

Diplomarbeit

**HÄUFIGSTE CHRONISCHE
HAUTERKRANKUNGEN UND DEREN THERAPIE**

eingereicht von

Isidora Grbić

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Drⁱⁿ. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. i. R. Mag. pharm. Dr. Eckhard Beubler

Univ.-Prof. Dr. med. univ. Heinemann Akos

Graz, 02.07.2025

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, 02.07.2025

Isidora Grbić eh.

Danksagungen

Ich möchte mich insbesondere bei meinen Eltern, Bojana und Branko, herzlich bedanken, die mich auf meinem Weg stets unterstützt haben. Sie sind für mich ein großes Vorbild dafür, wie man diesen Beruf mit Hingabe und Verantwortung ausübt. Ich hoffe, eines Tages eine ebenso gute Ärztin zu werden wie sie beide. Ein herzliches Dankeschön richte ich auch an meine Brüder, Stevan und Vukašin. Durch ihre ganz eigene Mischung aus Herausforderung und Unterstützung haben sie mich kontinuierlich motiviert. Ebenso danke ich meiner Schwägerin Dragana und meinen Neffen, die mir in vielen Momenten neue Kraft geschenkt haben.

Ganz besonders möchte ich mich bei meiner besten Freundin Jovana bedanken. Ohne ihre Freundschaft könnte ich mir die vergangenen Jahre sowie den erfolgreichen Abschluss meines Studiums nicht vorstellen.

Abschließend danke ich Herrn Univ.-Prof. i.R. Mag. pharm. Dr. Eckhard Beubler aufrichtig für die fachkundige Betreuung meiner Diplomarbeit.

Zusammenfassung in Deutsch

Chronische Hauterkrankungen wie Acne vulgaris, Rosazea, seborrhoische Dermatitis, Psoriasis vulgaris und Neurodermitis gehören zu den häufigsten dermatologischen Krankheitsbildern weltweit. Diese Erkrankungen haben nicht nur körperliche, sondern auch erhebliche psychosoziale Auswirkungen auf die Betroffenen. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, einen umfassenden Überblick über diese Hauterkrankungen sowie deren pharmakologische und ergänzende Therapieansätze zu geben.

Grundlage der Arbeit ist eine systematische Literaturrecherche aktueller wissenschaftlicher Quellen einschließlich Fachliteratur und klinischer Leitlinien. Die Arbeit beginnt mit einer detaillierten Darstellung des Aufbaus und der Funktion der Haut. Jede von den fünf Erkrankungen wird strukturiert dargestellt.

Akne ist eine multifaktorielle Erkrankung der Talgdrüsenfollikel, die typischerweise in der Pubertät auftritt. Die Therapie richtet sich nach dem Schweregrad. Rosazea ist eine chronisch-entzündliche Dermatose des Gesichts. Die Behandlung erfolgt individuell angepasst durch antiinflammatorische Mittel sowie durch Triggervermeidung. Die seborrhoische Dermatitis ist ein chronisch-rezidivierendes Ekzem, das bevorzugt in talgdrüsenreichen Arealen wie Kopfhaut und Gesicht auftritt. Die Therapie erfolgt lokal mit Antimykotika. Psoriasis ist ebenfalls eine chronisch-entzündliche Erkrankung, die sich durch Plaques äußert. Die Behandlung reicht von topischen Therapien bis hin zu modernen Biologika, die gezielt immunologische Signalwege hemmen. Die atopische Dermatitis ist eine chronisch-entzündliche Hauterkrankung mit starker Juckreizsymptomatik und wechselhaftem Verlauf. Neben der Basistherapie mit Emollienzien kommen auch systemische Therapien mit Immunsuppressiva, Biologika oder JAK-Inhibitoren zum Einsatz.

Die Arbeit betont die Bedeutung individueller Therapiekonzepte sowie interdisziplinärer Zusammenarbeit. Zahlreiche neue Entwicklungen in der Dermatopharmakologie eröffnen vielversprechende Perspektiven für die Zukunft, erfordern aber weitere Forschung.

Abstract in Englisch

Chronic skin conditions such as acne vulgaris, rosacea, seborrheic dermatitis, psoriasis vulgaris, and atopic dermatitis are among the most common dermatological diseases worldwide. These conditions not only have physical but also significant psychosocial impacts on affected individuals. The aim of the present work is to provide a comprehensive overview of these skin conditions and their pharmacological and complementary therapeutic approaches.

The work is based on a systematic literature search of current scientific sources, including specialist literature and clinical guidelines. The work begins with a detailed presentation of the structure and function of the skin. Each of the five conditions is presented in a structured manner.

Acne is a multifactorial disease of the pilosebaceous follicles that typically occurs during puberty. Treatment is tailored to the severity of the condition. Rosacea is a chronic inflammatory dermatosis of the face. Treatment is individually adjusted using anti-inflammatory agents and by avoiding triggers. Seborrheic dermatitis is a chronic-recurrent eczema that preferentially occurs in sebum-rich areas such as the scalp and face. Local therapy is carried out with antifungals. Psoriasis is also a chronic inflammatory disease characterized by plaques. Treatment ranges from topical therapies to modern biologics that specifically inhibit immunological signaling pathways. Atopic dermatitis is a chronic inflammatory skin disease with severe itching symptoms and a fluctuating course. In addition to basic therapy with emollients, systemic therapies with immunosuppressants, biologics, or JAK inhibitors are also used.

The work emphasizes the importance of individualized therapy concepts and interdisciplinary collaboration. Numerous new developments in dermatopharmacology open up promising perspectives for the future but require further research.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen und deren Erklärung.....	1
Abbildungsverzeichnis	2
Tabellenverzeichnis	3
Einleitung	4
Material und Methoden	5
Die Haut.....	6
Aufbau	6
Epidermis (Oberhaut)	7
Dermis (Korium, Lederhaut)	8
Subcutis (Unterhaut).....	8
Hautanhangsgebilde.....	9
Funktionen.....	11
1 Acne vulgaris.....	13
1.1 Definition.....	13
1.2 Epidemiologie.....	13
1.3 Ätiologie und Pathogenese	13
1.4 Klinik und Diagnostik	14
1.5 Therapie	17
1.5.1 Topische Therapie	18
1.5.2 Systemische Therapie	19
1.5.3 Off-Label-Therapie.....	20
2 Rosazea (Acne rosacea, Couperose).....	22
2.1 Definition.....	22
2.2 Epidemiologie.....	22
2.3 Ätiologie und Pathogenese	22
2.4 Klinik und Diagnostik	23
2.5 Therapie	25
2.5.1 Topische Therapie	26
2.5.2 Systemische Therapie	26
2.5.3 Off-Label-Therapie.....	27
3 Seborrhoische Dermatitis (seborrhoisches Ekzem).....	29
3.1 Definition.....	29
3.2 Epidemiologie.....	29
3.3 Ätiologie und Pathogenese	29
3.4 Klinik und Diagnostik	29
3.5 Therapie	31
3.5.1 Topische Therapie	31
3.5.2 Systemische Therapie	31
3.5.3 Off-Label-Therapie.....	31
4 Psoriasis vulgaris (Plaque-Psoriasis).....	32
4.1 Definition.....	32
4.2 Epidemiologie.....	32
4.3 Ätiologie und Pathogenese	32
4.4 Klinik und Diagnostik	33
4.5 Therapie	35
4.5.1 Topische Therapie	35

4.5.2	Systemische Therapie	36
4.5.3	Off-Label-Therapie.....	37
5	Neurodermitis (atopische/s Dermatitis oder Ekzem).....	38
5.1	Definition.....	38
5.2	Epidemiologie.....	38
5.3	Ätiologie und Pathogenese	38
5.4	Klinik und Diagnostik	39
5.5	Therapie	42
5.5.1	Topische Therapie	42
5.5.2	Systemische Therapie	43
5.5.3	Off-Label-Therapie.....	45
	Diskussion	47
	Literaturverzeichnis	49

Abkürzungen und deren Erklärung

s.	siehe
ca.	circa
etc.	und so weiter
bzw.	beziehungsweise
z. B.	zum Beispiel
z. T.	zum Teil
insb.	insbesondere
ggf.	gegebenenfalls
Abb.	Abbildung
Tab.	Tabelle
WS	Wurzelscheide
GAG	Glykosaminoglykanen
AV	Acne vulgaris
DHEA-S	Dehydroepiandrosteronsulfat
PCOS	Polyzystische Ovarsyndrom
IL	Interleukin
TLR	Toll-like-Rezeptor
IGF	Insulin-like growth factor
CRH	Corticotropin-Releasing Hormon
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DD	Differenzialdiagnosen
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
BPO	Benzoylperoxid
E-BPO	Mikroverkapselte BPO
KI	Kontraidikationen
COC	Combined oral contraceptive
BoNT-A	Botulinum Neurotoxin A
IGA	Investigator's Global Assessment
JAK	Januskinase
STAT	Signal transducers and activators of transcription
TNF	Tumornekrosefaktor
SIBO	Small intestine bacterial overgrowth
VEGF	Vascular endothelial growth factor
SD	Seborrhoische Dermatitis
PV	Psoriasis vulgaris
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
DLQI	Dermatology Life Quality Index
PDE-4	Phosphodiesterase 4
PAR2	Protease-aktivierten Rezeptor-2
AD	Atopische Dermatitis
IgE	Immunglobulin E
SCORAD	Scoring Atopic Dermatitis Index
EASI	Eczema Area and Severity Index

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Mikroskopische Struktur (1)	6
Abbildung 2: Hautschichten mit Drüsen und Sinneszellen (3)	9
Abbildung 3: Funktionen der Haut (3)	11
Abbildung 4: Acne vulgaris (a Acne comedonica; bI und bII Acne papulopustulosa; c Acne conglobata) (1)	15
Abbildung 5: Rosazea (a Rosazea mit Erythem und Teleangiektasien; b Ausgedehnte Rosazea mit Teleangiektasien, Papeln und Pusteln; c Rhinophym) (1)	23
Abbildung 6: Überblick Therapieoptionen (19)	25
Abbildung 7: Seborrhoisches Ekzem des Erwachsenen (2)	29
Abbildung 8: Psoriasis vulgaris (8)	33
Abbildung 9: Multifaktorielle Genese der AD (1)	38
Abbildung 10: Atopische Dermatitis (a Schuppen und Krusten auf erythematösem Grund an Kapillitium, Wangen und Gesicht; b Typisches Beugenekzem in den Kniekehlen; c Vergrößerung der Hautfalten (Lichenifikation) in der Ellenbeuge; d Konfluierende Papeln/Plaques in der Ellenbeuge, leichte Schuppung) (1)	40

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Weitere Manifestationsformen der Akne (modifiziert nach (1)).....	16
Tabelle 2: Therapiealgorithmus der Deutschen Akne Leitlinien Gruppe (7).....	17
Tabelle 3: Einfluss der Aknetherapeutika auf die pathogenetischen Faktoren (1).....	18
Tabelle 4: Topika im Off-Label-Use (erstellt nach S2k-Leitlinie (19))	27
Tabelle 5: Systemische Off-Label-Therapie (erstellt nach S2k-Leitlinie (19)).....	28
Tabelle 6: Psoriasisformen (modifiziert nach (1)).....	33
Tabelle 7: Systemische Therapie bei Psoriasis vulgaris (erstellt nach S3-Leitlinie (38))...	36
Tabelle 8: Stufentherapie der AD (modifiziert nach (46))	42
Tabelle 9: Systemische Therapie (erstellt nach (46))	43

Einleitung

Chronische Hauterkrankungen stellen ein weit-verbreitetes Problem in der Bevölkerung dar, wobei viele Betroffene oft mit schwer behandelbaren Verläufen konfrontiert sind. Zu den häufigsten dieser Erkrankungen zählen Akne, Rosazea, die seborrhoische Dermatitis, Psoriasis und Neurodermitis (atopische Dermatitis). Da viele Patientinnen und Patienten täglich mit den Symptomen und Auswirkungen dieser Krankheiten zu kämpfen haben, ist die Suche nach und Anwendung von sinnvollen und hilfreichen Therapieformen von großer Bedeutung. Nicht zu unterschätzen ist dabei der erhebliche Einfluss, den diese Erkrankungen auf den psychischen Zustand der Betroffenen haben können, was eine umfassende und ausreichende Behandlung auf mehreren Ebenen essenziell macht.

Obwohl eine Vielzahl von Behandlungsansätzen existiert und kontinuierlich erforscht wird, fehlt oft eine kompakte und aktuelle Zusammenfassung. Das Hauptziel dieser Arbeit ist es, einen umfassenden Überblick sowohl über die Charakteristika der fünf genannten Hauterkrankungen als auch über die neuesten sowie bereits etablierten pharmakologischen Therapiemöglichkeiten zu geben. Die Relevanz besteht für beide Seiten: die Behandelnden und die Betroffenen.

Material und Methoden

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt, gefolgt von einer deskriptiven Analyse relevanter Publikationen und Studien, um die pharmakologische Therapie der chronischen Hauterkrankungen (Acne vulgaris, Rosazea, seborrhoische Dermatitis, Psoriasis, Neurodermitis) zu untersuchen. Die Informationsgrundlage bildeten Fachliteratur aus den Bereichen Pharmakologie und Dermatologie sowie die Datenbanken PubMed und UpToDate.

Die Haut

Aufbau

Die Haut ist das größte Organ des Körpers mit einer Fläche von etwa 1,5 bis 2 Quadratmetern und einem Gewicht von 3,5 bis 10 Kilogramm. (1, 2) Sie repräsentiert die äußere Abgrenzung des menschlichen Körpers zur Umwelt. (1, 3) Während die Felderhaut den größten Teil der Körperoberfläche bedeckt, findet sich die Leistenhaut ausschließlich an den Handflächen und Fußsohlen. (1)

Die mikroskopische Struktur der Haut ist in Abbildung 1 dargestellt und umfasst die drei Schichten: Epidermis, Dermis und Subkutis, die jeweils unterschiedliche Aufgaben erfüllen. (1, 2, 4) Zudem enthält die Haut (s. Abb. 2) als Anhangsgebilde (Adnexe) Haarfollikel, Nägel sowie Schweiß- und Talgdrüsen. (1, 3, 4)

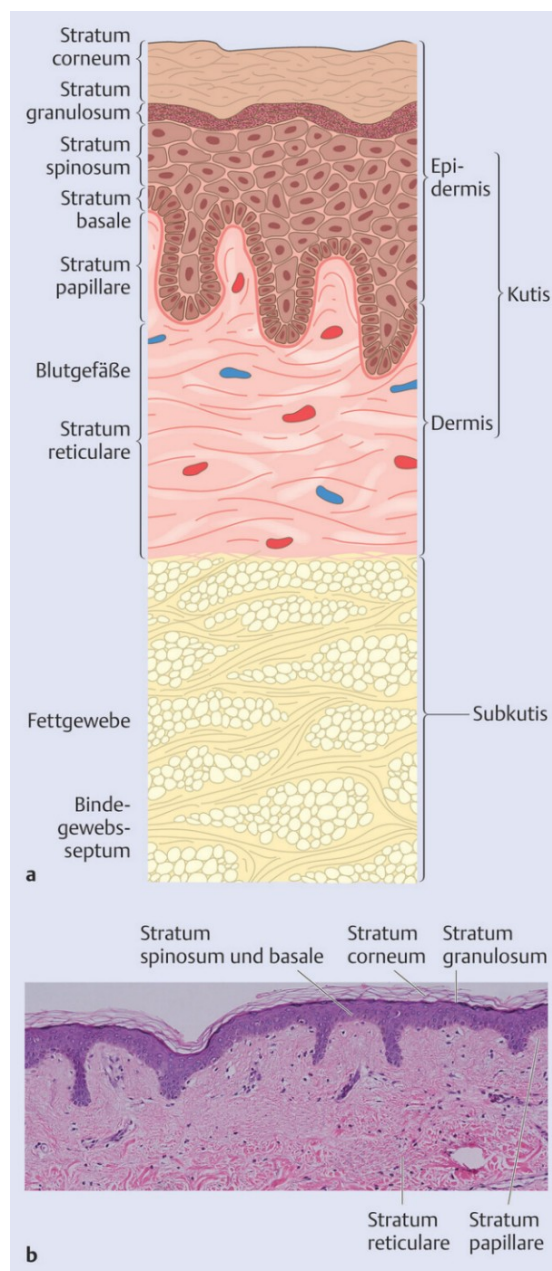


Abbildung 1: Mikroskopische Struktur (1)

Epidermis (Oberhaut)

Die äußerste Hautschicht (s. Abb. 1) setzt sich hauptsächlich aus **Keratinocyten** zusammen, die sich in unterschiedlichen Differenzierungsstadien befinden und ein mehrlagiges, verhorntes Plattenepithel bilden. (1-4)

1. Stratum corneum (Hornschicht)

Die äußerste Schicht der Epidermis wird von kernlosen, terminal differenzierten Keratinocyten (Hornzellen) gebildet. (1-4) Ihre wesentliche Funktion ist der mechanische Schutz, weshalb sie an den Palmae und Plantae stark verdickt ist. (2) An den Schleimhäuten ist diese Schicht hingegen nicht vorhanden. (4)

2. Stratum granulosum (Körnerschicht)

Im Stratum granulosum liegen die Körnerzellen (basophile Keratohyalin granula) vor, welche eine oder mehrere Zellschichten bilden. (1-4)

3. Stratum spinosum (Stachelzellschicht)

Den größten Teil der Epidermis bildet die Schicht der polygonalen, großen Keratinocyten. Diese Zellen besitzen stachelartige Ausläufer und sind untereinander durch verschiedene Zellkontakte wie Desmosomen, Adhäsionsverbindungen und Zell-Zell-Kanäle verbunden. (1-4)

4. Stratum basale (Basalschicht)

Die innerste, einzellige Basalschicht besteht aus kuboidalen Keratinocyten (Stammzellen) und bildet die Grenze zur Dermis. (1-4) Diese Basalzellen sorgen für die kontinuierliche Erneuerung des Epithels. (2, 3)

Die Epidermis erneuert sich ständig durch einen kontinuierlichen Prozess des Zellwachstums und -verlusts. Dabei findet das Zellwachstum in der Basalschicht durch die Mitose der Keratinocyten statt, während die Zellen durch Differenzierung und Apoptose schließlich verloren gehen. Die Dauer, die ein Keratinocyt benötigt, um von der Basal- bis in die Hornschicht aufzusteigen (Transitzeit), beträgt bei gesunder Haut etwa vier Wochen. (1, 2, 4)

Neben den Keratinocyten enthält das Stratum basale der Epidermis drei weitere Zelltypen: **Melanozyten**, die für die Pigmentbildung verantwortlich sind, **Merkel-Zellen**, welche als Mechanorezeptoren fungieren, sowie **Langerhans-Zellen**, die immunologische Aufgaben übernehmen. (1-4) Zudem sind in der Epidermis auch Nervenfasern zu finden. Blut- und Lymphgefäße fehlen hingegen vollständig. Die unmittelbar angrenzende Dermis, die die zahlreichen Gefäße enthält und mit der Epidermis dreidimensional verzahnt ist (s. Abb. 1), übernimmt die Versorgung. (1)

Basalmembran der Epidermis

Die Verbindung zwischen Epidermis und Dermis wird durch die **dermoepidermale Junktionszone** hergestellt, die auch für den Molekültransport zwischen diesen Schichten sowie für die Hautstabilität verantwortlich ist. Sie setzt sich aus einer äußeren *Lamina lucida* zusammen, die mittels Hemidesmosomen und Verankerungsfilamenten am Stratum basale befestigt ist, sowie aus einer inneren *Lamina densa*, die hauptsächlich aus Kollagen Typ IV besteht und an die Dermis grenzt. (1, 2, 4)

Dermis (Korium, Lederhaut)

Die Dermis mit einer variierenden Dicke von 2 bis 6 mm repräsentiert das Bindegewebe, das zwischen Epidermis und Subkutis liegt. Diese mittlere Hautschicht (s. Abb. 1) enthält neben einer extrazellulären Matrix auch verschiedene Zelltypen, Nervenfasern sowie Blut- und Lymphgefäße. (1, 2)

Hauptzellen der Dermis sind die **Fibroblasten**, deren wesentliche Aufgabe die Synthese der extrazellulären Matrix ist. Daneben finden sich **Histiozyten** und deren aktivierte Form, die Gewebsmakrophagen, welche an der Phagozytose sowie an Immunreaktionen beteiligt sind. Ebenfalls zahlreich vertreten sind **Mastzellen**, deren Granula Histamin enthält, das für allergische und entzündliche Reaktionen von Bedeutung ist. (1, 2)

In der Dermis lassen sich zwei Fasertypen unterscheiden: Kollagenfasern sowie elastische Fasern. **Kollagenfasern** bilden etwa 70 % des Trockengewichts der Dermis und sorgen für die Dehnbarkeit sowie auch für die mechanische Belastbarkeit der Haut. (1, 3, 4) Obwohl mindestens 28 verschiedene Kollagentypen existieren, dominiert Kollagen Typ I in der Lederhaut. (1) Die **elastischen Fasern** haben dagegen mit etwa 2 bis 3 % einen deutlich geringeren Anteil am Trockengewicht, sind aber für die Elastizität der Haut verantwortlich. (1, 3, 4) Eine Abnahme dieser Fasern im Alter führt zur Bildung von schlaffer Haut. (1)

Diese Fasern und Zellen sind in eine aus Proteoglykanen bestehende **Matrix** eingebettet, welche überwiegend aus Proteinen und GAG (Glykosaminoglykanen) aufgebaut ist. Hyaluronsäure ist eines der wichtigsten Glykosaminoglykane, das für die Wasserbindung und Hautelastizität verantwortlich ist. (1, 3)

Schichten der Dermis (s. Abb. 1):

1. *Stratum papillare*

Die oberflächliche Schicht der Dermis reicht zapfenförmig in die Epidermis hinein und verbindet sich direkt mit ihr. (1, 2) In dieser Schicht dominieren vor allem Matrixbestandteile, Zellen und zahlreiche Blutkapillaren, während die Fasern eher im Hintergrund stehen. (1)

2. *Stratum reticulare*

Diese Schicht enthält im Gegensatz zur oberen Schicht der Dermis überwiegend dicke Bündel von Kollagen- und elastischen Fasern. Die Anzahl der Zellen und Kapillaren ist hier geringer. Außerdem befinden sich in dieser Schicht Haarfollikel sowie Schweiß- und Talgdrüsen. (1, 2)

In der Dermis befinden sich zwei horizontale Gefäßnetzwerke (oberflächlicher und tiefer Plexus), die durch vertikal orientierte Gefäße verbunden sind (s. Abb. 2). Von vegetativen und sensiblen Nervenfasern wie auch kleineren Lymphgefäßen werden diese begleitet. (1, 2)

Subcutis (Unterhaut)

Die innerste Schicht der Haut (s. Abb. 1) setzt sich aus Binde- und Fettgewebe zusammen. Sie erfüllt überwiegend isolierende sowie mechanische Schutzfunktionen. (2) Ihre Dicke variiert in Abhängigkeit von der Lokalisation und wird zudem durch weitere Faktoren wie Geschlecht, Alter, genetische Veranlagung sowie endokrinologische Einflüsse bestimmt. (3)

Hautanhangsgebilde

Haare

Der **Haarfollikel** (s. Abb. 2) setzt sich aus dem Haarschaft, der Haarwurzel (Bulbus), den dazugehörigen Haarwurzelscheiden sowie einer Talgdrüse und Musculus arrector pili zusammen. (1, 2) Im Haarfollikel entstehen die Haare, welche auf der gesamten Hautoberfläche wachsen, außer an den Palmae und Plantae. (4) Die **Haarwurzel** wird aus der Haarmatrix und der Haarpapille gebildet, wobei die Haarmatrixzellen die Haarpapille umgeben. Diese Zellen der Haarmatrix teilen sich ungefähr zweimal täglich. Aus diesen Zellen entwickeln sich der Haarschaft sowie die innere und äußere Wurzelscheide (WS). Zusätzlich kommen hier Melanozyten vor, die für die Pigmentierung der Haare zuständig sind. (1, 4) Der **Haarschaft** setzt sich aus dem inneren Haarmark, der Haarrinde sowie der dachziegelartig angeordneten äußeren Kutikula zusammen. (1, 3, 4) Dieser könnte als totes Gewebe betrachtet werden, da die Kutikula (Oberhäutchen) aus flachen Hornzellen aufgebaut ist. Die **Wurzelscheiden** umgeben den Haarschaft. Die innere WS zerfällt im Bereich der Talgdrüsenmündung, während die äußere WS aus 2 bis 6 Zellschichten besteht und von der Basalmembran der Epidermis umhüllt ist. (1) Als **Bulge (Wulst)** wird die Ansatzstelle des M. arrector pili an der äußeren WS bezeichnet. In diesem Bereich mündet oberhalb des Bulges eine Talgdrüse. (1, 4) In bestimmten Regionen, beispielsweise in den Axillen oder der Genitalregion, befindet sich zusätzlich eine apokrine Drüse. (1)

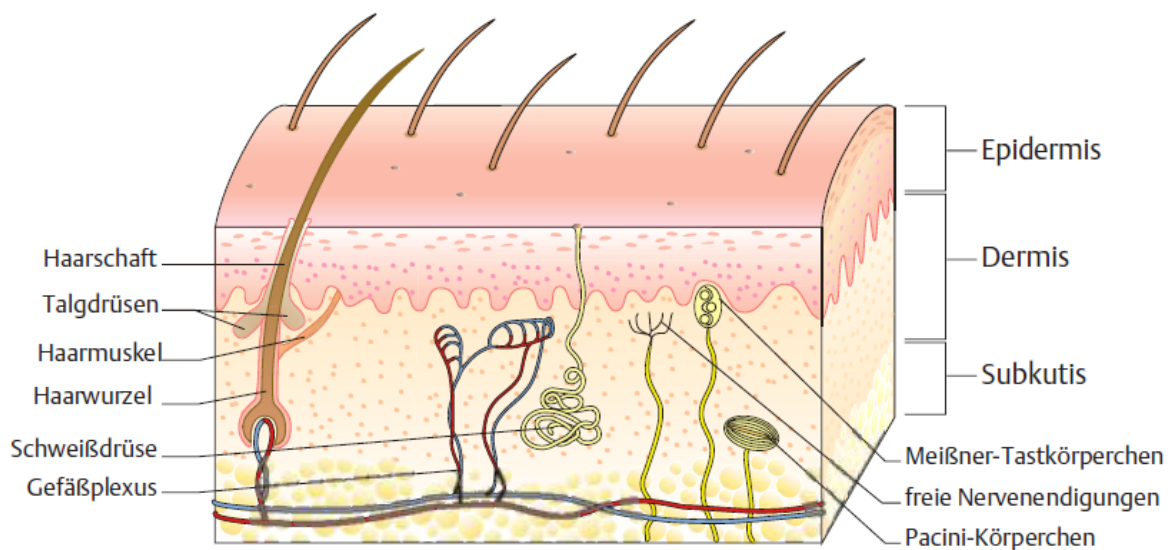


Abbildung 2: Hautschichten mit Drüsen und Sinneszellen (3)

Die *Lanugohaare* der Feten werden später durch unpigmentierte, kurze und marklose *Vellushaare* ersetzt. Die pigmentierten, dickeren und markhaltigen *Terminalhaare* sind im Bereich des Kopfes zu finden. (1, 3, 4) Während der Pubertät entwickeln sich aus Vellushaaren unter hormonellem Einfluss spezielle Terminalhaare, die als *Sexualhaare* bezeichnet werden. (3, 4) Diese treten in bestimmten Körperbereichen wie der Genitalregion, dem Bartbereich sowie den Achselhöhlen auf. (1)

Drüsen

Talgdrüsen

Diese Drüsen münden in die Haarfollikel (s. Abb. 2) und sind reichlich im Gesichtsbereich und V-förmig auf dem oberen Thorax vorhanden. Der von innen holokrin sezernierte Talg setzt sich aus Triglyceriden, Wachsesteren und freien Fettsäuren zusammen. (1, 4) Der Talg hat eine Schutzfunktion für Haare und Haut. (1, 3, 4) Die Talgproduktion unterliegt dem Einfluss verschiedener Faktoren, wobei eine gesteigerte Talgproduktion als Seborrhö und eine verminderte Produktion als Sebestase bezeichnet wird. (1, 4)

Talgdrüsen, die nicht mit den Haarfollikeln verbunden sind, werden als *ektopische oder freie Talgdrüsen* bezeichnet. Diese befinden sich vorwiegend im Bereich der Mundpartie, der Mamillarregion sowie im Anogenitalbereich. (1)

Apokrine Drüsen

Diese Drüsen befinden sich im genitoanalem, perimamillärem, axillärem und periumbilicalem Bereich. Ab der Pubertät setzt eine hormonabhängige Sekretion ein. (1, 3, 4) Ihr zähflüssiges Sekret ist kein Schweiß und besteht hauptsächlich aus Fetten. Der Schweißgeruch der apokrinen Drüsen lässt sich durch die bakterielle Zerstörung des Sekrets auf der Hautoberfläche erklären. (1)

Ekrine Drüsen

Die ca. 2 Millionen ekkrinen Drüsen (s. Abb. 2) sind über die gesamte Körperoberfläche verbreitet, insbesondere palmoplantar. Es handelt sich um Drüsen mit einem gewundenen Ende und einem langen, geraden Ausführungsgang. Ihr Sekret oder Schweiß ist eine wässrige, geruchlose und hypotone Natriumchloridlösung. (1, 3, 4) Die Thermoregulation und die Hydratation der Hornschicht sind die Hauptaufgaben dieser Drüsen. Täglich werden ≥ 5 Liter Schweiß produziert. (1) Hyperhidrose ist definiert als vermehrtes Schwitzen über die notwendigen Funktionen hinaus. (4)

Nägel

Die Nagelmatrixzellen bilden den Nagel, der eine Keratinplatte darstellt. Diese ist leblos und semitransparent. (4) Der Nagel hat mehrere Funktionen wie Schutz der Finger- und Zehenspitzen, Greif- und Tastfunktion sowie kosmetische Zwecke. (3) Der Fußnagel braucht 12 bis 18 Monate, der Fingernagel nur 4 bis 6 Monate, um sich vollständig zu erneuern. (3, 4) Einige Dermatosen können das Nagelwachstum beeinflussen, das bei Psoriasis vulgaris beschleunigt und bei Ekzemen verlangsamt ist. (3)

Funktionen

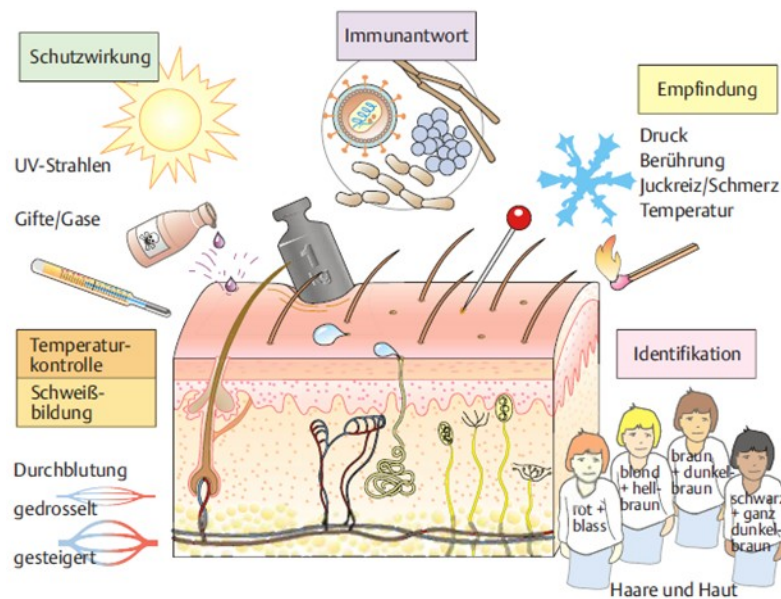


Abbildung 3: Funktionen der Haut (3)

Schutzfunktion:

Die Haut stellt eine Barriere zur Umwelt dar und dient dem Schutz vor unterschiedlichen Faktoren (s. Abb. 3) wie Kälte, Austrocknung, Noxen, Keimen, UV-Strahlen etc. (1-4) Wasser und wasserlösliche Stoffe lässt die Haut nicht durch, während fettlösliche Stoffe leicht passieren können. (1)

Temperaturkontrolle:

Um die Körpertemperatur zu regulieren, gibt die Haut Wärme ab. Dabei sind die Schweißverdunstung sowie die transepidermale Wasserabgabe von zentraler Bedeutung. Auch die Durchblutung der Haut (s. Abb. 3) passt sich diesem Prozess flexibel an. (1, 3)

Identifikation:

Über die Haut können sowohl Abneigung als auch Zuneigung ausgedrückt werden. Nach der Klassifikation von Fitzpatrick lassen sich vier Hauttypen (s. Abb. 3) differenzieren, die die Hautfarbe sowie die Anfälligkeit für Sonnenbrand bestimmen. Hauttyp I ist mit dem höchsten Risiko verbunden, während Hauttyp IV am wenigsten gefährdet ist. (3)

Immunantwort:

Die dendritischen Zellen der Haut, insbesondere die Langerhans-Zellen, sind als Teil der angeborenen Immunantwort für die Aufnahme und Verarbeitung von Antigenen sowie für die Aktivierung des Immunsystems bei Gefahr zuständig. Zusätzlich ermöglichen in der Haut befindliche Gedächtnis-T-Zellen eine rasche und gezielte Immunreaktion auf bereits bekannte Krankheitserreger. (3)

Reizaufnahme:

Die Haut nimmt mithilfe zahlreicher Nerven unterschiedliche Reize (siehe Abb. 3) wahr. Bei der Wahrnehmung von **Berührung, Druck oder Vibration** kommen verschieden

spezialisierte Rezeptoren oder Endkörperchen zum Einsatz. (1, 3) Für die Wahrnehmung von Druckreizen sind die in der Lederhaut gelegenen *Ruffini-Körperchen* zuständig. Als Mechanorezeptoren fungieren die *Pinkus-Haarscheiben*, die sich durch eine Anhäufung von Merkelzellen auszeichnen und über den behaarten Hautbereich verstreut sind. (1) Die oberflächlich lokalisierten *Meissner-Tastkörperchen* sind Mechanorezeptoren, die an den Handflächen und Fußsohlen vorkommen. (s. Abb. 2) Die *Pacini-Körperchen* in der tiefen Lederhaut der Handflächen und Fußsohlen dienen der Vibrationswahrnehmung. (1, 3)

Die **Temperaturwahrnehmung** wird über freie Nervenendigungen vermittelt, wobei unterschiedliche Rezeptoren für Kälte und Wärme zuständig sind. (1)

Die **Schmerzempfindung** entsteht durch die Erfassung schädigender Reize über freie Nervenendigungen. Diese Reize können chemischer, mechanischer oder thermischer Natur sein, worauf die sogenannten Nozizeptoren mit Schmerz reagieren. Charakteristisch für sie ist eine geringe Adaptationsfähigkeit, was ihrer Schutzfunktion vor körperlicher Schädigung entspricht. (1)

Der **Juckreiz** ist eine unangenehme Sinnesempfindung, die ausschließlich an der Haut auftritt und typischerweise einen Kratzdrang auslöst. (1, 3) Pruritus dient dazu, potenziell schädliche Reize von der Oberfläche der Haut zu entfernen. (1) Ausgelöst wird der Juckreiz durch die Reizung spezieller Hautrezeptoren, die durch verschiedene Botenstoffe aktiviert werden. Pruritus wird unter anderem durch Histamin vermittelt. (1, 3)

Die Haut ist der „Seelenspiegel“ und stellt das bedeutendste Organ der nichtverbalen Kommunikation dar. Kein anderes Organ lässt Rückschlüsse auf den allgemeinen Gesundheitszustand und die Lebensweise so deutlich zu wie die Haut. (4)

1 Acne vulgaris

1.1 Definition

Eine Hauterkrankung mit multifaktoriellen Ursachen, die hauptsächlich in den talgdrüsenreichen Bereichen der Haut auftritt, wird als Acne vulgaris (AV) bezeichnet. Sie beginnt in der Regel hormonell bedingt in der Pubertät und geht mit Komedonen, Papeln, Pusteln und Knoten einher. (1, 2, 4, 5)

Vor allem für Jugendliche kann die Erkrankung eine große psychische Herausforderung darstellen und zu einem verminderten Selbstwertgefühl, einem Gefühl der Entstellung sowie zu sozialer Isolation führen. Aus diesem Grund ist es wichtig, alle jugendlichen Patient*innen ernst zu nehmen, obwohl sie oft die Schwere ihrer Erkrankung überschätzen. (1)

1.2 Epidemiologie

Es ist die häufigste Hauterkrankung, wobei etwa 85 % der Bevölkerung betroffen sind. Zwischen dem 10. und 14. Lebensjahr setzt sie in der Regel ein und klingt meist im Alter von 20 bis 25 Jahren wieder ab. (1) Es gibt keinen geschlechtsspezifischen Unterschied in Bezug auf die Häufigkeit der Erkrankung. (4, 5) Bei Männern tritt häufiger eine ausgeprägtere Form auf. (2, 4, 5) Frauen sind hingegen öfter von der Acne tarda (siehe Tab. 1) betroffen. In der Regel verläuft die Erkrankung schwerwiegender, wenn sie früher auftritt. (4)

1.3 Ätiologie und Pathogenese

Die genaue Ursache bleibt unklar. (6) Verschiedene Gene werden in Verbindung gebracht, die Androgenproduktion zu beeinflussen und somit zur Entwicklung von Akne beizutragen. Die Wahrscheinlichkeit, dass Kinder ebenfalls an Akne erkranken, liegt bei über 50 %, wenn beide Elternteile betroffen sind. (1)

Die **genetische Disposition** und ein Zusammenspiel mehrerer Faktoren sind zur Entstehung und Manifestation verantwortlich. Diese Faktoren wirken wechselseitig aufeinander. (1, 5, 6) Es wird vermutet, dass eine perifollikuläre Entzündungsneigung vorliegt, die die Bildung von Komedonen begünstigt. (1)

Seborrhö

Der Androgeneinfluss während der Pubertät bewirkt eine Vergrößerung der Sebozyten (Talgdrüsen), was zu einer gesteigerten Talgdrüsenaktivität führt. Klinisch zeichnet es sich als die fettige Haut aus, die durch diese angeregte Talgproduktion entsteht. (1, 2, 5) In den Talgdrüsen werden Androstendion, Testosteron und Dihydrotestosteron (wirksame Androgene) aus dem adrenalen Androgen Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEA-S) gebildet. Bei Aknepatient*innen reagieren die Sebozyten empfindlicher auf die Androgene, obwohl die Testosteronspiegel im Blut meist normal sind. Erhöhte Androgenwerte werden selten festgestellt, etwa bei polyzystischem Ovarsyndrom (PCOS), androgenproduzierenden Tumoren, adrenogenitalem Syndrom oder bei Bodybuildern, die anabole Steroide einnehmen. (1)

Follikuläre Hyperkeratose

Eine gesteigerte Keratinocytenproliferation führt zu einer Verstopfung der Talgdrüsenausführungsgänge, wodurch Komedonen entstehen. (1, 2, 5) Als ursächlich gelten Stoffwechselprodukte von Bakterien, die veränderte Lipidzusammensetzung des Sebums sowie Entzündungsmediatoren wie Interleukin-1 (IL-1). (1)

Einfluss von Cutibakterien

Die Haarfollikel sind dicht mit Cutibacterium acnes (ehemals Propionibacterium acnes) besiedelt, die eine zentrale Rolle bei der Entzündungsentstehung spielen. (1-3, 5) Ihre Stoffwechselprodukte fördern Entzündungen und aktivieren das Komplementsystem. (1, 6) Gleichzeitig bindet das Bakterium an Toll-like-Rezeptor-2 (TLR-2), wodurch Makrophagen, monozytäre Zellen und Keratinozyten zur Produktion von Zytokinen wie IL-1a und IL-8 angeregt werden. Dies lockt neutrophile Granulozyten an, die in das Infundibulum wandern und den Entzündungsprozess verstärken. (1)

Weitere Faktoren:

Ebenfalls entwicklungsfördernd, insbesondere durch die Anhebung von IGF-1 (Insulin-like growth factor-1), ist der Konsum von Milchprodukten, kohlenhydratreichen Lebensmitteln und gesättigten Fetten. (1) Stress führt zur Freisetzung von CRH (Corticotropin-Releasing Hormon), welches die Produktion von DHEA (Dehydroepiandrosteron) bewirkt. Dieses wird anschließend zu Testosteron umgewandelt, was zu einer verstärkten Seborrhö führen kann. (2) Manche Arzneimittel mit androgenen Eigenschaften wie Kortikosteroide, Psychopharmaka oder Anabolika (s. Tab. 1) können die Erkrankung begünstigen. (4)

1.4 Klinik und Diagnostik

Die Hautveränderungen treten vor allem in den seborrhoischen Regionen wie im Gesicht, an den Schultern sowie in V-Form im Bereich von Rücken und Brust auf. (1, 2, 4-6) Der Schweregrad wird anhand der Art und Anzahl der Hautveränderungen auf jeder Gesichtshälfte eingeteilt. **Grad I** umfasst weniger als 10 Komedonen oder Papeln/Pusteln, während **Grad IV** mehr als 50 Komedonen oder über 30 Papeln/Pusteln beschreibt. (1, 7) Folgende Formen, je nach Art der Hautveränderungen, sind zu unterscheiden:

- ***Acne comedonica***: Diese Variante (Abb. 4a) zeichnet sich durch das Vorhandensein von Komedonen oder Mitessern aus, die durch eine Retentionshyperkeratose in den Talgdrüsenfollikeln entstehen. (1, 2, 4, 6) Ein geschlossener Komedo, zusammengesetzt aus Talg und Hornzellen, zeigt sich als weißliche, kleine Erhebung mit einem fast unerkennbaren Ausführungsgang. Die Follikelöffnung wird durch die Vergrößerung des Komedos erweitert, die infolge einer zunehmenden Produktion von Horn und Talg entsteht. Dies führt zur Bildung eines offenen Komedos, der sich als dunkel pigmentierter Hornpfropf mit einer Größe von 2 bis 3 mm darstellt. (6)
- ***Acne papulopustulosa***: Bei dieser entzündlichen Form (Abb. 4b I und II) entwickeln sich aus geschlossenen Komedonen in erster Linie gerötete Papeln, gefolgt von Pusteln. (1-4, 6) Zu einer vermehrten Entzündungsreaktion kann es durch eine Ruptur der Talgdrüse kommen, häufig durch eine mechanische Manipulation. (2)

- **Acne conglobata:** Diese schwere Verlaufsform (Abb. 4c) tritt bei fortschreitender Entzündung häufig bei männlichen Patienten auf. Es entwickeln sich schmerzhaftes Knoten, Abszesse und Zysten, die z. T. konfluieren und oft zu Narben führen. (1-6) Die Entzündung greift auf benachbarte Bereiche über. Sie kann den gesamten Brust- und Rückenbereich erfassen. (1, 3-5)



Abbildung 4: Acne vulgaris (a Acne comedonica; bI und bII Acne papulopustulosa; c Acne conglobata) (1)

Die **Diagnose** erfolgt meist klinisch. (2, 5) Dabei ist es auch wichtig, auf die Familien- und Medikamentenanamnese zu achten sowie hormonelle Ursachen auszuschließen. (2)

Differenzialdiagnosen (DD)

Ein Großteil der endogenen Aknefälle lässt sich der Pubertätsakne zuordnen. In Tabelle 1 sind weitere *endo- und exogene Formen* aufgeführt, von denen sie abzugrenzen ist. (1) Außerdem ist eine Abgrenzung gegenüber *akneähnlichen Erkrankungen* wie Rosazea (meist bei älteren Patient*innen, ohne Komedonen) und perioraler Dermatitis (typisch im Mundbereich, ebenfalls ohne Komedonen) erforderlich. (1, 2)

Hyperandrogenämie, Insulinresistenz und damit verbundene endokrinologische Krankheiten sollten bei therapieresistenter und schwerer Akne ausgeschlossen werden. Dazu gehören in erster Linie das PCOS wie auch das adrenogenitale Syndrom, das durch eine Erhöhung der 17-Hydroxyprogesteron-Konzentration nach ACTH-Stimulation sowie des DHEA-Spiegels gekennzeichnet ist. (4)

Tabelle 1: Weitere Manifestationsformen der Akne (modifiziert nach (1))

FORM	EIGENSCHAFTEN
<p>Acne venenata (Kontakt-, Kosmetikakne)</p>	<p>Ätiologie: direkter Hautkontakt mit komedogenen Substanzen wie organische Kohlenwasserstoffe, Öle, Teere, Kosmetika (Kakaobutter, Stearylalkohol), Pomade, Haargel, Haarwachs Klinik: Komedonen, gelegentlich auch Papeln, finden sich oft in <u>untypischer Lokalisation</u></p>
<p>Acne medicamentosa</p>	<p>Ätiologie: z. B. systemische Glukokortikoide, Anabolika, Isoniacid, Psychopharmaka, Antiepileptika, Tetracycline, hochdosierte Vitamin-B-Komplex-Präparate oder EGFR-Antagonisten (z. B. Cetuximab) Klinik: Komedonen, z. T. zusätzlich Papeln und Pusteln in Loco typico; oft monomorpher</p>
<p>Acne tarda (postpubertäre Akne)</p>	<p>Ätiologie: unbekannt (evtl. durch erhöhte periphere Androgensensitivität); bei Frauen über das 20.–25. Lebensjahr hinaus Klinik: Papulopusteln und Knoten nasolabial, am Kinnbereich und am Unterkieferrand (Cave: Ausschluss einer pathologisch gesteigerten Androgenproduktion der Ovarien oder Nebennieren!)</p>
<p>Acne excoriée des jeunes filles</p>	<p>Ätiologie und Klinik: durch andauernde, zwanghafte Manipulationen kommt es zu Artefakten wie Exkorationen und Narben; bevorzugt bei jungen Frauen mit meist milder Acne vulgaris</p>

1.5 Therapie

Die AV hat eine positive Prognose, da die Symptome oft ab dem 20. Lebensjahr abklingen. Durch eine wirksame und konsequente Behandlung kann die Erkrankung einen milderen und kürzeren Verlauf haben. (1) Der Schweregrad der Erkrankung (s. Tab. 2) spielt bei der Therapieauswahl die wichtigste Rolle. (1, 2, 4, 5) Dabei werden auch Alter und Geschlecht sowie Begleiterkrankungen berücksichtigt. Außerdem ist die Compliance der Patient*innen von entscheidender Bedeutung. (1) Allerdings haben Jugendliche oft Schwierigkeiten, die verschriebenen Mittel regelmäßig anzuwenden, was das grundlegende Problem der Behandlung darstellt. (4, 7)

Tabelle 2 zeigt, welche Substanzen je nach Schweregrad entweder als Mono- oder Kombinationstherapie zum Einsatz kommen. Diese wurde auf Grundlage der alten Leitlinie (7) erstellt, da die aktualisierte Version voraussichtlich erst ab Juli 2025 verfügbar sein wird.

Tabelle 2: Therapieschema der Deutschen Akne Leitlinien Gruppe (7)

	1. WAHL	ALTERNATIV	ERHALTUNGSTHERAPIE
Acne comedonica	topisches Retinoid	Azelainsäure	topisches Retinoid
Acne papulopustulosa (leicht)	Basistherapeutikum oder Kombination der Basistherapeutika oder BT + top. AB	Azelainsäure (allein bei leichten Formen oder Kombination mit topisches BT / AB)	topisches Retinoid
Acne papulopustulosa (mittelschwer)	Kombination der Basistherapeutika oder BT + top. AB oder orales AB + BT	Azelainsäure + BT oder orales AB + Azelainsäure ♀ orales Antiandrogen	
Acne papulopustulosa -nodosa (schwer)	orales Antibiotikum + ein oder zwei BT oder orales AB + Azelainsäure	orales Isotretinoin ♀ orales Antiandrogen	topisches Retinoid + BPO
Acne conglobata	orales Antibiotikum + BPO + top. Retinoid oder orales AB + Azelainsäure	orales Isotretinoin ♀ orales Antiandrogen	topisches Retinoid + BPO
Basistherapeutikum (BT) = topisches Retinoid oder Benzoylperoxid (BPO) AB = Antibiotikum; top. = topisch			

In Tabelle 3 sind Substanzen aufgeführt, die in die krankheitsverursachenden Mechanismen eingreifen. (1)

Tabelle 3: Einfluss der Aknetherapeutika auf die pathogenetischen Faktoren (1)

	SEBORRH Ö	FOLLIKULÄRE HYPERKERATOSE	BAKTERIELLE BESIEDLUNG	ENTZÜN- DUNG
topische Retinoide	-	++	-	+
Azelainsäure	-	+	+	(+)
Benzoylperoxid	-	+	++	+
Antibiotika	-	(+)	++	+
Antiandrogene	++	(+)	(+)	+
orales Retinoid (Isotretinoin)	+++	++	+	++
+++ sehr stark, ++ stark, + mäßig, (+) schwach wirksam				

1.5.1 Topische Therapie

Ein begleitender Teil der Therapie sollte die Hautreinigung sein und wird idealerweise mit Syndets (synthetischen Tensiden), Waschgelen mit Benzoylperoxid oder milden alkoholhaltigen Lösungen durchgeführt. (1, 5)

Benzoylperoxid (BPO) wird in Form von Gel oder Waschsuspension eingesetzt und wirkt antibakteriell sowie keratolytisch, ohne Resistenzen zu erzeugen. (1, 2, 8) Empfohlen wird eine Konzentration von 2,5 % oder 5 bis 10 %, idealerweise mit zweimal täglicher Anwendung. (8) Das Präparat sollte dabei dünn auf die betroffenen Hautareale aufgetragen werden. Für die Behandlung leichter Akne genügt häufig eine Therapiedauer von etwa acht Wochen. Im Rahmen einer Erhaltungstherapie ist jedoch eine längere Anwendung möglich. BPO entfaltet seine Wirkung durch oxidative Prozesse und die Bildung freier Radikale. (7) Dieses Oxidationsvermögen kann auch Nebenwirkungen wie Pruritus, schuppige und trockene Haut sowie eine Bleichwirkung auf Haare und Textilien verursachen. (4, 7)

Topische Retinoide wie *Tretinoin*, *Isotretinoin* und *Adapalen* sind Vitamin-A-Derivate. (4) Durch die Bindung an die Retinsäure-Rezeptoren im Zellkern bewirken sie eine Reduzierung der Epidermisdicke. (9) Sie besitzen antikomedogene, komedolytische sowie entzündungshemmende Eigenschaften. (1, 7) **Adapalen 0,1 %** als Gel oder Creme zeigt bei vergleichbarer Wirksamkeit eine bessere Verträglichkeit im Vergleich zu *Tretinoin* und *Isotretinoin* und sollte daher bevorzugt eingesetzt werden. (7, 8) Die Anwendung erfolgt ein- bis zweimal täglich über einen Zeitraum von acht bis zwölf Wochen, wobei sich die Behandlungsdauer in Kombination mit BPO auf bis zu zwölf Monate verlängern kann. (7) Patient*innen sollten darüber aufgeklärt werden, dass es anfänglich zu einer vorübergehenden Verschlechterung der Symptome sowie zu einer Verzögerung der Wirkung von drei bis zu vier Wochen kommen kann. (1) Die häufigste Nebenwirkung ist die Hautreizung. (2, 7, 8) Zudem kann die Behandlung mit *Tretinoin* und *Isotretinoin* zu einer erhöhten Lichtempfindlichkeit führen. (7) Aufgrund der teratogenen Wirkung sind Schwangerschaft und Stillzeit Kontraindikationen für die Anwendung. (1, 7)

Azelainsäure als Gel oder Creme zeigt eine antikomedogene, komedolytische, antimikrobielle wie auch antientzündliche Wirkung. Die Therapie sollte zweimal täglich erfolgen und über zwölf Wochen andauern. (7) Die irritierende Wirkung ist gering, wodurch Azelainsäure auch für empfindliche Haut geeignet ist. (1, 7, 8)

Die Anwendung von **topischen Antibiotika** sollte ausschließlich in Kombination mit den anderen Substanzen erfolgen, um das Risiko der Resistenzbildungen zu reduzieren. (1, 4, 7, 10) Zum Einsatz kommen Präparate wie *Erythromycin*, *Clindamycin*, *Nadifloxacin* und *Tetracyclin*, die sich durch antibakterielle und entzündungshemmende Effekte auszeichnen. (4, 7) Die Anwendungshäufigkeit beträgt ein- bis zweimal täglich, wobei die Behandlungsdauer über zwei und unter sechs Wochen erfolgen sollte, um das pustulöse Stadium zu stoppen und keine Resistenzen zu bilden. (7)

1.5.2 Systemische Therapie

Orale Antibiotika können auch vorübergehend eingesetzt werden, falls die topische Therapie keinen gewünschten Erfolg zeigt. (1, 2, 7) Bei großflächigem Befall und einer ausgeprägten Entzündungsreaktion wird diese Therapie ebenfalls empfohlen. Präparate wie *Doxycyclin*, *Minocyclin*, *Tetracyclin* und *Erythromycin* sind geeignet, aber in Deutschland haben nur *Erythromycin* und *Tetracyclin* eine Zulassung zur Aknetherapie. Beide Substanzen (500 mg) sollten zweimal täglich, zeitlich begrenzt über ein bis unter drei Monate, eingenommen werden. Die Einnahme findet, wie bei der topischen Therapie, nur in Kombination statt. (7)

Tetracycline und orale Retinoiden dürfen niemals zusammen verabreicht werden, da dies das Risiko eines Pseudotumor cerebri erhöhen kann! (1-3, 7)

Eine Empfehlung für **orales Isotretinoin** besteht bei schweren oder therapieresistenten Formen, da Isotretinoin (s. Tab. 3) als einziges gegen alle pathogenetischen Mechanismen wirkt. (1, 7) Die Anfangsdosis für Acne papulopustosa-nodosa beträgt mind. 0,3 mg/kg Körpergewicht und für A. conglobata mind. 0,5 mg/kg Körpergewicht täglich. Die Dauer der Behandlung sollte mindestens sechs Monate betragen. (7) Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen trockene Haut und Schleimhäute sowie Lichtempfindigkeit. Manchmal können auch Muskel und Gelenke betroffen sein, wobei bei höheren Dosierungen ein Anstieg der Serumfette vorkommt. (1)

Absolute Kontraindikationen (KI) sind unter anderem ausgeprägte Hepatitis oder renale Funktionsstörungen. Daher werden die Leberenzyme und die Lipide vor Therapie-, einen Monat nach Therapiebeginn sowie alle drei Monate im Serum kontrolliert. (7) Die größte Sorge stellen jedoch die teratogenen Wirkungen dar und deswegen sollten Schwangerschaft und Stillzeit ebenfalls als absolute KI angesehen werden. Bei Frauen im reproduktiven Alter erfolgt die Therapie unter strengen Richtlinien. (1, 7, 10)

Gegebenenfalls kann eine **antiandrogene hormonelle Therapie** bei Frauen mit schweren Formen und erfolgloser konventioneller Behandlung angewendet werden. (1, 7) Wirkstoffe wie *Cyproteronacetat*, *Chlormadinonacetat* und *Dienogest* werden dann verabreicht, in Kombination wie bei Antibiotika und Isotretinoin. (1, 4, 7) Diese Medikamente führen zur Blockierung der Androgenwirkung und somit zur Verminderung der Talgproduktion. (1, 4)

Weitere Therapieoptionen (1)

- Fruchtsäuren-Peelings → wirken keratolytisch, effektiv bei kleinen Narben sowie Acne comedonica und papulopustulosa
- Manuell-physikalische Therapie → Entleerung von Komedonen und bei Bedarf von Abszessen oder Knoten
- Korrekturen der Narben → durch Exzision, Peelings, Lasertherapie

1.5.3 Off-Label-Therapie

Der Begriff *Off-Label-Use* bezeichnet die Anwendung eines Arzneimittels außerhalb der offiziell zugelassenen Vorgaben durch nationale oder europäische Zulassungsbehörden. Abweichungen können sich unter anderem auf die zugelassene Indikation, bestimmte Patientengruppen, den Applikationsweg, die Dauer der Behandlung oder begleitende therapeutische Maßnahmen beziehen. (11)

Spironolacton wird off-label bei Frauen eingesetzt, da es antiandrogene Eigenschaften besitzt und die Talgproduktion reduziert. Die Studien zeigen, dass es eine wirksame und sichere Alternative zu Antibiotika sein kann. Die Wirkung tritt in der Regel nach 3 – 6 Monaten ein. (10, 12, 13) Wie Spironolacton reduzieren auch **COC** (kombinierte orale Kontrazeptiva) bei Frauen die Talgproduktion. (10, 12) Dies erfolgt durch die enthaltenen Östrogen- und Gestagenkomponenten. (12) **Clascoterone** ist das erste topische Antiandrogen, das speziell für die Behandlung von AV ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Akne in den USA zugelassen wurde. (10) In zwei Phase-3-Studien zeigte eine 1%ige Clascoterone-Creme eine signifikant höhere Erfolgsrate und eine stärkere Reduktion entzündlicher und nicht entzündlicher Läsionen im Vergleich zur Vehikelcreme. (13) **Botulinum Neurotoxin A (BoNT-A)** wird als neuartiger Ansatz zur Behandlung von öligiger Haut und AV erforscht. Es wirkt vielfältig, indem es die Talgproduktion reguliert, Entzündungen kontrolliert und weitere Faktoren der Krankheitsentstehung beeinflusst. (14)

Del Rosso et al. (15) berichten über eine Kombination von **mikroverkapseltem BPO 3 %** und von **mikroverkapseltem Tretinoin 0,1 % Creme** (E-BPO/T) zur Behandlung von Akne bei Patienten ab 9 Jahren. Die Mikroverkapselung ermöglicht die Entwicklung einer chemisch stabilen Fixdosiskombination, da die Tretinoin vor oxidativem Abbau durch BPO schützt und Hautreizungen durch die oxidativen Eigenschaften von BPO reduziert. In zwei Phase-3-Studien erreichten mit E-BPO/T behandelte Proband*innen signifikant bessere Endpunkte hinsichtlich des IGA-Erfolgs sowie eine Reduktion der Läsionsanzahl im Vergleich zur Vehikelgruppe. Allerdings traten bei der Anwendung von E-BPO/T häufiger Reaktionen an der Applikationsstelle auf.

Ein Review und eine Metaanalyse von 24 Studien deuten darauf hin, dass die Hemmung des JAK/STAT-Signalwegs potenziell zur Aknebehandlung eingesetzt werden könnte. JAK (Januskinase) und STAT (signal transducers and activators of transcription) spielen in diesem Signalweg eine wichtige Rolle bei Entzündungsprozessen in der Dermatologie. (16) **Nied'zwiedzka et al.** beschreiben zukünftige Behandlungsansätze, die vielversprechende Alternativen zu Antibiotika bieten. Probiotika können die mikrobielle Vielfalt der Haut wiederherstellen und die Hautgesundheit verbessern. (13) Eine 12-wöchige randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) bestätigte auch die Wirksamkeit eines Probiotikums. (17) Die Phagentherapie, die spezifisch auf pathogene Bakterien wie *Cutibacterium acnes* abzielt, reduziert das Risiko von Dysbiose und Resistenzen. (13, 18) Die personalisierte

Aknebehandlung, basierend auf dem individuellen Mikrobiomprofil, könnte in Zukunft Realität werden. Mikrobiommodulierende Substanzen könnten dies ermöglichen und gezieltere sowie nachhaltigere Lösungen bieten. (13)

Es sind zahlreiche weitere Studien erforderlich, um die Wirksamkeit dieser zukünftigen Therapieansätze sowohl für AV als auch für die anderen beschriebenen Hautkrankheiten abschließend zu bestätigen. Dies gilt für alle weiteren genannten Hautkrankheiten, wird aber im Folgenden nicht mehr explizit wiederholt.

2 Rosazea (Acne rosacea, Couperose)

2.1 Definition

Als Rosazea wird eine chronisch-entzündliche Dermatose bezeichnet. Sie manifestiert sich in der Regel primär im Gesicht, insbesondere an Wangen und Nase, kann jedoch auch die Stirn- und Kinnregion einbeziehen. (19) Durch wiederkehrende Erytheme, Teleangiektasien sowie Papulopusteln wird das Erscheinungsbild dieser Dermatose bestimmt. (1, 2, 4, 19)

2.2 Epidemiologie

Die epidemiologischen Daten sind begrenzt und wenig zuverlässig. Auch die Angaben zur Geschlechtsverteilung der Erkrankung sind widersprüchlich. Das Erkrankungsalter beginnt bei Frauen häufig ab dem 35. Lebensjahr, während es bei Männern tendenziell ab dem 50. Lebensjahr liegt. (19) Helle, lichtempfindliche Hauttypen I–II sind besonders anfällig für Rosazea. (8) In Deutschland sind etwa 5 %, in Skandinavien bis zu 20 % der Menschen betroffen. (2)

2.3 Ätiologie und Pathogenese

Die Pathogenese der Frühform der Erkrankung ist derzeit noch nicht vollständig aufgeklärt. Es besteht jedoch eine Assoziation zwischen einer positiven Familiengeschichte und einem erhöhten Erkrankungsrisiko, obwohl die beteiligten Gene nur unzureichend charakterisiert sind. (19) Als relevante **Provokationsfaktoren** gelten unter anderem *UV-Strahlung*, der Konsum von *Alkohol*, *Koffein* und *scharfen Speisen*, thermische Reize wie *Hitze* und *Kälte* sowie *Nikotin*, *psychischer Stress* und *hormonelle Veränderungen*. (8)

Rosazea teilt mit anderen chronischen Entzündungserkrankungen der Haut die Beteiligung des angeborenen und adaptiven Immunsystems, des Nervensystems sowie des Gefäßsystems bzw. Blut- und Lymphsystems. (19)

Immunantwort

Das angeborene Immunsystem spielt eine große Rolle für die Ätiologie und Persistenz der Rosazea. Noch nicht bekannte Botenstoffe sowie die Auslöser (s. oben) aktivieren Haut- und Immunzellen (wie Keratinozyten, Mastzellen, Makrophagen). Diese Zellen setzen wiederum entzündungsfördernde Zytokine, Interferone und viele andere Substanzen frei. Das genaue Zusammenspiel mit dem erworbenen Immunsystem bleibt jedoch noch ungeklärt. Intrazelluläre Komponenten (sog. **Inflammasomen**) steuern den Entzündungsprozess im Rahmen der angeborenen Immunantwort und bieten mögliche Ansatzpunkte für neue Therapien. Bei Rosazea ist eine signifikante Erhöhung der Zytokine IL-1 und TNF (Tumornekrosefaktor) zu beobachten, welche die Funktion der Inflammasomen beeinflussen. T- und B-Lymphozyten tragen maßgeblich zur Entzündung bei, indem sie entzündungsfördernde Mediatoren sezernieren. Diese interagieren mit Makrophagen und Mastzellen und modulieren die Entzündungsreaktion. (19)

Neurovaskuläre Dysregulation und Neuroinflammation

Typische Merkmale der Rosazea sind empfindliche Haut und Flushing, die direkt aus der neuronalen Aktivierung der Hautnerven resultieren. Das anhaltende Erythem ist hingegen mehr durch eine Entzündung geprägt, die durch Zytokine beeinflusst wird. (19)

Mikroorganismen

Es wird angenommen, dass die Aktivierung von TLR auf Mastzellen, Makrophagen oder Keratinozyten durch Hautmikroben (Bakterien, Demodex-Milben) die Entzündungen sowie die Angiogenese auslösen kann. Zudem gibt es zunehmend Hinweise darauf, dass eine Dysbalance der Darmmikrobiota bei einer Untergruppe von Rosazea-Patient*innen, die gleichzeitig an einer bakteriellen Fehlbesiedlung des Dünndarms (SIBO) leiden, einen Provokationsfaktor darstellen könnte. (19)

2.4 Klinik und Diagnostik

Die Rosazea wird gemäß den ROSCO-Richtlinien (Rosacea Consensus Panel) anhand von Phänotypen beziehungsweise Symptomen (Abb. 5) klassifiziert. Für die Diagnose müssen mindestens zwei der folgenden Hauptsymptome vorliegen (1):

- **transientes Erythem** (Rötung, die sich durch Trigger-Faktoren verschlechtert)
- **Flushing** (flüchtige Gesichtsrötung)
- **Papeln** (eine Hauterhabenheit <0,5 cm)
- **Pusteln** (mit Eiter gefüllte Hohlräume)
- **Teleangiektasien** (makroskopisch sichtbare Erweiterungen von Kapillaren)
- Gegebenenfalls **okuläre Symptome**

Zu den Nebensymptome zählen:

- Brennen
- Stechen
- Ödeme
- Trockenheitsgefühl



Abbildung 5: Rosazea (a Rosazea mit Erythem und Teleangiektasien; b Ausgedehnte Rosazea mit Teleangiektasien, Papeln und Pusteln; c Rhinophym) (1)

Der Krankheitsverlauf startet typischerweise mit einem **erythematoteleangiektatischen Phänotyp** (Abb. 5a), der die wiederkehrenden Erytheme, Teleangiektasien und Flushing umfasst. Diese Symptome können durch verschiedene Provokationsfaktoren induziert

werden. Im weiteren Verlauf dominieren persistierende Rötungen begleitet von Papeln, Pusteln und Papulopusteln, die den **papulopustulösen Phänotyp** (Abb. 5b) definieren. (19)

Im Laufe der Zeit kann es, überwiegend bei Männern, zu einer Verdickung der Nase kommen, bekannt als Rhinophym (Abb. 5c). Die Ursache hierfür liegt in einer Hyperplasie der Talgdrüsen, erweiterten Blutgefäßen und einer Vermehrung des Bindegewebes. (1) Der **phymatöse bzw. glandulär-hyperplastische Phänotyp** repräsentiert somit die schwerste Form der Rosazea. (19)

Etwa ein Viertel der Betroffenen entwickeln zusätzlich eine **okuläre Rosazea**, die sich in Form von Konjunktivitis, Keratitis oder Blepharitis manifestieren kann. Es können auch Ulzerationen auftreten, wodurch das Risiko einer Erblindung steigt. Daher wird empfohlen, dass alle Rosazea-Patient*innen regelmäßig einen Augenarzt oder eine Augenärztin aufsuchen. (1)

Die **Diagnose** wird in der Regel durch die Anamnese, die potenziellen Trigger-Faktoren sowie die typischen klinischen Symptome bestätigt. (2)

Differenzialdiagnosen (1)

Acne vulgaris: Die Veränderungen bei Rosazea unterscheiden sich von der Akne durch fehlende Follikelbeteiligung und das Fehlen von Komedonen. Zudem manifestiert sich die Erkrankung häufig erst in den späteren Lebensjahren.

Periorale Dermatitis: Sie äußert sich in der Mund- und Augenpartie, wobei weder Komedonen noch Teleangiektasien vorhanden sind. Die Erytheme reagieren weniger empfindlich auf Hitze, UV-Exposition oder Alkohol.

Demodikose: Demodex-Milben können Reizungen und Fremdkörperreaktionen verursachen. Die Demodikose tritt vorwiegend bei Frauen auf, wobei sich die Veränderungen (wie leichter Juckreiz, Papeln, Pusteln) in der Regel einseitig äußern.

Lupus erythematoses: Ein Lupus sollte als DD in Betracht gezogen und von der Rosazea abgegrenzt werden.

2.5 Therapie



Abbildung 6: Überblick Therapieoptionen (19)

Rosazea lässt sich zwar durch eine wirksame Behandlung gut kontrollieren, jedoch ist eine vollständige Genesung derzeit nicht realisierbar. (1)

Abbildung 6 veranschaulicht die verschiedenen Behandlungsoptionen, wie sie in der aktuellen S2k-Leitlinie (19) festgelegt sind. Es ist entscheidend, Patient*innen individuell über Trigger-Faktoren zu informieren, wobei ein angemessener Sonnenschutz besondere Beachtung finden sollte. (1, 2, 4, 19) Die hautreinigenden Produkten wie Syndets und Seifen können in Kombination mit pflegenden Feuchtigkeits- und Sonnenschutzcremen den Erkrankungsverlauf maßgeblich verändern. Ein Wechsel der Behandlung ist ebenfalls relevant. (19)

2.5.1 Topische Therapie

Eine individuelle Anpassung der Wirkstoffauswahl, der Dosierung und der Darreichungsform an den Phänotyp, den Schweregrad der Erkrankung sowie den Hauttyp der Patient*innen ist erforderlich. (19)

Bei Patient*innen mit persistierenden zentrofazialen Erythemen ist ein 0,33%iges **Brimonidin-Gel** (hochselektiver Alpha-2-adrenerger Rezeptoragonist) zur rein symptomatischen Therapie zugelassen. (1, 3, 4, 19) Es bewirkt eine vorübergehende Konstriktion der erweiterten Blutgefäße im Gesicht, wodurch die Rötungen reduziert werden. Innerhalb von 20 bis 30 Minuten nach der Applikation tritt die Wirkung bereits ein, wobei das Maximum nach 3 bis 6 Stunden erreicht wird. Es bleibt etwa 8 bis 10 Stunden bestehen und lässt dann allmählich nach. (19)

Bei den entzündlichen Formen mit Pusteln und Papeln werden 1%ige **Ivermectin-Creme**, 15%ige **Azelainsäure-Gele** sowie Arzneimittel mit 0,75 % **Metronidazol** in diversen Grundlagen (Gel, Creme, Lotion, Mikroemulsion) empfohlen. (3, 19) Es konnte nachgewiesen werden, dass diese Präparate ebenfalls eine effektive Erhaltungstherapie ermöglichen. Die Wirksamkeit von *Ivermectin-Creme* basiert wahrscheinlich auf zwei Mechanismen: einerseits auf ihrer entzündungshemmenden Wirkung und andererseits auf ihrer neurotoxischen Wirkung gegen Parasiten wie Demodex-Milben. Die Anwendung von Ivermectin erfolgt im Vergleich zu Azelainsäure und Metronidazol nur einmal täglich und es zeigt eine gute Wirksamkeit bei schweren entzündlichen Rosazea-Formen. *Azelainsäure* wird aufgrund von den entzündungshemmenden Effekten und einer Normalisierung der Keratinisierung eingesetzt. *Metronidazol* wirkt antibakteriell sowie antiparasitär, aber sein genauer Wirkmechanismus bei lokaler Anwendung ist noch unklar. (19)

Um zufriedenstellendere Behandlungsmethoden für vorübergehende, transiente Erytheme zu entwickeln, sind weitere Studien erforderlich, da die aktuellen topischen und systemischen Ansätze nicht ausreichend sind. (19)

2.5.2 Systemische Therapie

In vielen Fällen genügt eine topische Behandlung, jedoch ist bei schwerwiegenden oder gegenüber Therapien unempfindlichen Rosazea-Formen eine systemische Therapie (Abb. 6) indiziert. (19)

Die **antibiotische Therapie** ist weniger effektiv bei der Behandlung von Erythemen und Teleangiektasien, dennoch besonders wirksam gegen Papeln und Pusteln. In der Regel wird als systemische Erstlinientherapie **niedrigdosiertes Doxycyclin** (40 mg) empfohlen. Die

spezielle Formulierung kombiniert eine sofort und eine verzögert freisetzende Komponente, wodurch eine diverse Bioverfügbarkeit und daraufhin behandlungsrelevante Unterschiede erzielt werden. Es bewirkt eine entzündungshemmende Wirkung ohne antimikrobielle Effekte, was das Risiko für bakterielle Resistenzen minimiert. (19) Seine Wirksamkeit konnte auch bei okulärer Rosazea nachgewiesen werden. (3, 4, 19)

Die aktuelle S2k-Leitlinie (19) empfiehlt eine **Kombination aus niedrig dosiertem Doxycyclin** (40 mg) und **Ivermectin-Creme** bei schweren und ausgeprägten entzündlichen Rosazea-Verläufen. Ebenso können zwei weitere Kombinationen (niedrig dosiertes Doxycyclin mit lokalem Metronidazol oder Azelainsäure-Gel) empfohlen werden.

Weitere Therapieoptionen

- Photodynamische Therapie (PDT) → zeigte in kleinen Fallserien nach 2 – 4 Anwendungen positive Ergebnisse (19)
- Lasertherapie und IPL-Behandlung → ergänzend zur Behandlung von Teleangiektasien und Erythemen (4, 19)
- Ablative Lasertherapie → zur Behandlung eines Rhinophyms, umfasst den Einsatz von CO₂- oder Erbium-YAG-Lasern (1, 3, 4, 19)
- Operative Korrektur des Rhinophyms → vielversprechendste Behandlungsmethode durch Dermabrasion oder Dermashaving (1, 3, 4, 19)

2.5.3 Off-Label-Therapie

Tabelle 4: Topika im Off-Label-Use (erstellt nach S2k-Leitlinie (19))

TOPISCHE PRÄPARATE	SYMPTOME	in den USA zugelassen
Oxymetazolin	bei persistierenden Erythemen	1%-Creme seit 2017
Minocyclin	bei Papeln und Pusteln	1,5%-Schaum seit Mai 2020
Permethrin	zur Verbesserung von Papeln und Erythemen	
Retinoide (Adapalen und Retinaldehyd)	bei Papeln und Pusteln	
Benzoylperoxid	bei Papeln und Pusteln	

Creme mit 5%igem E-BPO wurde im April 2022 in den USA zugelassen. (20)

Nong et al. berichten, dass **E-BPO** (mikroverkapselte BPO) im Vergleich zu einer Vehikelcreme Verbesserungen bei Talgproduktion, Anzahl der Läsionen, Gesichtserythem und Entzündungswerten zeigte. (21) **Desai SR et al.** zeigen, dass E-BPO nicht nur eine anhaltende Wirksamkeit bietet, sondern auch Erytheme verbessert: 81,3 % der 209 Proband*innen wiesen nach 52 Wochen keine oder nur milde Erytheme auf. Bei moderaten bis schweren akuten Rosazea-Schüben könnte eine Kombinationstherapie erforderlich sein, wobei jedoch noch begrenzte Evidenz vorliegt und weitere Forschung notwendig ist. (22)

Die Off-Label-Anwendung von **BoNT-A** zeigt vielversprechende Ergebnisse, was ein systematisches Review von **Alsaati et al.** mit 17 identifizierten Studien beschreibt. BoNT-A lindert signifikant Symptome wie Erytheme und Flushing und verbessert die Lebensqualität der Patient*innen. Allerdings traten die Symptome drei bis sechs Monate nach der Injektion erneut auf, wodurch bei einigen Patient*innen wiederholte Behandlungen erforderlich waren. (23) **Topisches Cromolyn-Natrium 4 %** ist ein Mastzellstabilisator, der als Behandlungsoption für Rosazea untersucht wird, insbesondere zur Reduktion von Rötungen und Flush-Symptomen. (20, 24)

Tabelle 5: Systemische Off-Label-Therapie (erstellt nach S2k-Leitlinie (19))

SYSTEMISCHE PRÄPARATE	SYMPTOME
Carvedilol	bei Flush-Symptomen und persistierenden Erythemen
Doxycyclin und Minocyclin (100-200 mg/d)	bei Papeln und Pusteln
Tetracyclin (250-1000 mg/d)	bei Papeln und Pusteln
Makrolide (Erythromycin, Clarithromycin und Azithromycin)	bei Papeln und Pusteln (als Alternative zu Tetracycline)
Metronidazol	bei Papeln und Pusteln
Niedrig dosiertes Isotretionin* (0,1-0,3 mg/kg KG)	bei Papeln und Pusteln sowie Erythemen

* eine gleichzeitige Gabe zu Tetracyclinen sollte vermieden werden (1, 3, 4, 19)

Das Review und Metaanalyse von **Assiri et al.** zeigt, dass Rosazea auch in fortgeschrittenen Krankheitsstadien wirksam mit **niedrig dosiertem Isotretinoin** behandelt werden kann. Die empfohlene Dosis sollte einmal wöchentlich angewendet werden. Zudem wies die Therapie in dieser Dosierung weniger Nebenwirkungen bei den Patient*innen auf. (25)

Hydroxychloroquin könnte als alternative systemische Behandlung für Patient*innen dienen, die auf die topischen Therapien nicht ausreichend ansprechen und andere systemische Optionen wie Antibiotika oder Isotretinoin vermeiden möchten. Erste klinische Studien zeigen positive Ergebnisse bei der Behandlung von Rosazea. (20, 24)

Die neuen Erkenntnisse über die JAK/STAT-Signalwege deuten auf deren zentrale Rolle bei entzündlichen Prozessen und der Angiogenese im Zusammenhang mit Rosazea hin. Dies macht JAK-Inhibitoren zu einer vielversprechenden Therapieoption. (24, 26-28) **Fisher et al.** berichten über eine signifikante Verbesserung des Erythems durch den JAK-Inhibitor **Tofacitinib**. (24) **Zhang et al.** beobachteten mit **Upadacitinib** und **Abrocitinib** erfolgsversprechende Behandlungsoptionen bei therapieresistenter Rosazea. (28)

Biologische Präparate, die auf bestimmte Zytokine, IL-17-Inhibitoren, JAK-Inhibitoren und VEGF-Antagonisten abzielen, gelten als wichtige Ansatzpunkte der zukünftigen Therapie. Das Hauptziel dieser Entwicklung ist die Steigerung der Wirksamkeit bei gleichzeitiger Reduktion unerwünschter Nebenwirkungen. (27)

3 Seborrhoische Dermatitis (seborrhoisches Ekzem)

3.1 Definition

Die seborrhoische Dermatitis (SD) ist ein chronisch-rezidivierendes Ekzem, das vor allem die schweiß- und talgdrüsenreichen Regionen der Haut wie Kopf und Oberkörper betrifft. (1, 2, 29)

3.2 Epidemiologie

Es ist eine Hauterkrankung mit zwei klinischen Varianten. Die seborrhoische Dermatitis bei Erwachsenen betrifft häufig Männer, während die zweite Form bei Säuglingen auftritt. (1, 2, 29) SD betrifft 2 – 5 % der weltweiten Bevölkerung. (30-32) Unter HIV-positiven Patient*innen liegt die Prävalenz jedoch bei 30 – 83 %. (32) Bei Parkinson-Patient*innen variiert sie zwischen 18,6 % und 59 %. (30, 32, 33)

3.3 Ätiologie und Pathogenese

Der genaue Hintergrund der Krankheitsentstehung ist nicht vollständig geklärt. (1, 2) Hefepilze wie Malassezia furfur (Pityrosporum ovale) sind wahrscheinlich von großer Bedeutung und sind an der Pathogenese beteiligt. (1, 2, 29) Zu den relevanten Faktoren zählen Seborrhö, der Immunstatus sowie mögliche Stoffwechseländerungen essenzieller Fettsäuren. Auch klimatische Faktoren wie Sonnenexposition und psychische Belastungen wie Stress können eine Rolle spielen – erstere führen zur Besserung, letztere hingegen zur Verschlechterung. (1)

Bei jungen Patient*innen mit einer ausgeprägten Ausbreitung sollte eine HIV-Infektion ausgeschlossen werden. Eine gesteigerte Talgproduktion begünstigt hingegen die Entwicklung einer seborrhoischen Dermatitis bei Parkinson-Patient*innen. (1, 29) Zudem kann eine Seborrhiasis, bei der sich die SD in eine Psoriasis umwandelt, bei Psoriasis-Patient*innen oder Patient*innen mit einer psoriatischen Veranlagung auftreten. (1)

3.4 Klinik und Diagnostik

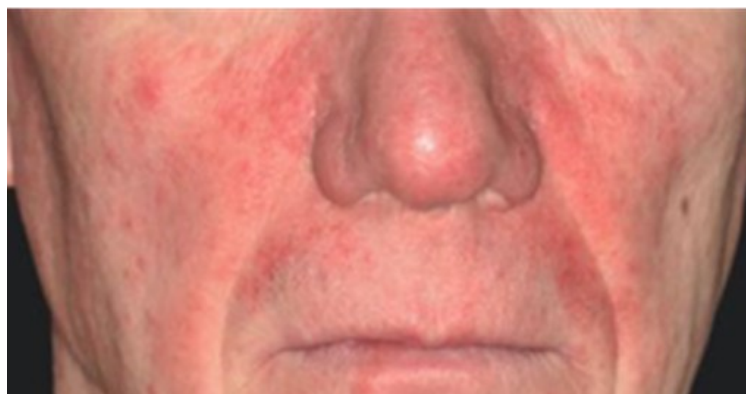


Abbildung 7: Seborrhoisches Ekzem des Erwachsenen (2)

Wie bereits zuvor erwähnt, tritt diese Erkrankung häufiger bei Männern auf. (1, 2, 29) Die seborrhoische Dermatitis (Abb. 7) äußert sich durch **erythematöse, scharf begrenzte Plaques mit gelber und kleieförmiger Schuppung**. Diese Hautveränderungen finden sich vor allem im Kopfbereich (z. B. Haaransatz, Augenbrauen, Glabella, Bartregion, Nasolabialfalte, hinter dem Ohr) sowie am Oberkörper, insbesondere im Bereich des Sternums. (1, 2, 4) In einigen Fällen kann sich die Erkrankung auf weitere Körperregionen ausbreiten und schließlich in eine Erythrodermie übergehen, die vorwiegend bei Senioren beobachtet wird. (1)

Seborrhoisches Säuglingsekzem:

Die Symptome wie Schuppung und evtl. Rötung können schon zwischen der 2. und 10. Lebenswoche vorkommen und bilden sich meist bis zum 1. Lebensjahr wieder zurück. Diese Hautveränderungen betreffen vor allem die Kopfhaut und Hautfalten. (1, 5, 29)

Für die **Diagnosestellung** sind vor allem die typische Form und Verteilung der Läsionen ausschlaggebend. (1, 2, 4) Nachweise spezifischer Blutwerte oder charakteristischer histologischer Merkmale liegen nicht vor. Bei klinisch schwerem Verlauf ist eine HIV-Abklärung zu berücksichtigen. (2)

Differenzialdiagnosen

Zu den häufigsten DD gehören Psoriasis, Tinea und verschiedene Ekzemformen wie allergisches und toxisches Kontaktekzem sowie Neurodermitis. (2) Periorale Dermatitis, Impetigo contagiosa und Pemphigus foliaceus kommen auch in Betracht. (1)

3.5 Therapie

Die SD ist eine chronisch-rezidivierende Erkrankung, bei der eine vollständige Heilung nicht möglich ist. (4) Die Wirksamkeit der bestehenden Behandlungsmethoden ist weiterhin umstritten und erfordert eine langfristige Therapie, um die Remission aufrechtzuerhalten. (32)

3.5.1 Topische Therapie

Die Behandlung erfolgt fast ausschließlich lokal, hauptsächlich durch **Antimykotika** zur Reduktion von Malassezien. **Ketoconazol**- oder **Ciclopirox**-haltige Shampoos oder Cremes können therapeutisch eingesetzt werden. (1, 2, 4, 29) Diese können mit Shampoos mit antiseborrhoischer Wirkung kombiniert werden. (1) **Topische Glukokortikoide** sind bei entzündlichen Exazerbationen sowie zur Kontrolle von Pruritus und Inflammation wirksam, sollten jedoch ausschließlich bei schweren Verläufen und nur kurzfristig angewendet werden. (1, 2, 4, 29) **Salicylsäurehaltige Öle und Cremes** eignen sich zur Behandlung starker Schuppung, wohingegen fetthaltige Pflegeprodukte kontraindiziert sind. (2) Shampoos mit **Selensulfid** oder **Zink-Pyrithion** finden ebenfalls Verwendung bei der Behandlung der behaarten Kopfhaut. (4)

3.5.2 Systemische Therapie

Systemische antimykotische Substanzen wie **Ketoconazol** oder **Itraconazol** sind nur in Ausnahmefällen erforderlich. (4)

3.5.3 Off-Label-Therapie

Zur langfristigen Therapie von Entzündungen sind auch lokale Calcineurin-Inhibitoren wie **Tacrolimus** geeignet. (2, 4)

Eine neuartige **Roflumilast 0.3% -Schaumformulierung**, die im Dezember 2023 in den USA zur Behandlung der SD bei Personen ab 9 Jahren zugelassen wurde, bietet eine vielversprechende therapeutische Option. Der Schaum ist optimiert für die Anwendung auf der Kopfhaut und anderen behaarten Arealen. Allerdings sind längere Studien erforderlich, um die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit in unterschiedlichen Patientengruppen zu bestätigen. (34-36)

Truglio et al. untersuchten **EUTOPLAC** (eine ölige Suspension mit *Lactobacillus crispatus* und *Lacticaseibacillus paracasei*) und zeigten deren therapeutisches Potenzial bei der Behandlung der SD. Die Ergebnisse weisen auf neue probiotische Therapieansätze hin, die das Mikrobiom modulieren. (31)

4 Psoriasis vulgaris (Plaque-Psoriasis)

4.1 Definition

Bei der Schuppenflechte handelt es sich um eine Entzündungserkrankung mit einem chronisch-rezidivierenden Verlauf, die durch ein Zusammenspiel verschiedener Faktoren ausgelöst wird. Primär manifestiert sie sich auf der Haut durch klar definierte, gerötete und schuppige Hautareale (Plaques), die bevorzugt an den Streckseiten auftreten. Nicht selten sind jedoch auch die Nägel und Gelenke von dieser Erkrankung betroffen. (1, 2, 4, 5) Da Psoriasis vulgaris (PV) weitverbreitet ist, können die damit verbundenen Hautveränderungen das Wohlbefinden der Betroffenen erheblich beeinträchtigen. (2)

4.2 Epidemiologie

Psoriasis stellt eine weitverbreitete Hautkrankheit dar, wobei Männer eine leicht höhere Betroffenheitsrate als Frauen aufweisen. (1) Besonders verbreitet ist die Erkrankung in Bevölkerungsgruppen europäischer Abstammung mit einer Häufigkeit von etwa 2 bis 3 %. (1-4) Der Ausbruch ist in jedem Alter möglich. (5, 6) Jedoch gibt es zwei typische Altersgipfel für die Erstmanifestation: zwischen dem 10. und 25. sowie zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr. (1, 2)

4.3 Ätiologie und Pathogenese

PV ist eine genetisch bedingte Erkrankung mit einem polygenen und multifaktoriellen Erbgang. Insgesamt wurden fünfzehn Genorte (**PSORS 1 – 15**) identifiziert, die mit der Entstehung der Erkrankung in Zusammenhang stehen und sowohl das Immunsystem als auch die Hautbarriere beeinflussen. (1) Eine zentrale Rolle spielt dabei PSORS 1 (Psoriasis Susceptibility Locus 1), welcher den HLA-Typ auf Chromosom 6 kodiert. (1, 2)

Diese genetische Prädisposition verursacht eine **Dysregulation der Immunantwort**. Aktivierte dendritische Zellen in der Haut schütten Botenstoffe wie TNF- α und IL-23 aus. Diese Zytokine regen spezifische T-Lymphozyten (TH17, TH1) an. Die Folge dieser Kaskade ist eine Stimulation der Keratinozyten, die zu den typischen Symptomen der Hautverdickung und Schuppung führt. (1, 2, 4) Diese stark beschleunigte Proliferation der Keratinozyten führt zur **Akanthose**, also zu einer Verdickung der Epidermis. Aufgrund der erhöhten Zellneubildung bleibt den Keratinozyten nicht genügend Zeit, um vollständig auszureifen. Infolgedessen behalten sie ihre Zellkerne auch dann noch bei, wenn sie das Stratum corneum erreichen. Es ist ein Phänomen, das als **Parakeratose** bezeichnet wird. (1, 4)

Provokationsfaktoren (1, 2, 5) für eine Erstmanifestation oder eine Verschlimmerung:

- Infekte (insb. der oberen Atemwege durch β -hämolyisierende Streptokokken der Gruppe A; Exazerbation durch Infektionen oft bei Jugendlichen und Kindern)
- Medikamente (wie Betablocker, Interferon, Lithium)
- Mechanische Reizungen/ Köbner-Phänomen (z. B. das Auftreten von Plaques an der Stelle der Operation oder Verletzung)
- Psychische Faktoren (z. B. Stress)
- Alkohol und Nikotin

4.4 Klinik und Diagnostik

Der Verlauf ist generell wechselhaft, gekennzeichnet durch Phasen der Besserung und Schüben. (1) Symptomfreie Intervalle können Monate bis Jahre umfassen, doch viele Betroffene erleben auch Perioden mit aktiven Symptomen, die sich über Jahre oder Jahrzehnte erstrecken. (3) 80 bis 90 % aller Schuppenflechte-Erkrankungen entfallen auf die häufigste Form, die Psoriasis vulgaris. (2, 4)

In Tabelle 6 sind die charakteristischen Merkmale der beiden PV-Formen dargestellt. (1)

Tabelle 6: Psoriasisformen (modifiziert nach (1))

TYP I	TYP II
60-70 %	30-40 %
frühe Manifestation (Alter meist zwischen 10 – 25 Jahre)	späte Manifestation (Alter meist zwischen 35 – 60 Jahre)
klinisch oft schwerere Fälle	klinisch oft leichtere Fälle
hohe familiäre Belastung	keine familiäre Häufung
Koppelung (bis zu 95 %) mit den HLA-Typen (Gene auf Chromosom 6)	nur geringe Koppelung mit den HLA-Typen

Die Krankheit kennzeichnet sich (s. Abb. 8) durch **rote, schuppene Plaques von 5 bis 20 cm Größe**, die mit einer **grob-blätterigen, silbrig-weißen Schuppenschicht** überzogen sind. (2) Als typische Lokalisationen gelten die Streckseiten von Armen und Beinen (insbesondere Ellbogen und Knie), die Sakralregion sowie die behaarte Kopfhaut. (1, 2, 4-6) Es ist nicht ungewöhnlich, dass Betroffene während der Schübe unter Juckreiz leiden. (1) Bis zu 50 % der Psoriasis-Patient*innen entwickeln im Verlauf ihrer Erkrankung charakteristische Veränderungen an den Nägeln. (1, 2, 4, 6)



Abbildung 8: Psoriasis vulgaris (8)

Die Psoriasis erythrodermatica bezeichnet die Maximalform der PV und äußert sich in einer entzündlichen, generalisierten Rötung der Haut. (1, 2) Die damit einhergehenden Entzündungen sowie die Erweiterung der Kapillaren können zu einem erheblichen Verlust von Wasser und Proteinen führen, wodurch die Wärmeregulation des Körpers beeinträchtigt wird. Häufig berichten die Patient*innen über allgemeines Krankheitsgefühl, Frieren oder Schüttelfrost. (2) Erythrodermien treten auch im Rahmen einer Neurodermitis oder infolge von Arzneimittelreaktionen auf. (1)

Zu den häufigsten Begleiterkrankungen zählen *Psoriasis-Arthritis*, Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie *Bluthochdruck* und *koronare Herzkrankheit*, Stoffwechselstörungen wie *Diabetes mellitus* und *Adipositas*, entzündliche Darmerkrankungen wie *Morbus Crohn* sowie psychische Erkrankungen wie *Depressionen*. (4)

Die **Diagnose** erfolgt meist einfach durch die familiäre Vorbelastung, das charakteristische Erscheinungsbild der Plaques und spezifische Hautreaktionen beim Kratzen. Im unklaren Fall sichert eine Gewebeprobe die Diagnose. (1, 4, 5)

Psoriasis-Kratzphänomene: Das Ablösen der Schuppen beim Kratzen ähnelt Wachs und wird als **Kerzenfleckphänomen** bezeichnet. Fortgesetztes Kratzen legt eine letzte, glänzende Epidermisschicht frei, das sog. **Phänomen des letzten Häutchens**. Bei weiterer Reizung entstehen punktförmige Blutungen aus den erweiterten dermalen Gefäßschlingen, bekannt als **blutiger Tau oder Auspitz-Phänomen**. (1, 2, 4, 5)

Psoriasis Area and Severity Index (PASI) und Dermatology Life Quality Index (DLQI)

Der **PASI** ist ein klinischer Score zur Schweregradbestimmung und Therapiekontrolle der PV. (2, 4) Er beurteilt vier Körperregionen (Kopf, Rumpf, Arme, Beine) hinsichtlich des prozentualen Hautbefalls. (37) Dabei wird der Schweregrad von Rötung (Erythem), Plaque-Dicke (Infiltration) und Schuppung (Desquamation) jeweils auf einer Skala von 0 (keine) bis 4 (sehr stark) eingeschätzt. (8, 37) Der resultierende PASI-Score liegt zwischen 0 (keine Läsionen) und 72 (maximaler Befall). (4)

Der **DLQI**, ein Fragebogen mit zehn Fragen zu verschiedenen Lebensbereichen, dient primär zur Messung der Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch PV. Die Fragen erfassen Symptome und Emotionen, alltägliche Aktivitäten, Freizeitgestaltung, Beruf und Ausbildung, persönliche Relationen sowie therapiebedingte Probleme. (38)

Differenzialdiagnosen

Die Abgrenzung der PV von anderen Hauterkrankungen erfolgt unter Berücksichtigung der typischen Verteilung der Plaques und einer familiären Vorbelastung. Zu den wichtigsten DD zählen Pilzinfektionen (Mykose), Morbus Bowen, Basaliom der Rumpfhaut, Neurodermitis, seborrhoische Dermatitis sowie Kontaktekzem. (1)

4.5 Therapie

Das Hauptziel jeder Behandlung ist die Beschwerdefreiheit. (38) Der wiederkehrende Krankheitsverlauf und die stigmatisierenden Symptome stellen eine erhebliche Belastung für die Betroffenen dar. Die Therapie kann die Hauterscheinungen lindern oder vollständig beseitigen. Jedoch bleibt die anlagebedingte Anfälligkeit bestehen, weshalb PV nicht kurierbar ist. (1) Die Schweregradeinteilung (Mrowietz et al.) definiert eine **leichte Form** durch PASI ≤ 10 und DLQI ≤ 10 . **Mittelgradige bis schwere Formen** liegen bei PASI > 10 in Verbindung mit DLQI > 10 vor. (38)

Gemäß der S3-Leitlinie zur PV werden Therapieoptionen nach dem Schweregrad der Erkrankung differenziert. Unabhängig vom Schweregrad kommt die **Basistherapie** zur Anwendung. Bei leichten Verlaufsformen wird ergänzend eine **lokale Behandlung** empfohlen. Mittelgradige und schwere Formen erfordern zusätzlich zur Basistherapie eine **Lichttherapie** und/oder eine **systemische Behandlung**. Eine zusätzliche lokale Therapie kann dabei ebenfalls in Erwägung gezogen werden. (38)

4.5.1 Topische Therapie

Die initiale Phase jeder Psoriasisstherapie zielt auf die Keratolyse ab, die Beseitigung der Schuppen, um die irritierte Haut darunter zugänglich zu machen. Hierzu werden Präparate wie **Salicylsäure** in Vaseline oder **Harnstoffsalben** in einer Konzentration von 5 – 10 % eingesetzt (Basistherapie). Da sich die pathologische Hornschicht kontinuierlich neu bildet, ist eine wiederholte Anwendung der keratolytischen Maßnahmen notwendig. (1)

Laut der S3-Leitlinie werden **topische Glukokortikoide** der Wirkstoffklasse III (**Betamethasondipropionat** und **Mometasonfuroat** als Salbe) empfohlen, während **Clobetasolpropionat** (Klasse IV) nach Nutzen-Risiko-Abwägung erwogen werden kann. Sie werden aufgrund ihrer antiinflammatorischen Wirkung ein- bis zweimal täglich über drei Wochen angewendet, wobei das Absetzen schrittweise erfolgen sollte. Eine Salbenformulierung in Kombination mit 5 % Salicylsäure erwies sich jedoch als deutlich effektiver im Vergleich zur alleinigen Anwendung. Zu den wichtigsten Nebenwirkungen zählen Hautatrophie, Follikulitis sowie periorale Dermatitis. (38) Wegen des Atrophierisikos wird von einer Langzeitbehandlung abgeraten. (1)

Vitamin D3-Analoga wie *Calcipotriol*, *Tacalcitol* und *Calcitriol* werden ebenfalls empfohlen, da sie die Produktion entzündungsfördernder Zytokine reduzieren und die Bildung entzündungshemmender Zytokine fördern. Zudem hemmen sie die Vermehrung von Keratinozyten und haben immunmodulierende Wirkungen. Die Initialtherapie von **Calcipotriol** erfolgt ein- bis zweimal täglich auf die betroffenen Hautareale, wobei eine maximale Behandlungsfläche von 30 % der Körperoberfläche nicht überschritten werden sollte. In der Erhaltungsphase wird Calcipotriol weiterhin ein- bis zweimal täglich angewendet, mit einer maximalen Dosierung von bis zu 100 Gramm pro Woche über einen Zeitraum von bis zu einem Jahr. Die kombinierte Anwendung von Glukokortikoiden bewirkt einen rascheren Therapiebeginn und mindert typische Hautirritationen. *Calcipotriol* und *Betamethasondipropionat* werden einmal täglich bis zu vier Wochen angewendet. Salicylathaltige Präparate inaktivieren Vitamin D3-Derivate bei gleichzeitiger Anwendung. Bei systemischer Kalzium- oder Vitamin-D3-Gabe sowie bei Einnahme von kalziumsteigernden Medikamenten wie Thiaziddiuretika ist eine Serumkalziumkontrolle notwendig. (38)

Ältere Präparate (**Teerderivate** wie *Dithranol* und **topische Retinoide** wie *Tazaroten*) finden wegen ihrer Nebenwirkungen heutzutage nur noch selten Verwendung. (1) **Dithranol** in Konzentrationen von 0,5 %, 1 % und 2 % wird hauptsächlich bei stationärer Behandlung als Rezeptur eingesetzt. Obwohl **Tazaroten** in Deutschland eine Zulassung besitzt, wird es aktuell nicht mehr im Handel vertrieben. (38)

Die **Phototherapie**, bei der die Dosis individuell nach Hauttyp und minimaler Erythemdosis (MED) festgelegt wird, stellt eine empfohlene Initialbehandlung für mittelschwere und schwere PV dar, insbesondere bei einem großflächigen Befall. Hierbei kommen vor allem *UV-B-* und *PUVA-Verfahren* zum Einsatz. Die PUVA-Therapie, eine Form der Photochemotherapie, kombiniert die Anwendung von Psoralene (oral systemisch oder lokal als *Bade-/Creme-PUVA*) mit nachfolgender UVA-Bestrahlung. (38) Die Langzeitanwendung der UV-Therapie, insbesondere PUVA, birgt das Risiko der Karzinogenität. (2) Die *Balneophototherapie* bietet durch die Verbindung von Solebad und Phototherapie einen zusätzlichen therapeutischen Vorteil. (38)

4.5.2 Systemische Therapie

Bei unzureichender Wirkung von Lokal- und ggf. Phototherapie ist eine systemische Therapie (s. Tab. 7) mit **konventionellen Therapeutika** indiziert. (1) Mittelschwere bis schwere Psoriasis wird mit *Acitretin* (Vitamin-A-Analogon) und *Fumarinsäureester* behandelt. Schwere Verläufe können zudem mit *Methotrexat* und *Ciclosporin A* behandelt werden. (4)

Bei Therapieversagen, Kontraindikationen, Nebenwirkungen oder besonders schwerem Krankheitsbild (PASI \geq 20, DLQI \geq 15) kommen **Biologika** (anti-TNF-, anti-IL17-, anti-IL12/23-, anti-IL23-Substanzen) sowie **kleinmolekulare Substanzen** („small molecules“) wie *Apremilast* zum Einsatz. Eine Übersicht dieser Substanzen und Empfehlungen zur ersten und zweiten Therapiewahl sind in Tabelle 7 dargestellt. (38) Alle erwähnten Biologika werden subkutan injiziert, außer *Infliximab*, das intravenös gegeben wird. (4)

Tabelle 7: Systemische Therapie bei Psoriasis vulgaris (erstellt nach S3-Leitlinie (38))

	FIRST-LINE-THERAPIE	SECOND-LINE-THERAPIE
Konventionelle Therapien	→Acitretin →Fumarsäureester →Ciclosporin A →Methotrexat	
TNF-Inhibitoren	→Adalimumab →Certolizumab	→Etanercept →Infliximab
Anti-IL 17-Antikörper	→Brodalumab →Ixekizumab →Secukinumab	
Anti-IL 23-Antikörper	→Guselkumab →Risankizumab →Tildrakizumab	

Anti-IL 12/23p40-Antikörper		→Ustekinumab
PDE-4-Inhibitoren		→Apremilast

Obwohl **Bimekizumab** (Anti-IL-17-Antikörper) und **Deucravacitinib** (Tyrosinkinase-2-Inhibitor) zur Psoriasisbehandlung zugelassen sind, fehlen sie in der S3-Leitlinie aus 2021. (1)

Weitere Therapieoptionen (38)

- Klima- und Balneotherapie → erste umfasst Aufenthalte in sonnenreichen Gebieten, zweite in natürlichen Gewässern; oft als Kombination angewendet
- Psychosoziale Therapie → als ergänzende Maßnahme

4.5.3 Off-Label-Therapie

Gemäß der Leitlinie sind **Calcineurin-Inhibitoren** für die Behandlung der PV nicht zugelassen. Dennoch finden **Tacrolimus-Salbe** (0,03 % und 0,1 %) und **Pimecrolimus-Creme** (1 %) ein- bis zweimal täglich Anwendung im Gesichts-, Genitoanal- sowie intertriginösen Bereich. Sie dienen sowohl der Intervall- als auch der Erhaltungstherapie. Die wichtigsten Nebenwirkungen stellen eine Zunahme von Hautinfektionen und Hautbrennen dar, während eine Verwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht erfolgen sollte. Zudem ist eine gleichzeitige Behandlung mit Lichttherapie kontraindiziert. (38) **Roflumilast**, ein topischer PDE-4-Inhibitor, ist seit Juli 2022 in den USA für die Therapie der PV zugelassen. (20) Im Mai desselben Jahres erhielt auch eine 1%ige **Tapinarof-Creme** die Zulassung in den USA. (39)

Mirikizumab, ein anti-IL-23-Antikörper, wird off-label eingesetzt. Dies gilt auch für JAK-Inhibitoren wie **Ruxolitinib** (topisch) und **Tofacitinib** (topisch und systemisch). Randomisierte Studien belegen ihre Wirksamkeit und ein günstiges Sicherheitsprofil. (40) Aktuelle Forschungsergebnisse beleuchten immer stärker, wie Psoriasis und das **Darmmikrobiom** sich gegenseitig beeinflussen. *Lactobacillus pentosus* reduziert Psoriasis-Läsionen und Entzündungen. (41, 42) Eine 12-wöchige Probiotika-Kombination (*Bifidobacterium longum* und *lactis* sowie *L. rhamnosus*) senkte Schwere und Rezidive der Erkrankung. Trotz vielversprechender Ergebnisse ist die Forschung zu Probiotika bei Psoriasis noch begrenzt. (41)

Giraulo et al. berichten, dass der orale A3-Adenosin-Rezeptor-Agonist **Piclidenoson** in frühen Phase-2- und Phase-2/3-Studien bei mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ein gutes Sicherheitsprofil und klinische Vorteile gegenüber Placebo zeigte. (43) Nach **Wang et al.** könnte die Untersuchung von **Serpinen** (Serinenprotease-Inhibitoren) in der Psoriasis-Pathogenese einen innovativen Therapieansatz eröffnen. (44) Die übermäßige Präsenz des **Protease-aktivierten Rezeptor-2 (PAR2)** in der Haut von Betroffenen wird mit der Entwicklung der Psoriasis assoziiert. Dies kann eine Erhöhung der TNF- α - und IL-8-Produktion bewirken. Folglich eröffnet sich die Möglichkeit, zukünftige zielgerichtete Therapien auf PAR2 zu fokussieren. (45)

5 Neurodermitis (atopische/s Dermatitis oder Ekzem)

5.1 Definition

Neurodermitis ist eine nicht ansteckende, chronische Ekzemerkrankung. Sie äußert sich durch die charakteristische, altersabhängige Verteilung der Hautmanifestationen und oft durch den Pruritus. Der Begriff *Atopie* definiert eine vererbte Neigung zur Entwicklung von Erkrankungen des sogenannten atopischen Formenkreises, zu dem allergisches Asthma, allergische Rhinitis und atopische Dermatitis (AD) gehören. Bei Atopie kommt es oft zu einer Zunahme der Immunglobulin E Produktion. (1, 2, 4, 46) Ungefähr 50 bis 80 % der AD-Patient*innen zeigen IgE-bedingte Sensibilisierungen, was als **extrinsische Form** bezeichnet wird. Die **intrinsische AD** zeigt ähnliche Symptome, aber keine Sensibilisierung. (46)

Neurodermitis und starker Juckreiz können die Lebensqualität, die Leistung wie auch die sozialen Interaktionen negativ beeinflussen und Depressionen fördern. (46)

5.2 Epidemiologie

Neurodermitis zählt zu den häufigsten Dermatosen. (2) Obwohl AD prinzipiell in jedem Alter erstmals auftreten kann, beginnt sie bei über 50 % der Fälle bereits im Säuglingsalter. Es ist nicht ungewöhnlich, dass sich die Symptome bis zum Jugendalter zurückbilden oder ganz verschwinden. (4, 46) Ein erstmaliges Auftreten in den älteren Lebensjahren wird als Spätmanifestation bezeichnet. (4)

5.3 Ätiologie und Pathogenese

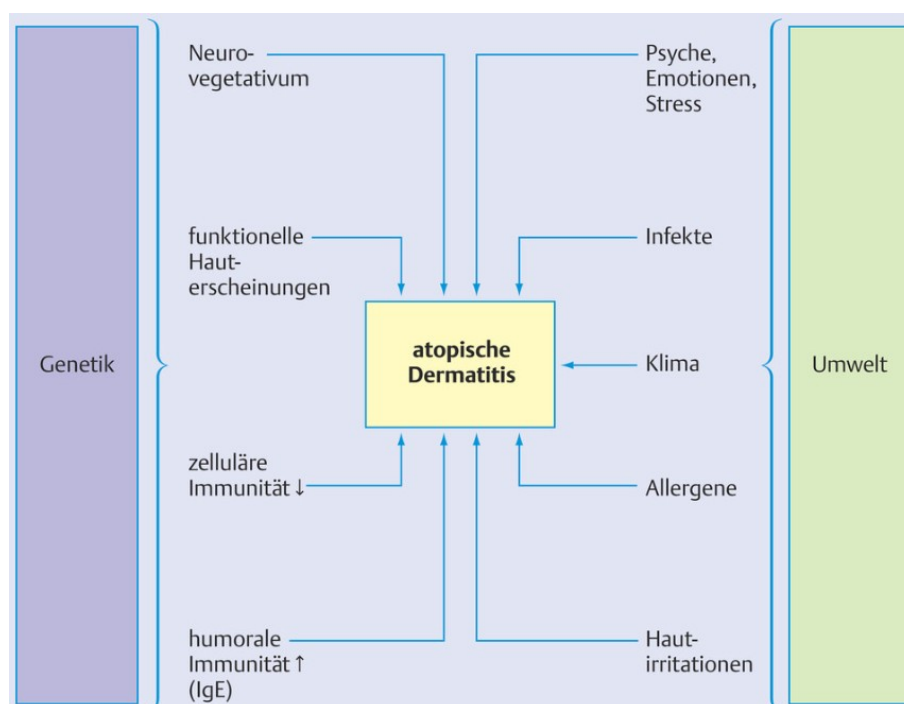


Abbildung 9: Multifaktorielle Genese der AD (1)

Neurodermitis ist eine polyätiologische Hauterkrankung, bei der die **genetische Veranlagung** sowie verschiedene Trigger-Faktoren zum Krankheitsausbruch und zu Krankheitsschüben beitragen. (2, 46) Das höchste Risiko für atopische Erkrankungen beim Kind besteht, wenn beide Elternteile von derselben Form betroffen sind. In diesem Fall liegt die Wahrscheinlichkeit zwischen 60 und 80 %. (1, 46) Die komplexen Entstehungsmechanismen sind in Abb. 9 dargestellt, wobei jedoch unser Verständnis dieser Prozesse noch nicht vollständig ist. (1)

Trigger-Faktoren: *Hautirritierende Faktoren* umfassen beispielsweise bestimmte Textilien, Schweiß und inkorrekte Hautpflege. Zusätzlich können berufliche Expositionen in feuchten oder verschmutzten Umgebungen sowie Tabakrauch reizend wirken. *Allergische Reaktionen* vom IgE-Typ, ausgelöst durch Hausstaubmilben, Tierhaare, Pollen und spezifische altersabhängige Nahrungsmittel sind ebenfalls bedeutend. Weiterhin können *mikrobielle Faktoren, extreme klimatische Bedingungen* (Trockenheit, Kälte, hohe Luftfeuchtigkeit), *psychischer Stress* und *hormonelle Schwankungen* (Schwangerschaft, Menstruation) das Hautbild negativ beeinflussen. (46)

Barrierestörungen

Mehr als 30 Genloci sind mit AD in Verbindung gebracht worden. (4, 46) Hier spielen Mutationen im Gen des Proteins Filaggrin eine bedeutende Rolle. (1-4, 46) Eine beeinträchtigte Funktion wichtiger Strukturproteine stört die Barrierefunktion der Haut und die Keratinozyten-Differenzierung. Dies erleichtert nicht nur das Eindringen von Allergenen und Reizstoffen, sondern macht die Haut auch anfälliger für Infektionen. (4) Die veränderte Zusammensetzung des Mikrobioms begünstigt ebenfalls die Ekzementwicklungen. (1)

Störungen des Immunsystems

Nach heutigem Verständnis liegt eine Kombination aus Typ-I- und Typ-IV-Reaktionen zugrunde. Epidermale Langerhans-Zellen haben IgE-Rezeptoren, mit denen sie Antigene erkennen, T-Zellen präsentieren und so die Freisetzung von Entzündungsmediatoren fördern. Ein gestörtes Verhältnis zwischen TH1- und TH2-Zellen stellt ein weiteres Problem dar. Wird die TH1-Reaktion unterdrückt, reagiert der Körper anfälliger auf Infektionen. Gleichzeitig führen die vermehrt aktiven TH2-Zellen durch Ausschüttung von Zytokinen zu einer erhöhten Bildung von IgE-Antikörpern. (1)

Störungen des Neurovegetativums

AD-Patient*innen reagieren verändert auf Reize, wobei die Reaktion auf β -adrenerge vermindert und auf α -adrenerge und cholinerge verstärkt ist. Selbst minimale Reize können die Freisetzung von Mediatoren auslösen. Diese verstärken die Entzündungsreaktion sowie eine IgE-Produktion über die Stimulation von TH2-Zellen. Über diesen Mechanismus können auch Angst und Stress den Krankheitsverlauf beeinflussen. (1)

5.4 Klinik und Diagnostik

Eine klinische Polymorphie zeigt sich bei der AD, wie auch bei vielen anderen Ekzemerkrankungen. Sie äußert sich in Form von **Rötungen, Papeln, Bläschen, Erosionen,**

Lichenifikation und **Schuppung**. Weitere charakteristische Merkmale sind starker **Juckreiz**, der oft durch Kratzen zu Exkorationen führt, sowie eine **Hauttrockenheit**. (1, 2)

Diese vielfältigen Erscheinungsformen variieren mit dem Lebensalter und dem Stadium der Erkrankung. (2, 46)

- Säuglingsalter:
Neurodermitis tritt häufig nach dem dritten Lebensmonat auf, kann jedoch auch früher beginnen. Typisch im Anfangsstadium (s. Abb. 10a) ist der sogenannte Milchschorf (gelblich-braune Krusten) auf geröteter Haut an Stirn, Kopfhaut, Wangen und im Gesicht. Der Windelbereich ist oft nicht betroffen, während sich die Ekzeme hauptsächlich an den Streckseiten ausbreiten. (1)
- Kindheit:
Ab dem ersten Lebensjahr dominieren trockene Hautveränderungen mit Papeln, Schuppung und Lichenifikation. Besonders häufig betroffen sind die Beugeregionen (Abb. 10b, Abb. 10d) wie Augenlider, Hals, Ellenbeugen und Kniekehlen. (1)
- Erwachsene:
Charakteristisch für den weiteren Verlauf der AD ist, dass sich Ekzeme (Abb. 10c) flächig und lichenifiziert zeigen, vor allem im Gesicht, am oberen Brustbereich und in den Beugeregionen. Zudem können aufgekratzte Knötchen und Papeln vorhanden sein. Akute Schübe der Erkrankung können auftreten, bei denen alle diese unterschiedlichen Hautveränderungen gleichzeitig bestehen können. (1)



Abbildung 10: Atopische Dermatitis (a Schuppen und Krusten auf erythematösem Grund an Kapillitium, Wangen und Gesicht; b Typisches Beugenekezem in den Kniekehlen; c Vergrößerung der Hautfalten (Lichenifikation) in der Ellenbeuge; d Konfluierende Papeln/Plaques in der Ellenbeuge, leichte Schuppung) (1)

Der **Verlauf** ist typischerweise rezidivierend und von Krankheitsschüben geprägt. (1, 2, 46) Länge und Intensität der Exazerbationen können sich unterscheiden. Es ist nicht ungewöhnlich, dass bereits geringe Hautveränderungen erhebliche funktionelle Einschränkungen und psychische Belastungen verursachen. (46) Eine spontane Heilung kann eintreten. Jedoch haben mindestens 30 % der betroffenen Kinder auch im Erwachsenenalter noch mit Ekzemen zu kämpfen. (1, 46)

Bei atopischer Diathese finden sich nicht nur das Vollbild der Erkrankung, sondern auch **Minimalvarianten** und **atopische Stigmata** deutlich häufiger als in der Durchschnittsbevölkerung. (1) Dazu gehören *lokalisierte Ekzeme* an Augenlidern, Fingern, Zehen, Genitalbereich, Lippen oder Händen. *Ohrläppchen-* und *Mundwinkelrhagaden*, die *Denny-Morgan-Falte* unter den Augen und die *Herthoge-Zeichen* (ausgedünnte Augenbrauen) können ebenfalls auftreten. Weitere Hinweise sind *trockene, juckende* und *wolleunverträgliche Haut* mit *Schuppung*, sowie *Gesichtsblässe* und *weißer Dermographismus*. (1, 2)

Komplikationen

Die geschwächte zelluläre Immunabwehr bei AD prädisponiert zu erhöhter Anfälligkeit für Hautinfektionen. Bakteriell tritt oft die Impetigo contagiosa auf, hauptsächlich ausgelöst durch *Staphylococcus aureus*, während viral das Eczema herpeticatum (Herpes simplex) und Mollusca contagiosa relevant sind. In schweren Fällen kann sich die Erkrankung bis zu einer Erythrodermie ausweiten. (1, 2)

Neben der zentralen Bedeutung der ausführlichen Anamnese und der klinischen Untersuchung können zur **Diagnosestellung** auch verschiedene Tests herangezogen werden. Dazu zählen Epikutan- und Pricktests, Provokationstestungen sowie die Bestimmung des spezifischen und Gesamt-IgE-Spiegels. Bei Anzeichen einer Infektion werden mikrobiologische Untersuchungen eingesetzt. (2)

Scoring Atopic Dermatitis Index (SCORAD) und Eczema Area and Severity Index (EASI)
Zur Beurteilung der Neurodermitis werden Scores wie **SCORAD** und **EASI** herangezogen. Die Intensität und Ausdehnung der Hautveränderungen werden mit dem objektiven SCORAD (max. 83 Punkte) erfasst, während der SCORAD-Index (max. 103 Punkte) zusätzlich Schlaf und Pruritus beurteilt. Der EASI hat einen Maximalwert von 72 Punkten. In Studien wird oft auch das einfachere IGA (0-4 Punkte) verwendet. (46)

Differenzialdiagnosen

Im *Säuglingsalter* muss die seborrhoische Dermatitis abgegrenzt werden. Als relevanteste DD im *Erwachsenenalter* kommen andere Formen von Ekzemen infrage. (1, 2, 46) Die allergische oder toxische Kontaktdermatitis sowie das mikrobielle Ekzem sollte man in Betracht ziehen. Psoriasis, Skabies und Pilzinfektionen sind weitere mögliche Differentialdiagnosen. (46)

5.5 Therapie

Das Ziel der Behandlung besteht darin, die Beschwerden zu lindern und die Erkrankung unter Kontrolle zu bringen. (4) Die Therapie erfordert einen **individuell abgestimmten Plan**, der Alter, Provokationsfaktoren, Schweregrad, psychosoziale Aspekte und betroffene Hautareale berücksichtigt. Dieser umfasst die Vermeidung von Exazerbationsfaktoren, eine angepasste Basistherapie sowie eine entzündungshemmende Behandlung. (1, 4, 46) Die Behandlung des Pruritus ist von besonderer Bedeutung, da dieser die Lebensqualität der Betroffenen erheblich beeinträchtigt. Eine strukturierte Patientenschulung stellt ebenfalls einen wichtigen Bestandteil der Therapie dar. (46)

Das nachfolgende Schema (s. Tab. 8) dient lediglich als Orientierung und sollte individuell an Alter, Verlauf, Lokalisation und Leidensdruck angepasst werden. (46)

Tabelle 8: Stufentherapie der AD (modifiziert nach (46))

KLINISCHE AUSPRÄGUNG	THERAPIE
Stufe I: Trockene Haut	<ul style="list-style-type: none"> → Vermeidung von Trigger-Faktoren → Topische Basistherapie
Stufe II: Leichte bis moderate Ekzeme	<ul style="list-style-type: none"> → Erforderliche Maßnahmen der Stufe I → Topische Glukokortikosteroide und Calcineurininhibitoren → evtl. antipruriginöse und antiseptische Wirkstoffe
Stufe III: Moderate bis schwere Ekzeme	<ul style="list-style-type: none"> → Maßnahmen der vorherigen Stufen → Systemtherapie → evtl. UV-Therapie

5.5.1 Topische Therapie

Die **Basistherapie** zielt darauf ab, die geschädigte Hautbarriere durch die Lipidzufuhr zur oberen Hautschicht wiederherzustellen. Zur Hautpflege eignen sich milde Reinigungsmittel mit einem pH-Wert von 5 bis 6. Lokale Emollienzen bilden die Grundlage jeder langfristigen AD-Behandlung und enthalten häufig **Harnstoff** oder **Glycerin** zur Hydratation und Reduktion des Wasserverlusts. Bei Säuglingen sollte auf Harnstoff aufgrund möglicher Reizungen verzichtet werden. (46)

Bei akuten Neurodermitis-Schüben und chronischen Entzündungen stellen **topische Glukokortikoide** der *Klassen I bis IV* gemäß der S3-Leitlinie die Therapie der ersten Wahl dar. Die Wirkstärke richtet sich nach Alter und Schweregrad, wobei bei Kindern meist schwache bis mittelstarke Präparate zum Einsatz kommen. Bei leichter AD kann eine zweimal wöchentliche Anwendung in Kombination mit Emollienzen zur Erhaltung dienen. Bei mittel- bis schwererer Neurodermitis kann eine langfristige Therapie die Häufigkeit von Schüben reduzieren, z. B. mit **Fluticasonpropriolat** (Klasse III) oder **Methylprednisolonaceponat 0,1 %** (Klasse II), jeweils zweimal pro Woche. Zu Beginn der

Therapie bringt die kombinierte Anwendung mit Calcineurin-Inhibitoren am selben Hautareal keinen zusätzlichen Nutzen. Erst in der Phase des Ausschleichens der Kortikoide kann eine solche Kombination sinnvoll sein. (46)

Im Hinblick auf die möglichen Nebenwirkungen von Kortikoiden sollten **topische Calcineurin-Inhibitoren** vor allem in empfindlichen Bereichen wie Gesicht, Hautfalten und Genitalregion sowie für eine längerfristige Behandlung bevorzugt werden. Sie werden auch eingesetzt, wenn eine Behandlung mit Kortikoiden nicht erfolgreich ist oder Kontraindikationen bestehen. (4, 46) **Pimecrolimus-Creme 1 %** ist in der EU bereits bei Säuglingen ab 3 Monaten zugelassen. **Tacrolimus-Salbe 0,03 %** kann ab dem 2. Lebensjahr und **Tacrolimus-Salbe 0,1 %** ab dem 16. Lebensjahr eingesetzt werden. Bei Erwachsenen zeigte eine einjährige, vorbeugende Behandlung mit *0,1%igem Tacrolimus* eine vergleichbare Wirkung auf die Schubreduktion wie Klasse III Steroide. Aufgrund potenzieller Risiken wird eine Kombination mit UV-Therapie nicht empfohlen. Die Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit ist nicht zugelassen. (46)

Wenn eine Superinfektion vorliegt, ist eine zusätzliche Therapie mit **topischen Antiseptika** empfehlenswert. (4, 46) Die Therapie von Neurodermitis wirkt meist gegen die Entzündung und lindert Juckreiz nur indirekt. Studien zu spezifisch **antipruritischen Mitteln** sind begrenzt, jedoch zeigte eine Kombination aus **Polidocanol** und Harnstoff in Fallserien eine gewisse Effektivität. Polidocanol-haltige, rezeptfreie Produkte sind verfügbar, obwohl der Wirkstoff in der EU nicht explizit zur AD-Behandlung zugelassen ist. (46) Eine **Phototherapie** (Schmalband - UV B oder UV A1) kann bei Erwachsenen zeitlich begrenzt zur Juckreizlinderung eingesetzt werden - auch bei geringer Entzündung. (4, 46)

5.5.2 Systemische Therapie

Wenn lokale Behandlungsmaßnahmen nicht helfen, ist eine systemische Therapie indiziert. Diese kann auch in Erwägung gezogen werden, um den Verbrauch topischer Glukokortikoide bei Langzeitbehandlung zu reduzieren. Tabelle 9 zeigt verschiedene Behandlungsoptionen auf. (46)

Tabelle 9: Systemische Therapie (erstellt nach (46))

	WIRKSTOFF	DOSIERUNG UND DAUER	ALTER
Konventionelle Immunsuppressiva	Glukokortikoide	<ul style="list-style-type: none"> Kurzzeittherapie bis max. 3 Wochen bei akutem Schub E: 0,5 mg/kg/Tag 	Ab 6 Monaten
	Ciclosporin	<ul style="list-style-type: none"> Intervalltherapie (4 – 6 Monate) E: 2,5 - 5 mg/kg/Tag in 2 ED (akuter Schub: 4 – 5 mg/kg KG pro Tag; Langzeitbehandlung: 2,5 – 3 mg/kg KG pro Tag) 	≥ 16 Jahre
Biologicals	Dupilumab (Anti-IL4R-Antikörper)	<ul style="list-style-type: none"> Langzeittherapie 	≥ 6 Monate

		<ul style="list-style-type: none"> E: subkutane Anfangsdosis von 600 mg, Erhaltungsdosen von 300 mg alle zwei Wochen 	
	Tralokinumab (Anti-IL13-Antikörper)	<ul style="list-style-type: none"> Langzeittherapie E: subkutane Anfangsdosis von 600 mg, Erhaltungsdosen von 300 mg alle zwei Wochen (Erhaltungsdosen alle 4 Wochen nach 16-wöchigem Therapieansprechen) 	≥ 12 Jahre
JAK-Inhibitoren	Upadacitinib	<ul style="list-style-type: none"> Intervall- und Langzeittherapie E: 15 – 30 mg pro Tag 	≥12 Jahre
	Baricitinib	<ul style="list-style-type: none"> Intervall- und Langzeittherapie E: 2 – 4 mg pro Tag 	≥18 Jahre
	Abrocitinib	<ul style="list-style-type: none"> Intervall- und Langzeittherapie E: 100 – 200 mg pro Tag (50 mg bei moderater Niereninsuffizienz) 	≥18 Jahre
E (Erwachsene), ED (Einzeldosen), KG (Körpergewicht)			

Seit November 2023 ist ein weiteres Biologikum, **Lebrikizumab**, in der EU für die systemische Behandlung der mittelschweren bis schweren Neurodermitis bei Patient*innen ab 12 Jahren und Körpergewicht ≥ 40 kg zugelassen. (47) Seit Februar 2025 ist ebenfalls **Nemolizumab** zur Behandlung von Neurodermitis und Prurigo nodularis zugelassen. Es blockiert den IL-31-Rezeptor und ist damit die erste gezielte Therapie gegen Juckreiz. (48)

Konventionelle Immunsuppressiva sowie die Januskinase-Inhibitoren zeichnen sich durch einen schnellen Wirkungseintritt aus. Die Biologika hingegen brauchen mehrere Wochen, um ihre maximale therapeutische Wirkung zu erreichen. Angesichts der zahlreichen unerwünschten Wirkungen der **Steroidtherapie** bis hin zur Nebennierensuppression, sollte diese nur kurzzeitig angewendet werden. **Ciclosporin** zeigt eine signifikant höhere Wirksamkeit als systemische Steroide. Unter Ciclosporin-Behandlung ist eine engmaschige Blutdruck- und Nierenfunktionskontrolle notwendig, während eine Phototherapie nicht erlaubt ist. Jedoch können begleitend lokal wirksame Steroide und Calcineurin-Inhibitoren eingesetzt werden. **Dupilumab** ist eine gute Wahl für Patient*innen mit systemischem Therapiebedarf und Begleiterkrankungen wie Asthma, chronischer Rhinosinusitis, Prurigo nodularis oder eosinophiler Ösophagitis. Zudem lindert es effektiv den Juckreiz. Die Behandlung kann eine Kombination aus Biologika, lokaler antiinflammatorischer Therapie sowie Phototherapie umfassen. Screening und Monitoring sind bei der Therapie mit JAK-Inhibitoren nötig. Bei Thromboserisiko sind sie kontraindiziert. **Baricitinib** eignet sich gut für AD mit Alopecia areata oder rheumatoider Arthritis. Patient*innen mit anderen entzündlichen Begleiterkrankungen wie Arthritis oder Colitis ulcerosa könnten ebenfalls von **Upadacitinib** profitieren. Unter der Behandlung mit JAK-Inhibitoren lässt der Juckreiz noch schneller und intensiver nach. (46)

Weitere Therapieoptionen (46)

- Balneotherapie → bei mittelschwerer bis schwerer Neurodermitis
- Psychoedukative Programme, psychosoziale Therapie → als ergänzende Maßnahme
- PUVA-Therapie → wenn andere Phototherapien und medikamentöse Ansätze keine ausreichende Wirkung zeigen

5.5.3 Off-Label-Therapie

Da nun neue systemische Präparate zur Verfügung stehen, verliert die Off-Label-Behandlung zunehmend an Bedeutung. Gemäß der S3-Leitlinie kommen folgende Medikamente infrage: *Ciclosporin* (bei Kindern unter 16 Jahren), *Azathioprin*, *Mycophenolat-Mofetil*, *Methotrexat* sowie *Alitretinoin* zur Behandlung des chronischen Handekzems. (46)

Trotz gezielter Immunmodulation gibt es bei **JAK-Inhibitoren** Sicherheitsbedenken. Insbesondere wurde ein höheres Risiko für Infektionen, Malignitäten und Thrombosen festgestellt. (49) Topische JAK-Inhibitoren wirken lokal an der Läsion und haben dadurch weniger Nebenwirkungen als orale Formen. (50) Seit September 2024 ist *Delgocitinib*, ein Pan-JAK-Inhibitor, in der EU für die Therapie des chronischen Handekzems verfügbar. (51) In Japan ist der Wirkstoff zudem für Neurodermitis zugelassen. (39, 46) Ein weiterer topischer JAK-Inhibitor, *Ruxolitinib*, ist seit 2021 in den USA für Patient*innen ab 12 Jahren zugelassen. (39, 50) *Crisaborole*, ein topischer PDE-4-Inhibitor, ist in den USA für Säuglinge ab drei Monaten zugelassen. (39, 50, 52) In Europa wurde die Zulassung, die 2020 erteilt worden war, später wieder zurückgezogen. (53) Die Kombination von PDE-4-Inhibitoren mit anderen Therapien, beispielsweise topischen Glukokortikosteroiden, hat sich als wirksamer erwiesen als Einzelbehandlungen bei der Kontrolle entzündlicher Hauterkrankungen. (49) Mit der Zulassung von *Tapinarof-Creme* durch die FDA im Dezember 2024 steht eine weitere Behandlungsoption bei Erwachsenen und Kindern ab zwei Jahren zur Verfügung. (54)

Alska et al. berichten, dass **Biologika** wie *Cendakimab*, *Eblasakimab*, *Stapokibart*, *Rademikibart* und *Amlitelimab* aktuell in klinischen Studien auf ihre Wirksamkeit und Sicherheit evaluiert werden. Zuverlässige Biomarker sind essenziell, um die Patient*innenauswahl und Therapieergebnisse mit neuen Biologika, die auf spezifische Entzündungswege abzielen, zu optimieren. (55) **Die Kombination systemischer Therapien** (z. B. Biologika und JAK-Inhibitoren) zeigt Potenzial zur Effektivitätssteigerung, besonders bei Therapieversagen. Das strategische Paaren von lang- und kurzwirksamen Medikamenten, die unterschiedliche Entzündungswege adressieren, bietet Vorteile angesichts der komplexen Pathophysiologie. Die Datenlage zu kombinierten systemischen Therapien ist jedoch noch limitiert. (49)

Die Forschung zur **Darmmikrobiota** und AD konzentriert sich zunehmend auf die komplexen Wechselwirkungen beider Faktoren. Aktuelle Studien untersuchen intensiv diese Beziehung, um die Pathogenese besser zu verstehen. (56) **Tsuji et al.** stellen *Staphylococcus hominis* A9 und *Nitrosomonas eutropha* dar, die ein therapeutisches Potenzial aufzeigen. (50) Wie **Szalus et al.** berichten, könnten Genvarianten von Kollagenpolymorphismen zukünftig als Biomarker für die AD-Schwere dienen, wenn Studien dies belegen. Neue Nanoliposomen mit hydrolysiertem Kollagen sind vielversprechende topische Emollienzen zur Symptomverbesserung. (57)

Zukünftige Forschung sollte weiterhin Kombinationstherapien erforschen und personalisierte Behandlungsalgorithmen verfeinern, um die Lebensqualität der Betroffenen zu steigern. (49)

Diskussion

Die vorliegende Diplomarbeit widmete sich der Untersuchung der Therapieoptionen für die häufigsten chronischen Hauterkrankungen. Die Effizienz der aktuell empfohlenen Therapien variiert je nach Erkrankung und Schweregrad. Während für viele Patienten mit milden Formen topische Therapien ausreichen, bieten systemische Behandlungen bei mittelschweren bis schweren Verläufen oft eine signifikante Verbesserung der Symptome und Lebensqualität.

Akne wird je nach Ausprägung mit lokalen Retinoiden, Benzoylperoxid, Azelainsäure, Antibiotika oder oralem Isotretinoin behandelt. (7) JAK/STAT-Inhibitoren, Probiotika sowie eine Kombination von mikroverkapseltem BPO und Tretinoin stellen vielversprechende zukünftige Therapieansätze dar.

Die Behandlung der **Rosazea** konzentriert sich auf die Reduktion von Rötungen und entzündlichen Läsionen mittels topischer Medikamente (z. B. Brimonidin, Metronidazol, Azelainsäure, Ivermectin) und bei Bedarf systemischer Antibiotika. Darüber hinaus werden unterschiedliche Präparate Off-Label zur Behandlung von Papeln und Pusteln eingesetzt. (19)

Seborrhoische Dermatitis wird meist lokal mit Antimykotika wie Ketoconazol oder antimykotischen Shampoos behandelt. (1) Off-label kommen lokale Calcineurin-Inhibitoren sowie eine Rofumilast-Schaumformulierung zum Einsatz.

Für **Psoriasis** wurde aufgezeigt, dass die Therapie von topischen Anwendungen über Phototherapie bis hin zu systemischen Therapien wie Biologika und JAK-Inhibitoren reicht, wobei die Wahl stark vom Schweregrad der Erkrankung abhängt. Die Effizienz der modernen Biologika ist hoch, sie bieten oft eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität, sind jedoch mit potenziellen Nebenwirkungen verbunden. (38) Auch topische Calcineurin-Inhibitoren, Rofumilast sowie Tapinarof-Creme finden Off-label Anwendung.

Neurodermitis verlangt eine Basistherapie mit Emollienzien sowie antientzündliche Behandlung durch topische Kortikosteroide oder Calcineurininhibitoren. Bei schweren Ekzemen kommt eine systemische Therapie (z. B. mit konventionellen Immunsuppressiva, Biologika oder JAK-Inhibitoren) zum Einsatz. (46) Derzeit werden neue JAK-Inhibitoren und Biologika sowie die Modulation der Darmmikrobiota erforscht, um innovative Therapieansätze zu ermöglichen.

Ein signifikanter Trend, der sich über die untersuchten Hauterkrankungen hinweg abzeichnet, ist die Entwicklung von zielgerichteten systemischen Therapien, insbesondere Biologika und JAK-Inhibitoren. Diese Medikamente revolutionieren die Behandlung von Psoriasis und Neurodermitis. Im Gegensatz dazu dominieren bei Akne, Rosazea und seborrhoischer Dermatitis weiterhin topische Therapieansätze, obwohl auch hier systemische Optionen für schwerere Fälle existieren.

Die Ergebnisse zeigen, dass es keine „Einheitslösung“ für die Therapie chronischer Hauterkrankungen gibt. Vielmehr muss die Behandlung stets patientenorientiert, multifaktoriell und dynamisch angepasst werden. Da die genauen pathogenetischen Mechanismen dieser Erkrankungen bislang nicht vollständig verstanden sind, gestaltet sich eine gezielte und ursächliche Therapie häufig schwierig. Alle fünf Erkrankungen können einen erheblichen Einfluss auf den psychischen Zustand der Patient*innen haben. Eine ausreichende Behandlung auf mehreren Ebenen, die über die rein dermatologische Therapie hinausgeht, ist daher essenziell, um die Lebensqualität der Patient*innen zu verbessern. Dies unterstreicht die Notwendigkeit eines ganzheitlichen Behandlungsansatzes.

Eine Limitation der Arbeit liegt in der Natur der Literaturrecherche, die auf bereits veröffentlichten Studien basiert und keine eigenen empirischen Daten generiert. Daher können die Aussagen zur Effizienz und zum Nutzen-Schaden-Verhältnis nur auf den publizierten Erkenntnissen beruhen, die ihrerseits methodische Einschränkungen aufweisen können. Da viele Leitlinien veraltet sind und erst in naher Zukunft überarbeitet werden, besteht eine relevante Unsicherheit in der aktuellen Therapieempfehlung. Die Auswahl der "häufigsten" chronischen Hauterkrankungen wurde auf fünf spezifische Krankheitsbilder beschränkt. Obwohl diese Erkrankungen zweifellos eine hohe Prävalenz aufweisen, gibt es weitere chronische Hauterkrankungen, die ebenfalls eine hohe Patientenlast verursachen und in dieser Arbeit nicht behandelt wurden. Ein weiterer kritischer Punkt ist die Komplexität der individuellen Patient*innenreaktionen auf Therapien.

Insgesamt zeigt sich, dass die Behandlung chronischer Hauterkrankungen ein dynamisches Feld ist, in dem ständige Forschung und die Integration neuer Erkenntnisse in die klinische Praxis unerlässlich sind, um die Lebensqualität der betroffenen Patient*innen nachhaltig zu verbessern.

Literaturverzeichnis

1. Moll I. Duale Reihe Dermatologie. 9. ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2024.
2. Sterry W. Kurzlehrbuch Dermatologie. 3. ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2023.
3. Röcken M, Schaller M, Sattler E, French L, Wirth J. Taschenatlas Dermatologie. 2. ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2024.
4. Goebeler M, Hamm H. Basiswissen Dermatologie. Berlin: Springer-Verlag; 2017.
5. Pföhler C, Tilgen W, Zaun H. Hauterkrankungen im Kindesalter. In: Meyer S, editor. Duale Reihe Pädiatrie. 6. ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2024. p. 942-77.
6. Meurer M, Aschoff R, Gahr M. Dermatologie. In: Speer CP, Gahr M, Dötsch J, editors. Pädiatrie. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2019. p. 777-98.
7. Nast A, Bayerl C, Borelli C, Degitz K, Dirschka T, Erdmann R, et al. S2k-Leitlinie zur Therapie der Akne Berlin: Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG); 2010. Report No.: AWMF-Registernummer 013-017.
8. Sterry W, Burgdorf W, Worm M. Checkliste Dermatologie. 7. ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2014.
9. Schaller M. Fall 15 Akne. In: Kötter I, Sökler M, Strölin A, editors. Hämatologie, Rheumatologie, Dermatologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2013.
10. Santer M, Burden-Teh E, Ravenscroft J. Managing acne vulgaris: an update. *Drug Ther Bull.* 2023;62(1):6-10.
11. Dodegge M, Reh F, Hentschel H, Antwerpes F. Off-Label-Use o.J. [Available from: <https://flexikon.doccheck.com/de/Off-Label-Use>.
12. Del Rosso JQ, Kircik L. The primary role of sebum in the pathophysiology of acne vulgaris and its therapeutic relevance in acne management. *Journal of Dermatological Treatment.* 2024;35(1):2296855.
13. Niedźwiedzka A, Micallef MP, Biazzo M, Podrini C. The Role of the Skin Microbiome in Acne: Challenges and Future Therapeutic Opportunities. *International Journal of Molecular Sciences.* 2024;25(21):11422.
14. Dayel SB, Hussein RS, Gafar HH. The role of botulinum neurotoxin BoNT-A in the management of oily skin and acne vulgaris: A comprehensive review. *Medicine.* 2024;103(8):e37208.
15. Del Rosso J, Sugarman J, Green L, Lain T, Levy-Hacham O, Mizrahi R, et al. Efficacy and safety of microencapsulated benzoyl peroxide and microencapsulated tretinoin for the treatment of acne vulgaris: Results from two phase 3 double-blind, randomized, vehicle-controlled studies. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2023;89(4):719-27.
16. Chen B-l, Huang S, Dong X-w, Wu D-d, Bai Y-p, Chen Y-y. Janus kinase inhibitors and adverse events of acne in dermatologic indications: a systematic review and network meta-analysis. *Journal of Dermatological Treatment.* 2024;35(1):2397477.
17. Eguren C, Navarro-Blasco A, Corral-Forteza M, Reolid-Pérez A, Setó-Torrent N, García-Navarro A, et al. A Randomized Clinical Trial to Evaluate the

Efficacy of an Oral Probiotic in Acne Vulgaris. *Acta Derm Venereol.* 2024;104:adv33206.

18. Lei Y, Jiang W, Peng C, Wu D, Wu J, Xu Y, et al. Advances in polymeric nano-delivery systems targeting hair follicles for the treatment of acne. *Drug Delivery.* 2024;31(1):2372269.
19. Clanner-Engelshofen B, Bernhard D, Dargatz S, Flaig M, Gieler U, Kinberger M, et al. S2k-Leitlinie: Rosazea. Berlin: Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG); 2022. Report No.: AWMF-Registernummer 013-065.
20. Choe J, Barbieri JS. Emerging Medical Therapies in Rosacea: A Narrative Review. *Dermatology and Therapy.* 2023;13(12):2933-49.
21. Nong Y, Sugarman J, York JP, Levy-Hacham O, Nadora D, Mizrahi R, et al. Effect of Topical Microencapsulated Benzoyl Peroxide on the Skin Microbiome in Rosacea: A Randomized, Double-Blind, Crossover, Vehicle-Controlled Clinical Trial. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2024;17(8):19-26.
22. Desai SR, Baldwin H, Del Rosso JQ, Gallo RL, Bhatia N, Harper JC, et al. Microencapsulated Benzoyl Peroxide for Rosacea in Context: A Review of the Current Treatment Landscape. *Drugs.* 2024;84(3):275-84.
23. Alsaati AA, Alsaadoun D, Kinkar LI, Alkhamis RS, Ahmed WA, Almathami AH. The Efficacy and Safety of Botulinum Toxin A for the Treatment of Rosacea: A Systematic Review. *Cureus.* 2023;15(12):e51304.
24. Fisher GW, Travers JB, Rohan CA. Rosacea pathogenesis and therapeutics: current treatments and a look at future targets. *Frontiers in Medicine.* 2023;Volume 10 - 2023.
25. Assiri A, Hobani A, AlKaabi H, Mojiri M, Daghri S, Suwaid O, et al. Efficacy of Low-Dose Isotretinoin in the Treatment of Rosacea: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus.* 2024;16(3):e57085.
26. Meng X, Zhong Y, Kuang X, Zhang Y, Yang L, Cai Y, et al. Targeting the STAT3/IL-36G signaling pathway can be a promising approach to treat rosacea. *Journal of Advanced Research.* 2025;71:429-40.
27. Yang F, Wang L, Song D, Zhang L, Wang X, Du D, et al. Signaling pathways and targeted therapy for rosacea. *Frontiers in Immunology.* 2024;Volume 15 - 2024.
28. Zhang T, Liu X, Zhang L, Jiang X. Treatment of rosacea with upadacitinib and abrocitinib: case report and review of evidence for Janus kinase inhibition in rosacea. *Frontiers in Immunology.* 2024;Volume 15 - 2024.
29. Fischer T, Bartels S. Hautausschlag. In: Kochen MM, editor. *Duale Reihe Allgemeinmedizin und Familienmedizin.* 5. ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2017. p. 438-47.
30. Jackson JM, Alexis A, Zirwas M, Taylor S. Unmet needs for patients with seborrheic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2024;90(3):597-604.
31. Truglio M, Sivori F, Cavallo I, Abril E, Licursi V, Fabrizio G, et al. Modulating the skin mycobiome-bacteriome and treating seborrheic dermatitis with a probiotic-enriched oily suspension. *Scientific Reports.* 2024;14(1):2722.
32. Yan H, Zhang S, Sun W, Li J, Xu J, Bi Y, et al. A bibliometric and visual analysis of the research status and hotspots of seborrheic dermatitis based on web of science. *Skin Research and Technology.* 2024;30(9):e70048.
33. Weber I, Zagana-Prizio C, Sivesind TE, Adelman M, Szeto MD, Liu Y, et al. Oral Cannabidiol for Seborrheic Dermatitis in Patients With Parkinson Disease: Randomized Clinical Trial. *JMIR Dermatol.* 2024;7:e49965.

34. Blauvelt A, Draelos ZD, Stein Gold L, Alonso-Llamazares J, Bhatia N, DuBois J, et al. Roflumilast foam 0.3% for adolescent and adult patients with seborrheic dermatitis: A randomized, double-blinded, vehicle-controlled, phase 3 trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2024;90(5):986-93.
35. Chovatiya R, Polaskey MT, Lain E, Schlesinger T, Woolery-Lloyd H, Burnett P, et al. Putting the Formulation Back in Foam: Optimizing Seborrheic Dermatitis Treatment Across Diverse Hair Types. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2024;17(5):30-3.
36. Polaskey MT, Woolery-Lloyd H, Osborne D, Burnett P, Hanna D, Chovatiya R. When Patient Diversity Informs Formulation: Reimagining Treatment for Seborrheic Dermatitis. *Dermatology and Therapy*. 2024;14(5):1071-7.
37. Ghoreschi K. Fall 12 Psoriasis. In: Kötter I, Sökler M, Strölin A, editors. *Hämatologie, Rheumatologie, Dermatologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2013.
38. Nast A, Altenburg A, Augustin M, Boehncke W-H, Härle P, Klaus J, et al. S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris Berlin: Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG); 2021. Report No.: AWMF-Registernummer 013-001.
39. Ali S, Ion A, Orzan OA, Bălăceanu-Gurău B. Emerging Treatments and New Vehicle Formulations for Atopic Dermatitis. *Pharmaceutics*. 2024;16(11):1425.
40. Sternicka J, Nowicki RJ, Bieniaszewski L, Purzycka-Bohdan D. Off-Label Treatment in Inflammatory Skin Diseases—European Point of View. *Journal of Clinical Medicine*. 2025;14(7):2376.
41. Gowda V, Sarkar R, Verma D, Das A. Probiotics in Dermatology: An Evidence-based Approach. *Indian Dermatol Online J*. 2024;15(4):571-83.
42. Memariani M, Memariani H. New horizons in the treatment of psoriasis: Modulation of gut microbiome. *Heliyon*. 2025;11(1).
43. Giraulo C, De Palma G, Plaitano P, Cicala C, Morello S. Insight into adenosine pathway in psoriasis: Elucidating its role and the potential therapeutical applications. *Life Sciences*. 2024;357:123071.
44. Wang J, Li J, Zhou L, Hou H, Zhang K. Regulation of epidermal barrier function and pathogenesis of psoriasis by serine protease inhibitors. *Frontiers in Immunology*. 2024;Volume 15 - 2024.
45. Fan M, Fan X, Lai Y, Chen J, Peng Y, Peng Y, et al. Protease-Activated Receptor 2 in inflammatory skin disease: current evidence and future perspectives. *Frontiers in Immunology*. 2024;Volume 15 - 2024.
46. Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W, Augustin M, Biedermann T, Bauer A, et al. S3-Leitlinie Atopische Dermatitis. Berlin: Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG); 2023. Report No.: AWMF-Registernummer 013-027.
47. Mittelschwere bis schwere Atopische Dermatitis: Zulassung für Lebrikizumab. *Dtsch Arztebl International*. 2024;121(Dermatologie 1):-30-.
48. Linnerbauer M. Neue Hoffnung für Patientinnen und Patienten mit AD und PN. *Dtsch Arztebl International*. 2025;2025(Neue Hoffnung für Patientinnen und Patienten mit AD und PN):-1-.
49. Bhatt DM, Singh A, Madke B, Jangid SD, Sree Ramya T. Pharmacological Trends in the Management of Atopic Dermatitis: A Comprehensive Review. *Cureus*. 2024;16(7):e64302.
50. Tsuji G, Yamamura K, Kawamura K, Kido-Nakahara M, Ito T, Nakahara T. Novel Therapeutic Targets for the Treatment of Atopic Dermatitis. *Biomedicines*. 2023;11(5):1303.

51. (Akda) AddÄ. Delgocitinib: mittelschweres bis schweres chronisches Handekzem 2025 [Available from: <https://www.akdae.de/newsletter/anmeldung/newsletter-archiv/akdae-news/newsdetail/news-2025-06>].
52. Quint T, Bangert C. Biologika-Therapie der atopischen Dermatitis. *hautnah*. 2021;20(1):37-44.
53. Agency EM. Staquis (crisaborole) 2022 [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/staquis>].
54. Fardos M, Cheedalla N, Watson AR, Esguerra D. Tapinarof in atopic dermatitis: A comprehensive scoping review of clinical efficacy and safety. *JAAD Reviews*. 2025;3:69-77.
55. Alska E, Łaszcznych D, Napiórkowska-Baran K, Szymczak B, Rajewska A, Rubisz AE, et al. Advances in Biologic Therapies for Allergic Diseases: Current Trends, Emerging Agents, and Future Perspectives. *Journal of Clinical Medicine*. 2025;14(4):1079.
56. Wang Y, Wang B, Sun S, Wang Z. Mapping the relationship between atopic dermatitis and gut microbiota: a bibliometric analysis, 2014–2023. *Frontiers in Microbiology*. 2024;Volume 15 - 2024.
57. Szalus K, Trzeciak M. The Role of Collagens in Atopic Dermatitis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(14):7647.