung bzw. Sanierung der Triggerfaktoren – geprüft werden, ob diese für eine Systemtherapie in Frage kommen. Hierzu hat sich – auch für die Absicherung gegenüber den Kostenträgern – die o.g. Checkliste bewährt. (Abb. 2).

NETT: Neurodermitis Evaluierungstest Tool			
Punkte	2	1	0
1. Wie sehr haben Sie in den vergangenen 4 Wochen unter den körperlichen Beschwerden der AD (Juckreiz, Schuppung, Nässen) gelitten?	stark	mittelmässig	gar nicht
2. Wie sehr hat die Erkrankung / Juckreiz in der letzten Woche Ihren Nachtschlaf gestört?"	oft	gelegentlich	gar nicht
3. Wie sehr war Ihre Lebensqualität in den vergangenen 4 Wochen wegen Ihrer AD eingeschränkt?	stark	mittelmässig	gar nicht
4. Wie oft war ihre Stimmung in den vergangenen 4 Wochen depressiv oder ängstlich?	oft	gelegentlich	gar nicht
5. Wie oft war die Therapie für Ihre AD in den letzten 4 Wochen nicht ausreichend um die Beschwerden zu kontrollieren?	oft	gelegentlich	gar nicht
			Summe
<p>> 6 Punkte: AD nicht kontrolliert. Therapie modifizieren</p> <p>3-6 Punkte: AD mittelmässig kontrolliert. Therapie überprüfen</p> <p>< 3 Punkte: AD unter Kontrolle, Therapie weiter</p>			

Abb.3: Das neue „Neurodermitis Evaluierungstest Tool“ (NETT) ermöglicht eine schnelle und effektive Einschätzung des Leidensdrucks und Verlaufskontrolle unter Therapie.



Infektionen im Vordergrund
Topische
Antiseptika
u/o. Antibiotika

Ausgedehnter Befall
Systemische
antiinfektiöse
Therapie

Leichte AD

Topische Therapie EILT

TCS Klasse 2-3
TCI

Mittelschwere AD

**Kurzzeittherapie /
Intervalltherapie:**

ABFT
oder
Systemische
Steroide
Ciclosporin

**Mittelschwere und
Schwere AD**

Langzeittherapie:

Dupilumab
Baricitinib

NETT alle 4 Wo

Topische Begleittherapie: EILT

NETT alle 8-12 Wo

NETT

< 3 Intervalltherapie ausschöpfen
Langzeittherapie fortsetzen

3-6 überprüfen

> 6

Legende:

AD: Atopische Dermatitis
ABFT: ambulante
Balneofototherapie (Sole)
BSA: Body surface area
EASI: Eczema Area and
Severity Index
EILT:
Entzündungsinhibierende
Lokaltherapie
NETT: Neurodermitis
Evaluierungs- und Test Tool
SCORAD: Scoring atopic
dermatitis
TCS: Topische Kortikosteroide
TCI: Topische
Calcineurininhibitoren

NETT individuell

Leichte AD

**Intensivierte
Lokaltherapie**

TCS Klasse 3-4
UVB 311nm

Mittelschwere AD

**Wechsel der
Kurzzeit/
Intervalltherapie**

**Umstellung auf
Langzeittherapie**

**Mittelschwere und
schwere AD**

**Wechsel der
Langzeittherapie**

Abb.4: Praxisnaher Behandlungspfad bei atopischer Dermatitis

6. Der Behandlungspfad Atopische Dermatitis - ein praxisnahes Werkzeug

Die atopische Dermatitis stellt, neben der Psoriasis, die wichtigste chronisch entzündliche Hauterkrankung in der Praxis dar.

Die **Arbeitsgemeinschaft Atopische Dermatitis des onkoderm-Netzwerks** hat in einem mehrstufigen Prozess den vorliegenden Therapiealgorithmus (Behandlungspfad) schrittweise entwickelt und konsentiert. Das Ziel des Behandlungspfades liegt vor allem in der Vereinfachung der Indikationsstellung und besseren Übersicht der Behandlungsoptionen. Besonders relevant erschien den Autoren die nachvollziehbare und unter Praxisbedingungen umsetzbare Definition von Einstiegs-kriterien für eine System- bzw. eine Erhaltungstherapie (**Abb. 3 und 4**).

Bei der Wahl der Systemtherapie ist vor allem eine Unterscheidung anhand der Schubfrequenz wichtig. Patienten, die nur saisonal schwerere Schübe ihrer AD aufweisen, benötigen ein anderes Vorgehen als Patienten, bei denen eine kontinuierliche Krankheitsaktivität vorliegt. Für diese kommt eher eine Dauertherapie z.B. mit einem Biologikum oder (soweit zugelassen) einem JAK-Inhibitor in Frage. Zudem müssen bei der Wahl der Therapie das Alter (Dupilumab: Zulassung ab 12 Jahre, Baricitinib ab 18 Jahre), weitere Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis (z.B. Asthma bronchiale, Rhinitis allergica) und Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten (z.B. CYP3A4 Hem-

mung durch CSA,) berücksichtigt werden.

Bei Vorstellung eines Patienten mit AD erfolgt die Aufklärung und Einleitung von Basistherapie, eine Umfelddiagnostik zur Atopie, Überprüfung der Möglichkeiten zur AD-Schulung (z.B. AGNES), bei vorhandener Hausstaubmilbenallergie ein Encasing der Bettwäsche sowie die Überprüfung auf psychosomatische Begleitfaktoren und ggf. Einleitung einer psychosomatischen Begleittherapie.

Liegt ein Befall von <10% der Körperoberfläche vor und kein Befall sensitiver Areale, erfolgt primär die Lokalthherapie nach dem EILT-Schema. Bei Befall >10% der Körperoberfläche oder sensitiver Areale wird die Notwendigkeit einer Systemtherapie überprüft. Ist NETT >6, EASI >15 oder SCORAD >25 besteht mindestens eine mittelschwere AD. Diese kann mit niedriger oder hoher Schubfrequenz verlaufen.

Bei niedriger Schubfrequenz würde zunächst eine Kurzzeittherapie oder eine Intervalltherapie erwogen werden. Hierfür eignen sich die ABFT (maximal 35 Bäder/6 Monate Pause), systemische Steroide oder CSA, die in aller Regel mit einer topischen Begleittherapie nach dem EILT-Schema kombiniert werden. Bei mittelschwerer AD mit hoher Schubfrequenz oder schwerer AD sollte primär eine Dauertherapie mit den aktuell zugelassenen Substanzen eingeleitet werden, ebenso bei Versagen der Kurzzeittherapie. Der Therapieerfolg wird regelmäßig mit NETT überprüft, bei alleiniger Lokalthherapie etwas häufiger (alle 4-6 Wochen) als bei

Systemtherapien (je nach Präparat alle 8-12 Wochen).

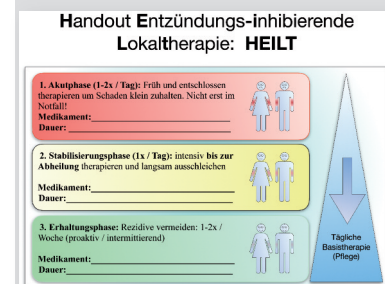
Eine wirksame Intervalltherapie (NETT <3) wird ausgeschöpft, eine Dauertherapie fortgeführt. Bei Versagen einer Dauertherapie (NETT >6) sollte diese gewechselt werden.

Falls bei lokalisierter leichter AD die Lokalthherapie mit TCS der Klasse II-III sowie mit TCI nicht zum Erfolg führt (NETT >6), kann die Therapie mit Hilfe von TCS der Klassen III-IV sowie UVB 311nm Bestrahlung kurzzeitig intensiviert werden.

Sollte auch dies nicht den gewünschten Erfolg bringen, ist die Indikation für eine Systemtherapie zu prüfen („Upgrading“).

Zur Verbesserung der Adhärenz wird aktuell ein gedrucktes und praktikables **Handout zu EILT** mit dem Namen **HEILT** vorbereitet.

Dieses Handout wird zukünftig über onkoderm zur Verfügung gestellt und kann dann über die Adresse mail@onkoderm.de angefordert werden.



7. Besonderheiten bei der Behandlung von Kindern (0-18 Jahre)

Die Behandlung der AD stellt vor allem bei Patienten vor dem 18. Lebensjahr eine besondere Herausforderung dar, weil labelbedingt weniger Medikamente zur Verfügung stehen als bei Erwachsenen, zudem der Leidensdruck der Eltern hoch ist und sie daher auf hautärztliche Hilfe hoffen und drängen.

Die Erkrankung weist in den vier verschiedenen Entwicklungsphasen (Säuglinge <0-1 Jahr>, Vorschulkinder <2-6 Jahre>, Schulkinder <7-11 Jahre> und Jugendliche <12-18 Jahre>) teilweise behandlungsrelevante Unterschiede auf. So stehen im Säuglingsalter nur topische oder systemische Kortikosteroide zur Verfügung wobei sich die AD häufig bereits nach wenigen Lebensmonaten auch mit besonders schweren Schüben manifestiert. Bezüglich der Eltern bedarf der Einsatz dieser Medikamente einen erhöhten Beratungsbedarf, denn vielfach lehnen die Eltern aus (in der Regel unbegründeter) Angst vor Nebenwirkungen gerade Steroide grundsätzlich ab.

Besonders zu beachten ist, dass nur TCS mit einem hohen therapeutischen Index (TIX) verwendet werden, z.B. Methylprednisolona-ceponat, Hydrocortisonbutyrat, Prednicarbat oder Mometason. Auch die flächenmäßige Begrenzung und die im Vergleich zum Erwachsenen unterschiedlichen Körperproportionen sollte bedacht werden, um nicht auch bei „nur“ äußerlicher Anwendung doch sys-

temische Wirkspiegel zu erhalten. Nützlich bei sehr häufigen und intensiven Schüben kann die Anwendung von Calcineurininhibitoren (TCI) sein, die auf der Kinderhaut in der Regel nicht brennen. Zu beachten ist die Zulassung der TCI-Präparate erst ab dem zweiten Lebensjahr (Vorschulkind-Alter).

Oberstes Ziel einer Beratung (im Idealfall mit beiden Elternteilen) muss die Anwendung der Basispflege sowie die richtige und ausreichend lange Anwendung von kortikoidhaltigen Externa sein (entsprechend EILT).

Emollientien sind ein wichtiger Grundbaustein der Basistherapie. Dabei sollte bei Säuglingen und Vorschulkindern auf den Einsatz von Polidocanol oder Urea verzichtet werden, da beides auf der Kinderhaut stark brennt. Ein Ansäuern beim Waschen bringt die Wäsche auf den leicht sauren pH 5 der Körperoberfläche und kommt der empfindlichen Haut damit entgegen. Gerade bei Säuglingen und Vorschulkindern besteht häufig eine Fehlbesiedelung der Haut mit *S. aureus* (SA) oder Streptokokken und damit die Gefahr einer Impetiginisierung des Ekzems. In der Regel reicht die Anwendung von kortikoidhaltigen Externa um die Hautintegrität wiederherzustellen und vor allem den Juckreiz zu stillen.

Kritisch im Kindesalter werden immer wieder Nahrungsmittelallergien als Triggerfaktor diskutiert. Hier verweisen wir auf die aktuelle S2k-Leitlinie Nahrungsmittelallergien [42].

Generell sollten Nahrungsmittel mit starkem (Frucht)- Säuregehalt, wie Orangen- oder Apfelsaft, sowie Tomaten in größeren Mengen vermieden werden, um Hautirritationen zu vermeiden.

Für jugendliche Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD, die für eine Systemtherapie zur Krankheitskontrolle in Frage kommen, steht ab dem 12. Lebensjahr Dupilumab als Therapieoption zur Verfügung (siehe oben). Für jüngere Patienten ab 6 Jahren wird demnächst eine Zulassung für Dupilumab erwartet. Für Vorschulkinder fehlen derzeit systemische Therapieoptionen außer oralen Kortikosteroiden, die wiederum keinesfalls für eine Dauertherapie in Betracht kommen. Auch eine unterstützende UV-Therapie kommt für diese Patienten nicht in Frage.

Hier bleibt nur die patientenindividuelle Nutzen-/Risiko-Abwägung eines Off-Label-Einsatzes von Ciclosporin und/oder Dupilumab, der beim Kostenträger zu beantragen wäre. Die Fachinformation von Ciclosporin stellt hierbei ein Hindernis dar; die Tatsache, dass derzeit klinische Studien des Wirkstoffes Dupilumab für diese Altersgruppe bei schwerer AD laufen, kann für einen solchen Antrag hilfreich sein.



Foto 5: Schwere atopische Dermatitis bei einem Kind

8. Sonderformen der Atopischen Dermatitis

Sonderform	Charakteristika	Therapiebesonderheiten
Hand- und Fußekzeme	<ul style="list-style-type: none"> • Prävalenz von etwa 0,5% • Häufig chronischer Verlauf (Definition: ab 3 Monate trotz Therapie oder ≥ 2 Rezidive innerhalb von 12 Monaten) • Multiple Triggerfaktoren • Stress- und Emotionsabhängig • Bei Rauchern schlimmer • korrekte Galenik sowie eine intensive Barriere-erhaltende allergenarme Pflege besonders wichtig 	<ul style="list-style-type: none"> • Im akuten Stadium (dyshidrotisches Handekzem) Anwendung von Eichenrinden-Extrakt Handbädern hilfreich. • TCS oder TCI nach EILT Schema • Lokale (Balneo-) Fototherapie Bei chronischem Handekzem und Nichtansprechen von TCS oder TCI: • Aitretinoin (Toctino) 10 oder 30 mg. Standardtherapiedauer 3–6 Monate. • Direktes Absetzen nach Abheilung ist möglich, keine Tachyphylaxie • Nebenwirkungen: <ul style="list-style-type: none"> • Kopfschmerzen, TSH-Erniedrigung, Cholesterin- oder Triglyceriderhöhungen • Teratogenität => ausreichende Kontrazeption!
Atopisches Kopfekzem	<ul style="list-style-type: none"> • Trockene Kopfhaut mit feinlamellärer Schuppung • Ausgeprägter Juckreiz 	<ul style="list-style-type: none"> • Haarshampoos mit Tensiden auf Zuckerbasis, • TCS Lösungen (vorzugsweise mit geringem Alkoholgehalt und rückfettenden Eigenschaften), Emulsionen, Schaum • Lösung der Schuppen: Dimeticon Lösung oder Salicylsäure Lösungen, ggf in fixer Kombination mit TCS verwendet • In hartnäckigen Fällen bietet sich eine lokale UVB 311nm Lichttherapie (Psorkamm) an.
Mikrobielles/ nummuläres Ekzem	<ul style="list-style-type: none"> • Münzförmige, scharf begrenzte, teils nässende und krustig bedeckte Ekzemherde. • Die Ekzeme entwickeln sich bevorzugt an den Streckseiten der oberen und unteren Extremitäten. • Häufig findet sich eine Mischbesiedelung der Läsionen mit Staphylokokken und anderen Hautkeimen. 	<ul style="list-style-type: none"> • Topische Antiseptika in Kombination mit TCS <ul style="list-style-type: none"> • Beispiel: Flumetason/Triclosan • Topische Antibiotika mit TCS in Fixkombination <ul style="list-style-type: none"> • Beispiel: Betamethason/Gentamycin, Betamethason/Fusidinsäure • Topische Antimykotika mit TCS in Fixkombination <ul style="list-style-type: none"> • Beispiel: Betamethason/Clotrimazol, Flupredniden/Miconazol • Bei ausgeprägtem Befall interne Antibiose

Übersicht der Sonderformen: Charakteristika und Therapiebesonderheiten

9. Zusammenfassung und Ausblick

Die Behandlung der atopischen Dermatitis ist auf der einen Seite seit Jahren vertrautes Grundelement dermatologischer Tätigkeit. Auf der anderen Seite ist insbesondere die Behandlung der mittelschweren und schweren AD eine bislang nur unzureichend gelöste Aufgabe. Mit Einführung von neuen systemischen Therapieoptionen für die Behandlung der AD beginnt nun eine Entwicklung, die in den nächsten Jahren möglicherweise ähnlich dynamisch wie bei der Psoriasis verlaufen könnte. Hierfür wollen wir mit dem vorliegenden Behandlungspfad eine Grundlage legen. Im Gegensatz zur Psoriasis ist die atopische Dermatitis in der Regel keine chronisch-stationäre Erkrankung, so dass uns der zeitliche Verlauf der Erkrankung besonders

wichtig für die Therapieentscheidung erscheint. Damit weicht der Pfad erstmalig deutlich von der auch in der Leitlinie immer noch propagierten Stufentherapie ab, bei der die Therapie einfach eskaliert wird.

Bei der Erstvorstellung eines Patienten mit AD sollte in der Praxis immer die Aufklärung über und Einleitung von Basistherapie, eine Umfelddiagnostik zur Atopie, Überprüfung der Möglichkeiten zur AD-Schulung (z.B. AGNES) erfolgen. Da die AD, wie der alternative Name Neurodermitis ausdrückt, sehr auf psychische Reize, wie z.B. Stress reagiert, empfiehlt sich die Überprüfung psychosomatischer Begleitfaktoren und ggf. die Einleitung einer psychosomatischen Begleittherapie. Bei vorhandener Hausstaubmilbenallergie sollten Encasings der Schlafstelle durchgeführt werden.

Wir möchten durch Einführung des

EILT-Schemas „allgemeingültige“ Prinzipien der entzündungsinhibierenden Lokalthherapie einführen. Liegt ein Befall von <10% der Körperoberfläche vor und kein Befall sensitiver Areale, erfolgt primär die Lokalthherapie nach dem EILT-Schema (**Seite 5**).

Primär empfehlen wir den Einsatz von Klasse II-Steroiden, bei mangelhaftem Ansprechen sollte ein Wechsel auf Klasse III-IV-Steroide erfolgen. Führt bei lokalisierter, leichter AD die Lokalthherapie nach dem EILT-Schema nicht zum Erfolg (NETT >6), kann die Therapie mit Hilfe einer Lichttherapie, z.B. UVB 311nm, kurzzeitig intensiviert werden.

Stehen (Super)-Infektionen im Vordergrund, sollte je nach Ausdehnung und Schweregrad des infektiösen Geschehens auf eine topische oder systemische antimikrobielle Therapie zurückgegriffen werden (**Seite 6**).

Eine prophylaktische, antiseptische/antibiotische (Lokal-)Therapie empfehlen wir nicht.

Bei einem Befall >10% der Körperoberfläche oder sensitiver Areale wird die Notwendigkeit einer Systemtherapie überprüft. Mit NETT bieten wir ein einfaches alltags-taugliches Tool zur Einschätzung der Therapiebedürftigkeit bzw. des Therapieerfolges. Bei NETT >6, EASI >15 oder SCORAD >25 besteht mindestens eine mittel-schwere AD. Diese kann in niedriger oder hoher Schubfrequenz verlaufen.

Anhand unseres Therapiealgorithmus lässt sich in jeder Erkrankungsphase eine Einschätzung der notwendigen Maßnahmen treffen.

Bei niedriger Schubfrequenz empfehlen wir eine Kurzzeittherapie oder eine Intervalltherapie. Hierfür eignen sich die konventionelle Lichttherapie oder ABFT (maximal 35 Sole-Bäder pro Zyklus/6 Monate Pause), systemische Steroide oder CSA, die in der Regel mit einer topischen Begleittherapie nach dem EILT-Schema kombiniert werden. Bei mittelschwerer AD mit hoher Schubfrequenz oder schwerer AD sollte primär eine Langzeittherapie mit einem Biologikum oder Small Molecules eingeleitet werden, ebenso bei Versagen der Kurzzeittherapie bei niedriger Schubfrequenz.

Der Therapieerfolg kann regelmäßig mit dem einfachen NETT-Praxistool zur Verlaufskontrolle

überprüft werden; bei alleiniger Lokalthherapie etwas häufiger (alle 4-6 Wochen) als bei Systemtherapie (je nach Präparat alle 8-12 Wochen). Eine wirksame (NETT <3) Intervalltherapie wird ausgeschöpft, eine Dauertherapie fortgeführt. Bei einem NETT zwischen 3-6 sollte die Therapie in Absprache mit dem Patienten modifiziert werden.

Der neue Behandlungspfad AD soll ein praxisnahes Werkzeug darstellen, mit dessen Hilfe auch die neuen Optionen in der systemischen Therapie besser zugeordnet werden können. Ziel ist eine nachhaltige Verbesserung der Versorgung von Patienten mit atopischer Dermatitis (Neurodermitis).

10. Literaturverzeichnis

1. Werfel T, Aberer W, Augustin M, Biedermann T, Folster-Holst R, Friedrichs F, Gieler U, Heratizadeh A, Kapp A, Przybilla B, Rietschel E, Schlaeger M, Schmid-Grendelmeier P, Sitters H, Staab D, Szczepanski R, Vieluf D, Voigtmann I, Worm M. [Atopic dermatitis: S2 guidelines]. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2009; 7 Suppl 1: S1-46.

2. Pariser DM, Simpson EL, Gadkari A, Bieber T, Margolis DJ, Brown M, Nelson L, Mahajan P, Reaney M, Guillemin I, Mallya UG, Eckert L. Evaluating patient-perceived control of atopic dermatitis: design, validation, and scoring of the Atopic Dermatitis Control Tool (ADCT). *Curr Med Res Opin.* 2020; 36: 367-76.

3. Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, Cork MJ. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 54: 1-15; quiz 16-8.

4. Cury Martins J, Martins C, Aoki V, Gois AF, Ishii HA, da Silva EM. Topical tacrolimus for atopic dermatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; CD009864.

5. Alaïti S, Kang S, Fiedler VC, Ellis CN, Spurlin DV, Fader D, Ulyanov G, Gadgil SD, Tanase A, Lawrence I, Scotellaro P,

Raye K, Bekersky I. Tacrolimus (FK506) ointment for atopic dermatitis: a phase I study in adults and children. *J Am Acad Dermatol.* 1998; 38: 69-76.

6. Wollenberg A, Reitamo S, Girolomoni G, Lahfa M, Ruzicka T, Healy E, Gianetti A, Bieber T, Vyas J, Deleuran M, European Tacrolimus Ointment Study G. Proactive treatment of atopic dermatitis in adults with 0.1% tacrolimus ointment. *Allergy.* 2008; 63: 742-50.

7. Thaci D, Reitamo S, Gonzalez Ensenat MA, Moss C, Boccaletti V, Cainelli T, van der Valk P, Buckova H, Sebastian M, Schuttelaar ML, Ruzicka T, European Tacrolimus Ointment Study G. Proactive disease management with 0.03% tacrolimus ointment for children with atopic dermatitis: results of a randomized, multicentre, comparative study. *Br J Dermatol.* 2008; 159: 1348-56.

8. Dahnhardt D, Bastian M, Dahnhardt-Pfeiffer S, Buchner M, Folster-Holst R. Comparing the effects of proactive treatment with tacrolimus ointment and mometasone furoate on the epidermal barrier structure and ceramide levels of patients with atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat.* 2020: 1-9.

9. Chittock J, Brown K, Cork MJ, Danby SG. Comparing the Effect of a Twice-weekly Tacrolimus and Betame-

thasone Valerate Dose on the Subclinical Epidermal Barrier Defect in Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 2015; 95: 653-8.

10. Buchau AS, MacLeod DT, Morizane S, Kotol PF, Hata T, Gallo RL. Bcl-3 acts as an innate immune modulator by controlling antimicrobial responses in keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 2009; 129: 2148-55.

11. Lambers H, Piessens S, Bloem A, Pronk H, Finkel P. Natural skin surface pH is on average below 5, which is beneficial for its resident flora. *Int J Cosmet Sci.* 2006; 28: 359-70.

12. Averbeck M, Gebhardt C, Emmrich F, Treudler R, Simon JC. Immunologic principles of allergic disease. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2007; 5: 1015-28.

13. Volz T, Kaesler S, Skabytska Y, Biedermann T. [The role of the innate immune system in atopic dermatitis]. *Hautarzt.* 2015; 66: 90-5.

14. Heinlin J, Schiffner-Rohe J, Schiffner R, Einsele-Kramer B, Landthaler M, Klein A, Zeman F, Stolz W, Karrer S. A first prospective randomized controlled trial on the efficacy and safety of synchronous balneophototherapy vs. narrow-band UVB mono-therapy for atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011; 25: 765-73.

15. Hoffmann V, Hasford J. Aktiv kontrollierte, randomisierte, multizentrische Phase III Studie zum Nachweis des Zusatznutzens der synchronen Balneo-Phototherapie bei Patienten mit atopischem Ekzem (Neurodermitis). 2017.
16. von Kobyletzki G, Freitag M, Herde M, Hoxtermann S, Stucker M, Hoffmann K, Altmeyer P. [Phototherapy in severe atopic dermatitis. Comparison between current UVA1 therapy, UVA1 cold light and combined UVA-UVB therapy]. *Hautarzt*. 1999; 50: 27-33.
17. Krutmann J, Czech W, Diepgen T, Niedner R, Kapp A, Schopf E. High-dose UVA1 therapy in the treatment of patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 1992; 26: 225-30.
18. El Ghissassi F, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Freeman C, Galichet L, Coglianov V. A review of human carcinogens—Part D: radiation. *The Lancet Oncology*. 2009; 10: 751-52.
19. Herzinger T, Berneburg M, Ghoreschi K, Gollnick H, Holzle E, Honigs-mann H, Lehmann P, Peters T, Rocken M, Scharffetter-Kochanek K, Schwarz T, Simon J, Tanew A, Weichenthal M. S1-Guidelines on UV phototherapy and photochemotherapy. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2016; 14: 853-76.
20. Atherton DJ, Cohen BL, Knobler E, Garzon M, Morelli JG, Tay YK, Weston WL, Taieb A, Morison WL, Rasmussen JE. Phototherapy for children. *Pediatr Dermatol*. 1996; 13: 415-26.
21. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gieler U, Girolomoni G, Lau S, Muraro A, Czarnecka-Operacz M, Schafer T, Schmid-Grendelmeier P, Simon D, Szalai Z, Szepletowski JC, Taieb A, Torrelo A, Werfel T, Ring J, European Dermatology Forum tEAoD, Venereology tEAoA, Clinical Immunology tETFoADEFoA, Airways Diseases Patients' Associations tESfD, Psychiatry tESoPDGA, Asthma European N, the European Union of Medical S. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018; 32: 850-78.
22. Halling AS, Loft ND, Silverberg JI, Guttman-Yassky E, Thyssen JP. Real-world evidence of dupilumab efficacy and risk of adverse events: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2020. doi: 10.1016/j.jaad.2020.08.051
23. Uchida H, Kamata M, Mizukawa I, Watanabe A, Agematsu A, Nagata M, Fukaya S, Hayashi K, Fukuyasu A, Tanaka T, Ishikawa T, Ohnishi T, Tada Y. Real-world effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in Japanese patients: a single-centre retrospective study. *Br J Dermatol*. 2019; 181: 1083-85.
24. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, Simpson EL, Papp KA, Hong HC, Rubel D, Foley P, Prens E, Griffiths CEM, Etoh T, Pinto PH, Pujol RM, Szepletowski JC, Ettl K, Kemeny L, Zhu X, Akinlade B, Hultsch T, Mastey V, Gadkari A, Eckert L, Amin N, Graham NMH, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD, Shumel B. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017; 389: 2287-303.
25. Alexis AF, Rendon M, Silverberg JI, Pariser DM, Lockshin B, Griffiths CE, Weisman J, Wollenberg A, Chen Z, Davis JD, Li M, Eckert L, Gadkari A, Shumel B, Rossi AB, Graham NM, Ardeleanu M. Efficacy of Dupilumab in Different Racial Sub-groups of Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis in Three Randomized, Placebo-Controlled Phase 3 Trials. *J Drugs Dermatol*. 2019; 18: 804-13.
26. de Bruin-Weller M, Thaci D, Smith CH, Reich K, Cork MJ, Radin A, Zhang Q, Akinlade B, Gadkari A, Eckert L, Hultsch T, Chen Z, Pirozzi G, Graham NMH, Shumel B. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFE). *Br J Dermatol*. 2018; 178: 1083-101.
27. Blauvelt A, Simpson EL, Tying SK, Purcell LA, Shumel B, Petro CD, Akinlade B, Gadkari A, Eckert L, Graham NMH, Pirozzi G, Evans R. Dupilumab does not affect correlates of vaccine-induced immunity: A randomized, placebo-controlled trial in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2019; 80: 158-67 e1.
28. Davis JD, Bansal A, Hassman D, Akinlade B, Li M, Li Z, Swanson B, Hamilton JD, DiCioccio AT. Evaluation of Potential Disease-Mediated Drug-Drug Interaction in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis Receiving Dupilumab. *Clin Pharmacol Ther*. 2018; 104: 1146-54.
29. Wollenberg A, Beck LA, Blauvelt A, Simpson EL, Chen Z, Chen Q, Shumel B, Khokhar FA, Hultsch T, Rizova E, Rossi AB, Graham NMH, Pirozzi G, Lu Y, Ardeleanu M. Laboratory safety of dupilumab in moderate-to-severe atopic dermatitis: results from three phase III trials (LIBERTY AD SOLO 1, LIBERTY AD SOLO 2, LIBERTY AD CHRONOS). *Br J Dermatol*. 2020; 182: 1120-35.
30. Guttman-Yassky E, Blauvelt A, Eichenfield LF, Paller AS, Armstrong AW, Drew J, Gopalan R, Simpson EL. Efficacy and Safety of Lebrikizumab, a High-Affinity Interleukin 13 Inhibitor, in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 2b Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2020; 156: 411-20.
31. Stander S, Yosipovitch G, Legat FJ, Lacour JP, Paul C, Narbutt J, Bieber T, Misery L, Wollenberg A, Reich A, Ahmad F, Piketty C. Trial of Nemozumab in Moderate-to-Severe Prurigo Nodularis. *N Engl J Med*. 2020; 382: 706-16.
32. Silverberg JI, Pinter A, Pulka G, Poulin Y, Bouaziz JD, Wollenberg A, Murrell DF, Alexis A, Lindsey L, Ahmad F, Piketty C, Clucas A. Phase 2B randomized study of nemozumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis and severe pruritus. *J Allergy Clin Immunol*. 2020; 145: 173-82.
33. Chan S, Cornelius V, Cro S, Harper JI, Lack G. Treatment Effect of Omalizumab on Severe Pediatric Atopic Dermatitis: The ADAPT Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2019.
34. Wollenberg A et al. Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2). *Brit J Derm*. Online available. doi:10.1111/bjd.19574
35. Silverberg JI et al. Tralokinumab plus topical corticosteroids for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: results from the double-blind, randomized, multicentre, placebo-controlled phase III ECZTRA 3 trial. *Brit J Derm*. Online available. doi:10.1111/bjd.19573
36. Simpson EL, Lacour JP, Spelman L, Galimberti R, Eichenfield LF, Bissonnette R, King BA, Thyssen JP, Silverberg JI, Bieber T, Kabashima K, Tsunemi Y, Costanzo A, Guttman-Yassky E, Beck LA, Janes JM, DeLozier AM, Gamalo M, Brinker DR, Cardillo T, Nunes FP, Paller AS, Wollenberg A, Reich K. Baricitinib in patients with mo-

derate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomized monotherapy phase III trials. *Br J Dermatol.* 2020.

37. Eric L Simpson, Rodney Sinclair, Seth Forman, Andreas Wollenberg, Roland Aschoff, Michael Cork, Thomas Bieber, Jacob P Thyssen, Gil Yosipovitch, Carsten Flohr et al. *Lancet.* 2020 Jul 25;396:255-266. Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 3 trial

38. Guttman-Yassky E, Thaci D, Pangan AL, Hong HC, Papp KA, Reich K, Beck LA, Mohamed MF, Othman AA, Anderson JK, Gu Y, Teixeira HD, Silverberg JI. Upadacitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis: 16-week results from a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 145: 877-84.

39. Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T, Diepgen T, Folster-Holst R, Gieler U, Kahle J, Kapp A, Nast A, Nemat K, Ott H, Przybilla B, Roecken M, Schlaeger M, Schmid-Grendelmeier P, Schmitt J, Schwennesen T, Staab D, Worm M. S2k guideline on diagnosis and treatment of atopic dermatitis - short version. *Allergo J Int.* 2016; 25: 82-95.

40. Simpson E, Eckert L, Gadkari A, Mallya UG, Yang M, Nelson L, Brown M, Reaney M, Mahajan P, Guillemin I, Boguniewicz M, Pariser D. Validation of the Atopic Dermatitis Control Tool (ADCT(c)) using a longitudinal survey of biologic-treated patients with atopic dermatitis. *BMC Dermatol.* 2019; 19: 15.

41. von Kiedrowski R, Dirschka T, Krähn-Senfleben G, Kurzen H, Ostendorf R, Quist SR, Reinhold U, Sebastian M, Termeer C. Aktualisierter, praxisnaher Behandlungspfad (Psoriasis vulgaris) *Der Deutsche Dermatologe* 2019; 9 (Suppl.) 1-24

42. Worm M, Reese I, Ballmer-Weber B, Beyer K, Bischoff SC, Classen M, Fischer PJ, Fuchs T, Huttegger I, Jappe U, Klimek L, Koletzko B, Lange L, Lepp U, Mahler V, Niggemann B, Rabe U, Raithel M, Saloga J, Schafer C, Schnadt S, Schreiber J, Szeplafusi Z, Treudler R, Wagenmann M, Watzl B, Werfel T, Zuberbier T, Kleine-Tebbe J. Guidelines on the management of IgE-mediated food allergies: S2k-Guidelines of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) in collaboration with the German Medical Association of Allergologists (AeDA), the German Professional Association of Pediatricians (BVKJ), the German Allergy and Asthma Association (DAAB), German Dermatological Society (DDG), the German Society for Nutrition (DGE), the German Society for Gastroenterology, Digestive and Metabolic Diseases (DGVS), the German Society for Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery, the German Society for Pediatric and Adolescent Medicine (DGKJ), the German Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the German Society for Pneumology (DGP), the German Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition (GPGE), German Contact Allergy Group (DKG), the Austrian Society for Allergology and Immunology (AE-GAI), German Professional Association of Nutritional Sciences (VDOE) and the Association of the Scientific Medical Societies Germany (AWMF). *Allergo J Int.* 2015; 24: 256-93.

onkoderm e.V.

Das bundesweite Netzwerk wurde Ende 2009 von Dermato-Onkologen gegründet, zunächst mit dem Anspruch, neueste Erkenntnisse zum Thema Hautkrebs zu vermitteln und in die niedergelassene Praxis zu tragen. Übergreifendes Ziel von onkoderm ist es aber auch, die Dermatologie als integralen Bestandteil der Gesamtmedizin zu stärken und somit das Image des Gesamtfaches Dermatologie durch hochwertige, nachhaltige und fachlich kompetente Qualität in der Versorgung zu optimieren. Folgerichtig hat sich das Netzwerk weiterentwickelt vom anfänglichen Fokus auf die Hautkrebs-Therapie hin zur Systemtherapie dermatologischer Erkrankungen und zur Entwicklung praxisnaher Werkzeuge zur Verbesserung der Versorgungssituation in Deutschland.

onkoderm[®]
Praktische Dermatologie mit System www.onkoderm.de

IMPRESSUM

Herausgeber, Copyright und verantwortlich für den Inhalt:

onkoderm e.V.

Geschäftsstelle:

August-Bebel-Straße 36
15517 Fürstenwalde/Spree
Fon: 03361-5062490
Fax: 03361-5062499
mail@onkoderm.de
www.onkoderm.de

Verantwortlich im Sinne des Presserechts:

Prof. Dr. med. Hjalmar Kurzen

Kesselschmiedstr.2
85354 Freising
kurzen@onkoderm.de

Mit freundlicher Unterstützung von LEO Pharma GmbH, Lilly Deutschland GmbH; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH