

Diplomarbeit

**Atopisches Ekzem 2023
ein Leitfaden für Hausärzte**

eingereicht von

Felix Feiler

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie

unter der Anleitung von

Ao.Univ.-Prof. Dr.med. univ. Daisy Kopera

Dr.med. univ. Eva Schadelbauer

Graz, 31.1.2024

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.

Graz, am 31.1.2024

Felix Feiler eh.

Vorwort

Ich freue mich sehr, dass ich eine Diplomarbeit über ein so interessantes und vielseitiges Thema wie die atopische Dermatitis schreiben durfte. Ich konnte während des Entstehungsprozesses der Arbeit viel Relevantes für den klinischen Alltag lernen, was mir persönlich sehr wichtig war. Bezeichnend dafür, welche große Verbreitung die atopische Dermatitis hat, ist, dass man sogar antike Beschreibungen des Krankheitsbildes finden kann.

So schildert der römische Autor Sueton in seinen Kaiserbiographien, dass Kaiser Augustus an einem „Katarrh zur Zeit der Frühlingswinde [allergische Rhinokonjunktivitis?], anfallsartiger Brustenge [Asthma?]“ und „quälendem Juckreiz mit flechtenartigen Hautveränderungen [ein Ekzem!]“ litt. Spätestens nach dem Erheben der Familienanamnese (auch andere Kaiser der Julisch-Claudischen Dynastie waren Beschreibungen zufolge Atopiker) wird die Diagnose „atopisches Ekzem“ handfest. Zur „Therapie“ seiner Hautkrankheit benutzte Augustus allerdings eine Art Rückenkratzer, wovon ich ihm nach Verfassen dieser Arbeit streng abraten würde.

Ich hoffe, dass ich mit meiner zukünftigen Tätigkeit dafür sorgen kann, dass der Anteil von Patienten, die ihre atopische Dermatitis mit einem solchen Rückenkratzer zu behandeln versuchen, verringern kann.

Danksagungen

An erster Stelle möchte ich meiner Diplomarbeitsbetreuerin Univ.-Prof. Dr. Daisy Kopera und ebenso meiner Zweitbetreuerin Dr. Eva Schadelbauer danken, dass sie mich beim Verfassen dieser nun vorliegenden Arbeit mit ihrer Expertise, ihrer Geduld und ihren Anregungen bestmöglich betreut haben.

Besonderen Dank möchte ich auch Dr. Peter Sigmund aussprechen, der mir beim Erstellen der zwei Kurzleitfäden eine sehr große Hilfe war und mit seiner konstruktiver Kritik gewährleistet hat, dass sie wirklich auf die hausärztlichen Bedürfnisse zugeschnitten sind.

Nicht zuletzt danke ich meinen Eltern, die mich während des Studiums stets unterstützt haben und mir mit Rat und Tat zur Seite standen.

Zusammenfassung

Die atopische Dermatitis ist eine Volkskrankheit, von der zwei Prozent der Erwachsenen und 20% der Säuglinge betroffen sind. Sie ist eine chronisch-entzündliche Hauterkrankung, die typischerweise zu Juckreiz, trockener Haut und Ekzemen führt.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den aktuellen Stand der Medizin bezüglich Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie der atopischen Dermatitis in einem Leitfaden für Nicht-Dermatolog:innen zusammenzufassen. Die primäre Zielgruppe der Arbeit sind Hausärzt:innen. Darüber hinaus war vorgesehen, zwei jeweils eine DIN-A4-Seite umfassende Kurzleitfäden zu Diagnostik und Therapie zu erstellen.

Zum Erreichen dieser Ziele wurde eine Literaturrecherche mit PubMed durchgeführt. Dabei wurden nur Artikel herangezogen, die 2015 oder später veröffentlicht wurden. Als Grundlage für die Kapitel zur Therapie wurde vor allem die Leitlinie Neurodermitis der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.) verwendet. Speziell für das Erstellen der beiden Kurzleitfäden wurde in Abstimmung mit einem Hausarzt darauf geachtet, dass diese möglichst praxisnahe verfasst werden.

Die wesentlichen Ergebnisse der Literaturrecherche sind, dass die wichtigsten Säulen, auf denen die Therapie der atopischen Dermatitis basiert, rückfettende topische Basistherapeutika und topische Glukokortikoide sind. Neben diesen medikamentösen Therapien ist die Aufklärung des Patienten ebenso wichtig. Dabei müssen die korrekte Anwendung der topischen Therapie und mögliche präventive Maßnahmen erklärt werden und der/dem Patient:in die Angst vor einer Behandlung mit Glukokortikoiden genommen werden (sofern diese vorhanden ist).

Abstract

Atopic eczema is a widespread disease that affects two percent of adults and 20% of infants. It is a chronic-inflammatory disease of the skin that causes itching, dry skin and eczema.

The objective of this thesis is to create an up-to date guideline for non-dermatologists that covers pathophysiology, diagnosis and therapy of atopic eczema. The thesis' primary target group is general practitioners. Furthermore it was planned to create two compact guidelines (one for diagnosis and one for therapy) that consist of only one sheet each.

To achieve these goals, a literature review was performed, using only articles of 2015 or afterwards. As the basis of the therapy-chapter, the guideline „Leitlinie Neurodermitis“ of the AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.) was used. For the compact guidelines, a general practitioner was consulted to assure that they are as practical as possible.

The main result of the literature review is that the main form of therapy for atopic eczema is to use topical moisturizers and steroids. What is also important as these is proper education of the patient. This consists of the explanation of the correct use of prescribed drugs and preventive actions and easing the fear of therapy with topical steroids (if the patient has any).

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	5
Abstract	6
Abkürzungsverzeichnis	13
Abbildungsverzeichnis.....	13
Tabellenverzeichnis.....	15
1 Einleitung	16
2 Pathophysiologische Vorgänge	17
2.1 Barrierestörungen	17
2.1.1 Physiologischer Aufbau und Funktionen der Hautbarriere.....	17
2.1.2 Fehlfunktionen von Proteinen	18
2.1.2.1 Filaggrin	18
2.1.2.2 Delta-6-Desaturase	19
2.1.3 Natürlicher Feuchthaltefaktor.....	19
2.1.4 Tight Junctions und Claudin	21
2.1.5 Rolle der Fibroblasten.....	21
2.1.6 Epigenetische Prädispositionsfaktoren	22
2.1.7 Lipide	23
2.1.7.1 Organisation der Lipide im Stratum corneum	23
2.1.7.2 Abnahme der Lipidmenge und der Kohlenstoffketten	26
2.1.7.3 Enzyme der Lipidsynthese	28
2.2 Fehlerhafte Schweißsekretion.....	28
2.3 Störungen im Hautmikrobiom.....	30

2.3.1	Staphylokokken	31
2.3.1.1	Staphylococcus aureus	31
2.3.1.1.1	Abwehrmechanismen gegen S. aureus	31
2.3.1.1.2	Faktoren, die die Besiedelung der Haut mit S. aureus begünstigen	31
2.3.1.1.3	Pathogenität.....	33
2.3.1.2	Staphylococcus epidermidis.....	35
2.4	Immundysregulation.....	36
2.4.1	Angeborene Immunabwehr und Beginn der AD	36
2.4.2	Chronifizierung und schnelles Wiederaufflammen bei Reexposition	37
2.4.3	ILC-Zellen	37
2.4.4	Th2 Zellen.....	38
2.4.5	IgE und Autoreaktivität.....	38
2.4.5.1	Bildung autoreaktiver Immunglobuline E	39
2.4.5.1.1	Kreuzreaktionen.....	39
2.4.5.1.2	Epitope-Spreading	39
2.4.5.1.3	Bystander Activation	40
2.4.5.1.4	Verminderte T-Regulatorzellenaktivität	40
2.5	Entstehung des Juckreizes	40
2.5.1	Mechanismen zur Verstärkung und Aufrechterhaltung des Juckreizes 41	
2.5.2	Sensibilisierung gegenüber Juckreiz	42
2.6	Umwelteinflüsse	42
2.6.1	Luftfeuchtigkeit, UV-Strahlung und Temperatur.....	42
2.6.2	Luftschadstoffe	43

2.6.3	Hygienehypothese	44
2.6.4	Wasserhärte	44
2.6.5	Einflüsse während der Schwangerschaft und der frühen Kindheit....	45
2.6.6	Ernährung.....	46
3	Diagnostik.....	46
3.1	Anamnese und körperliche Untersuchung	49
3.2	Leitsymptome.....	49
3.2.1	Bei Kindern	50
3.2.2	Bei Erwachsenen.....	50
3.2.3	Überblick über mögliche Symptome	52
3.2.3.1	Kopf-Hals-Ekzem	52
3.2.3.2	Hyperlinearität der Handflächen	54
3.2.3.3	Handekzem.....	55
3.2.3.4	Nummuläres Ekzem.....	56
3.2.3.5	Noduläre Prurigo	57
3.2.3.6	AD-assoziierte Alopezie	58
3.2.3.7	Lippenleckeekzem	58
3.2.3.8	Impetiginisierung und Eczema herpeticatum.....	59
3.2.4	AD-Morphologie bei dunkleren Hauttypen	59
3.3	Altersabhängige Verteilung der Effloreszenzen	60
3.3.1	Bei Kindern jünger als 2 Jahre.....	61
3.3.2	Bei Kindern älter als 2 Jahre.....	61
3.3.3	Bei Erwachsenen.....	61
3.4	Tests und Laborparameter.....	62
3.4.1	SCORAD	62

3.4.2	DLQI	64
3.5	Differentialdiagnosen	66
3.5.1	Seborrhoische Dermatitis	66
3.5.2	Kontaktdermatitis	66
3.5.3	Scabies	66
3.5.4	Andere Infektionen.....	67
3.5.5	Autoimmun-Erkrankungen	67
3.5.6	Andere Differentialdiagnosen.....	67
4	Prävention.....	68
4.1	Primärprävention.....	68
4.2	Sekundärprävention	70
4.3	Tertiärprävention	70
5	Therapie.....	72
5.1	Prinzip der Stufentherapie.....	72
5.1.1	1. Stufe: Trockene Haut, Prädisposition für AD	72
5.1.2	2. Stufe: Leichte oder vorübergehende Ekzeme, SCORAD<25	72
5.1.3	3. Stufe: Moderate oder rezidivierende Ekzeme, SCORAD 25-50....	73
5.1.4	4. Stufe: Persistierende, ausgeprägte Ekzeme, SCORAD>50.....	73
5.2	Medikamentöse Therapien.....	73
5.2.1	Basistherapie	73
5.2.1.1	Reinigen der Haut	73
5.2.1.2	Emollientien.....	74
5.2.1.2.1	Nebenwirkungen der Emollientien	75
5.2.2	Topische antiinflammatorische Therapie	76
5.2.2.1	Allgemeines zur topischen Therapie	76

5.2.2.2	Möglichkeit der proaktiven Therapie	76
5.2.2.3	Topische Therapie mit Glukokortikoiden	77
5.2.2.3.1	Indikationen	77
5.2.2.3.2	Applikation	77
5.2.2.3.3	Nebenwirkung	78
5.2.2.3.4	Kombinationstherapien	79
5.2.2.3.5	Kontraindikationen	79
5.2.2.3.6	Glukokortikoidphobie	80
5.2.2.4	Topische Calcineurininhibitoren	81
5.2.2.4.1	Indikationen	81
5.2.2.4.2	Nebenwirkungen	81
5.2.3	Antipruriginöse Externa	82
5.2.4	Antimikrobielle und antiseptische Substanzen.....	82
5.2.5	Antivirale Therapie.....	83
5.2.6	Antihistaminika.....	83
5.2.7	Mastzellstabilisatoren	83
5.2.8	Spezifische Immuntherapie	83
5.2.9	Systemtherapie.....	84
5.2.9.1	Systemische Immunsuppression.....	84
5.2.9.2	Orale Glukokortikoide.....	84
5.2.9.3	Dupilumab	84
5.2.9.4	Orales Ciclosporin A	85
5.2.9.5	Orales Mycophenolat Mofetil.....	85
5.2.9.6	Orales Methotrexat.....	86
5.2.10	Ausblick auf zukünftige medikamentöse Therapien	86

5.3	Nichtmedikamentöse Therapieverfahren	87
5.3.1	Phototherapie	87
5.3.2	Klimatherapie.....	87
5.3.3	Schulung des/der Patient/in	88
5.3.4	Diäten	89
5.3.5	Psychologische Behandlung.....	89
6	Fazit.....	89
7	Literaturverzeichnis.....	94

Abkürzungsverzeichnis

AD	<i>Atopische Dermatitis</i>
DLQI.....	<i>Dermatologischer Lebensqualitätsindex</i>
DNA.....	<i>Desoxyribonukleinsäure</i>
FFS	<i>Freie Fettsäuren</i>
IgA.....	<i>Immunglobulin A</i>
IgE.....	<i>Immunglobulin E</i>
IL <i>Interleukin</i>	
ILC.....	<i>(Innate lymphoid Cells/Innate lymphoide Zellen</i>
JAK.....	<i>Januskinase</i>
miRNA.....	<i>micro-Ribonukleinsäure, mikro Robonukleinsäure</i>
mRNA.....	<i>messenger-Ribonukleinsäure</i>
NMF	<i>Natural Moisturizing Factor/Natürlicher Feuchthaltefaktor</i>
PUVA	<i>Psoralen+UVA</i>
SCORAD <i>Scoring Atopic Dermatitis (ein Index zum Erfassen des AD-Schweregrades)</i>	
TCI	<i>Topische Calcineurininhibitoren</i>
TEWL	<i>Transepidermal Waterloss</i>
TGKK	<i>Topische Glukokortikoide</i>
TNF	<i>Tumornekrosefaktor</i>
TSLP	<i>thymic stromal lymphopietin</i>
UV	<i>Ultraviolett</i>

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Graphische Darstellung der Organisation der Lipide im Stratum corneum(1).....	25
Abbildung 2: Streudiagramme zur Lipidzusammensetzung und der dazu korrelierenden TEWL-Werte bei AD-Patient:innen und gesunden Kontrollpersonen [neu angeordnet nach(17)].....	27

Abbildung 3 Morphologievergleich der Korneozyten im Rasterkraftmikroskop(23)	32
Abbildung 4: Überblick über mögliche klinische Erscheinungsbilder der AD (44).	48
Abbildung 5: Vergleich der Haut in verschiedenen Stadien der AD(47)	49
Abbildung 6: Generalisiertes Ekzem des inflammatorischen Typs (45)	51
Abbildung 7: Generalisiertes Ekzem des lichenifizierten Typs (45)	51
Abbildung 8: Vitiligoartige Läsionen im Bereich chronischer Lichenifikation (45)	52
Abbildung 9: Kopf-Hals Ekzem (45)	53
Abbildung 10: der „dreckige Hals“, ein Resultat chronischer AD (45)	53
Abbildung 11:Chronische Dermatitis des Augenlids(41)	54
Abbildung 12: Follikulitisartige Morphologie der Brust als Begleiterscheinung des Kopf-Hals Ekzems (45)	54
Abbildung 13: Hyperlinearität der Handflächen (48)	55
Abbildung 14: Dyshidrotisches Handekzem (45)	55
Abbildung 15: Nummuläres Ekzem des Rückens(45)	56
Abbildung 16; Nummuläres Ekzem der Beine(49)	57
Abbildung 17: Noduläre Prurigo (45)	58
Abbildung 18: Bakterielle und virale Superinfektionen bei AD(47)	59
Abbildung 19: Typische Lokalisation von AD inklusive Morphologie(47)	60
Abbildung 20: Formular zum Errechnen des SCORAD (55)	63
Abbildung 21: ein DLQI-Fragebogen(57)	65
Abbildung 22: a) klinischer und b) auflichtmikroskopischer Befund eines Milbengangs mit Milbennachweis (Pfeilmarkierung)(58)	67
Abbildung 23: Leitfaden zur Diagnostik der atopischen Dermatitis für Hausärzt:innen	92
Abbildung 24: Leitfaden zur Therapie der atopischen Dermatitis für Hausärzt:innen	93

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Chemische Zusammensetzung des NMF (adaptiert nach(8))	20
Tabelle 2: Übersicht über Veränderungen der Lipide bei AD-Patient:innen(1).....	26
Tabelle 3: Proteine von S. aureus, die zu AD beitragen(23)	35
Tabelle 4:Kriterien zur Diagnose der AD nach Hanifin und Rajka (43).....	47
Tabelle 5: Mögliche Differentialdiagnosen der AD(45)	68
Tabelle 6: Berufe mit erhöhtem Risiko, AD zu entwickeln (modifiziert nach (62))	70

1 Einleitung

Die atopische Dermatitis (AD), auch atopisches Ekzem oder Neurodermitis genannt, ist eine Volkskrankheit, von der zwei Prozent der Erwachsenen und 20 Prozent der Säuglinge betroffen sind. Sie ist eine chronisch-entzündliche Hauterkrankung, welche typischerweise zu Juckreiz, trockener Haut und Ekzemen führt. Sie tritt oft zusammen mit anderen Krankheiten des atopischen Formenkreises wie Asthma oder auch allergischer Rhinokonjunktivitis auf.

Das Ziel der Arbeit ist es, einen Leitfaden für Hausärzt:innen zu erstellen, mit dem diese ihr Wissen über das atopische Ekzem auffrischen oder ihn als Nachschlagewerk nutzen können. Als Grundlage für die Kapitel, welche die Therapie der atopischen Dermatitis behandeln, diente die Leitlinie Neurodermitis der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.), welche durch Inhalte weiterer Artikel medizinischer Fachzeitschriften ergänzt wurde.

Das Konzept der Arbeit bedingt, dass zum Informationsgewinn ausschließlich Literaturrecherche zum Einsatz kam, diese fand fast zur Gänze mithilfe von PubMed statt. Dabei wurde bevorzugt nach aktuellen Publikationen (ab dem Jahr 2015) gesucht.

Die Essenz der Arbeit stellen die beiden jeweils eine DIN A4-Seite umfassenden für Hausärzt:innen konzipierten Kurzleitfäden für Diagnose und Therapie der atopischen Dermatitis dar, bei denen ich versucht habe, so viel Information wie nötig, aber so wenig wie möglich, zu inkludieren, um sie nicht zu überladen und für den Arbeitsalltag nutzbar zu gestalten.

2 Pathophysiologische Vorgänge

2.1 Barrierestörungen

2.1.1 Physiologischer Aufbau und Funktionen der Hautbarriere

Die Funktion der Hautbarriere, die zum Teil durch das Stratum corneum (SC) erlangt wird, besteht einerseits darin, den Körper vor transepidermalem Wasserverlust (TEWL) zu schützen, und andererseits vor dem Eindringen schädlicher Substanzen zu bewahren. (1)

Die Epidermis, die äußere Schicht der Haut besteht ihrerseits wieder aus vier Schichten.

Die erste ist das Stratum basale (die Basalzellschicht). Sie besteht aus einer einzigen Lage von epidermalen Stammzellen, die einer Basallamina aufsitzen. Diese teilen sich fortwährend, um Zellnachschub für die darüber liegenden Zellschichten zu gewährleisten.

Die zweite ist das an das Stratum basale anschließende Stratum spinosum (die Stachelzellschicht). In ihm reifen die Zellen weiter aus und synthetisieren die für den Verhornungsprozess benötigten Proteine. Seinen Namen verdankt es den im histologischen Präparat sichtbaren Desmosomenkontakten zwischen den Zellen.

Die dritte Schicht ist das Stratum granulosum. In seinen Zellen haben sich bereits aus Zytokeratinfilamenten und Proteinen zusammengesetzte Aggregate gebildet, die den fortgeschrittenen Verhornungsprozess ausmachen.

Das Stratum corneum (die Hornzellschicht) besteht aus abgestorbenen flachen Hornzellen, deren Wassergehalt auf einen Anteil von 40% gesunken ist. Die Zellen sind flach und besitzen keine Zellorganellen und keinen Kern. Der Zusammenhalt zwischen den einzelnen Korneozyten wird durch modifizierte Desmosomen bewerkstelligt. Je nach Lokalisation kann das Stratum corneum eine Dicke von 25 (auf Felderhaut) und 100 (auf Leistenhaut) Zellen aufweisen. Der Zeitraum, den eine Zelle braucht, um alle vier Schichten zu passieren und anschließend abzuschilfern beträgt physiologischerweise vier Wochen.(2)

Zwischen den äußeren geschichteten kernlosen Korneozyten befinden sich eng miteinander verbundene Proteine wie Filaggrin, Loricrin und Involucrin, welche zur Barrierefunktion der Haut beitragen.(1)

2.1.2 Fehlfunktionen von Proteinen

2.1.2.1 Filaggrin

Das Protein Filaggrin (Filament aggregierendes Protein), erfüllt eine Vielzahl von Funktionen. Seinen Namen verdankt es seiner Hauptfunktion: Es verleiht dem SC mechanische Stabilität, indem es Keratinfilamente miteinander verbindet. Darüber hinaus reguliert den TEWL und trägt zur Feuchtigkeitsbindung in der Haut bei, es steuert den pH-Wert und damit die bakterielle Besiedelung der Haut.(3)

Bei Patient:innen, die an AD leiden, ist Filaggrin oft vermindert vorhanden oder wird fehlerhaft gebildet. So weisen 50% der Patient:innen mit mittlerer bis schwerer AD und 15% der Patient:innen mit leichter bis mittlerer AD eine Mutation mit Funktionsverlust des Proteins Filaggrin auf.(4)

Die Abbauprodukte des Filaggrins sind Aminosäuren und deren Metaboliten wie Trans-Urocaninsäure und Pyrrolidoncarbonsäure. Sie senken den pH-Wert der Haut und bilden zusammen mit Harnstoff und Milchsäure die natürlichen Feuchthaltefaktoren des Stratum corneum.(3)

Dieses leicht saure Milieu und die Feuchtigkeit sind wichtig, um die Funktion der Enzyme, die an Entzündungsprozessen, an der Lipidsynthese und am Desquamationsvorgang beteiligt sind, zu gewährleisten, da bei einer Mutation mit Funktionsverlust diese Funktionen ausfallen. (4)

Filaggrinmangel verursacht eine verminderte Enzymaktivität. Diese führt wiederum zu einer Dysbalance in der Bakterienflora der Haut. Es kommt zu einer Abnahme proteolytischer gram-positiver anaerober Kokken wie *Fingoldia* und *Anaerococcus*. *Fingoldia magna* regt Keratinozyten zur Expression wichtiger antimikrobieller Peptide wie β -Defensin-2 und 3 sowie proinflammatorischer Zytokine an. Mutationen mit Funktionsverlust des Filaggrin führen weiters zu einem erhöhten

Aufkommen von *Staphylococcus aureus* an der Haut und auf der Nasenschleimhaut. Filaggrinmangel senkt weiters die Expression von Proteinen wie Zytokeratin-5, Zytokeratin-14 und ST14-Protein, die für die Differenzierung von Keratinozyten relevant sind.(3)

Der genaue pathophysiologische Mechanismus, weshalb eine niedrige Filaggrinmenge die Hautbarriere anfällig macht, ist noch nicht erkannt worden.(4) Filaggrinmangel trägt sicherlich zur Entwicklung einer AD bei, löst sie aber ursprünglich nicht aus.(3) Aber auch ohne das Vorliegen einer Mutation kann eine verminderte Filaggrinaktivität vorliegen. Durch TH2-T-Helferzellen verursachte Entzündungsreaktionen verursachen bei AD-Patient:innen beispielsweise ebenfalls eine verminderte Expression von Filaggrin, auch wenn diese Patient:innen keine Mutation aufweisen.(5)

2.1.2.2 Delta-6-Desaturase

Das Enzym Delta-6-Desaturase ist bei manchen Patient:innen mit AD fehlerhaft und trägt wahrscheinlich zur Entstehung der Krankheit bei.(6) Die Aufgabe des Enzyms ist Linolsäure in Gammalinolsäure umzuwandeln, welche in weiterer Folge in die antiinflammatorischen Substanzen Prostaglandin E1 oder 15-Hydroxyeicosantriesäure umgewandelt wird. Bei einer Fehlfunktion der Delta-6-Desaturase kommt es zu einem Überschuss an Linolsäure und einem Mangel an seinen Metaboliten, die mit ihrer antiinflammatorischen Wirkung vor AD schützen.(7)

2.1.3 Natürlicher Feuchthaltefaktor

Der NMF (natural moisturizing factor) trägt wesentlich zur regelrechten Funktion der Haut und damit zur Hautgesundheit bei. Es handelt sich hierbei um eine Mischung aus mehreren chemischen Einzelkomponenten (siehe Tabelle), welcher sich in den Korneozyten befindet. Die Aufgabe des NMF, der 20-30% des Trockengewichts des SC ausmacht, ist es, das SC feucht zu halten. Dies wird dadurch erreicht, dass alle Komponenten des NMF hygroscopisch sind (=sie binden Wasser).(8)

Komponenten des NMF	Prozentueller Anteil am NMF
Freie Aminosäuren	40
Pyrrolidoncarboxylsäure	12
Laktat	12
Zucker	8,5
Harnstoff	7
Chlor	6
Natrium	5
Kalium	4
Andere	5,5

Tabelle 1: Chemische Zusammensetzung des NMF (adaptiert nach(8))

Der Gehalt an NMF kann durch mehrere Faktoren gesenkt werden. Lösliche Bestandteile werden bereits beim Kontakt mit herkömmlichen Reinigungsmitteln herausgewaschen. Eine niedrige relative Luftfeuchtigkeit (<10%) beeinträchtigt die Funktion hydrolytischer Enzyme, die Filaggrin zu NMF-Aminosäuren abbauen. Die minimale Erythemdosis an UV-Strahlen führt auch zu einer Behinderung des enzymatischen Abbaus von Filaggrin. Mit zunehmendem Alter nimmt durch die verminderte Synthese von Profilaggrin auch der NMF-Spiegel ab. Eine physiologische Abnahme des NMF-Spiegels geht mit dem Alterungsprozess einher, da hierbei die Synthese von Profilaggrin abnimmt.(8) Auch bei Patient:innen ohne Filaggrinmutation, die an AD erkrankt sind, kann man verminderte NMF-Spiegel vorfinden.(4)

Ein niedriger Spiegel von NMF begünstigt zudem die Adhäsion von Bakterien an Korneozyten. Korneozyten in einer Umgebung mit wenig NMF sind, -nicht wie normale Korneozyten-, von einer dichten Schicht zottenartiger Fortsätze überzogen, an der sich *Staphylococcus aureus* binden kann. *Staphylococcus aureus* ist ein Bakterium, das stark mit der Pathogenese von AD in Verbindung gebracht wird.(3)

2.1.4 Tight Junctions und Claudin

Im Stratum granulosum der Epidermis bilden Tight Junctions einen weiteren Teil der Hautbarriere. Sie verhindern das Eindringen von größeren pathogenen Molekülen wie Allergenen und von Mikroben.(9) Außerdem erleichtern sie die parazelluläre Passage von löslichen Mediatoren und verringern den TEWL. Bei AD wurde beobachtet, dass die Menge des Proteins Claudin-1, das wichtig für die Bildung von Tight Junctions ist, vermindert ist. Die Fehler im Aufbau der Tight Junctions machen AD-Patient:innen anfälliger für Eczema herpeticatum.(5) Zwei weitere Faktoren, die zur Zerstörung der Tight Junctions beitragen, sind die Zysteinprotease der Hausstaubmilbenart *Dermatophagoides pteronyssinus* und die Serinprotease, die im Kot von Hausstaubmilben zu finden ist. Beide spalten Okkludin, das für die Integrität von Tight Junctions notwendig ist und erhöhen damit die Permeabilität der Hautbarriere. Eine weitere relevante Substanz, die Okkludin spaltet, ist die Serinprotease Pench 13, die von sich in der Luft befindlichen Pilzen stammt.(10)

2.1.5 Rolle der Fibroblasten

Die in der der Dermis lokalisierten Fibroblasten beeinflussen die Mikroumgebung anderer Zellen durch parakrine Mediatoren. Sie sezernieren Faktoren, die bei der Wundheilung eine wichtige Rolle spielen, Keratinozyten zur Proliferation stimulieren und die Reepithelialisierung fördern. Bei einer Studie (11) wurden dermale Fibroblasten und Keratinozyten aus AD-Haut und gesunder Haut isoliert und in einer organotypischen Kultur wieder miteinander vereint. Dabei zeigte sich, dass AD-Fibroblasten in einer Kultur mit Keratinozyten gesunder Haut zu einer erhöhten Keratinozytenproliferation führen und somit die normale Schichtung der Epidermis stören. Außerdem zeigte sich eine verminderte Expression von Differenzierungsmarkern wie Filaggrin. Es zeigte sich insgesamt ein Bild, das der AD entspricht. Im Gegensatz dazu wurde in einer Kultur mit gesunden Fibroblasten und AD-Keratinozyten die Schichtung und Differenzierung der künstlichen Epidermis aufrechterhalten. Auch die Filaggrinmenge stieg an. Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass auch Fibroblasten in der Pathogenese der AD eine

Rolle spielen. Genaueres über deren Funktion diesbezüglich muss allerdings noch erforscht werden.(11)

2.1.6 Epigenetische Prädispositionsfaktoren

Einen Hinweis auf eine mögliche epigenetische Komponente bei AD liefert die Tatsache, dass die Morbidität der AD in den letzten Dekaden stark zugenommen hat. Vordergründig lassen sich Umweltfaktoren für diesen Prozess verantwortlich machen.(12)

Zu diesen zählen im epigenetischen Kontext Faktoren, denen das ungeborene Kind oder vielmehr dessen Mutter, während der Schwangerschaft ausgesetzt war. Im Verdacht, einen negativen Einfluss auszuüben, stehen Tabakrauch, Stress, Adipositas und Luftschadstoffe. Die Substitution von Fischöl, Folsäure, Pro- und Präbiotika, dem Kontakt zu Tieren (Haustiere, Bauernhof) und der Exposition mit Mikroben (Mikroorganismen) werden positive Auswirkungen zugeschrieben.(13)

Durch bestimmte Umweltfaktoren werden epigenetische Veränderungen ausgelöst. Das Resultat dieser Veränderungen sind Aktivierung oder Inaktivierung bestimmter Gene und damit in weiterer Folge die Veränderung der Funktion, der Aktivierung und des Membranpotentials von Zellen. Die Modifikationen entstehen durch Methylierung der DNA, durch miRNA und durch Histon-Acetylierung. Solche epigenetische DNA-Modifikationen können in den nachfolgenden Generationen zu bleibenden Veränderungen der DNA führen.(12) Studien haben gezeigt, dass es diesbezüglich Unterschiede zwischen Patient:innen mit AD und gesunden Personen gibt.(13-15) Die Veränderungen bei AD umfassen Gene, die für die Regulation von Immunantworten, die angeborene Immunabwehr und Strukturproteine der Epidermis zuständig sind. (12)

Die DNA-Methylierung ist der häufigste Prozess, der epigenetische Veränderungen verursacht. Sie führt zur Belegung von CpG (Cytosin-Phosphat-Guanin)-reichen Promotorsequenzen mit Methylgruppen. Diese Promotorsequenzen können daraufhin keine Translation mehr induzieren, sodass die Expression ihrer jeweiligen Gene sinkt. Umgekehrt können Methylgruppen entfernt werden, um die Expression

bestimmter Gene zu steigern. Tabakrauchen während der Schwangerschaft führt nachweislich zu einer Hypomethylierung von TSLP 5'CpG, ein Gen, das mit AD assoziiert ist. Folglich ist bei Raucherinnen die Wahrscheinlichkeit größer, ein Kind mit AD zu gebären. (12)

Die zweite, seltenere epigenetische Veränderung, ist die durch miRNA (Mikro-RNA) ausgelöste. MiRNA bindet sich an mRNA und führt zu deren Abbau oder deren Inhibierung. Bei AD beeinflusst miRNA die Regulation der Expression von Genen, die elektrische Polarisation von Th2 Zellen, Entzündungsprozesse, Tight Junctions sowie Proliferation und Apoptose epidermaler Keratinozyten.(12) Sonkoly et al. gelang es bisher 44 miRNAs ausfindig zu machen, die signifikante Unterschiede zwischen AD-Patient:innen und gesunden Personen aufweisen. Weiters konnte nachgewiesen werden, dass miR-155 bei T-Lymphozyten, die AD-Haut infiltrieren, signifikant überexprimiert ist.(16) CD4+ T-Zellen sind von dem erhöhten Aufkommen von miR-155 am stärksten betroffen. Dies führt zur Aufrechterhaltung der chronischen Entzündung, da miR-155 T-Zellen aktiviert und das immunregulatorisch wirksame CTLA-4 inhibiert. Möglicherweise wird eine vermehrte miR-155 Expression durch Staphylococcus-Superantigene, Milben oder andere Umweltfaktoren ausgelöst.(12)

2.1.7 Lipide

2.1.7.1 Organisation der Lipide im Stratum corneum

In einem gesunden wie in einem an AD erkrankten Stratum corneum lassen sich drei Hauptklassen von Lipiden finden: Freie Fettsäuren (FFS), Ceramide und Cholesterol, die in einem Molverhältnis von zirka 1:1:1 vorliegen.(3) Diese Lipide sind zwischen den Korneozyten angeordnet. Dabei kann man zwei Arten der Anordnung unterscheiden: die lamellär organisierte und die lateral organisierte. (1)

Die lamelläre Anordnung bezeichnet die Dicke der dreifachen Lipiddoppelschicht, deren drei Untereinheiten die zwei Werte 6nm oder 13nm annehmen können, die in kurzen Abständen einander abwechseln. Je nach individueller Zusammensetzung des Stratum corneum ist es jedoch möglich, dass einer der Dickengrade fehlt. (1)

Die laterale Anordnung der Lipide bezeichnet hingegen die Organisation der Lipide innerhalb der Lamellen, die zwischen den Korneozyten liegen. Diese Lipide können auf drei Arten angeordnet sein: orthorhombisch (sehr dicht), hexagonal (weniger dicht) und flüssig (am wenigsten dicht). Mit Lipid-Model-Systemen konnte gezeigt werden, dass die hexagonale Anordnung die Permeabilität des Stratum corneum erhöht. Das legt nahe, dass auch in vivo eine Permeabilitätserhöhung durch mehr hexagonal angeordnete Lipide entsteht. (1)

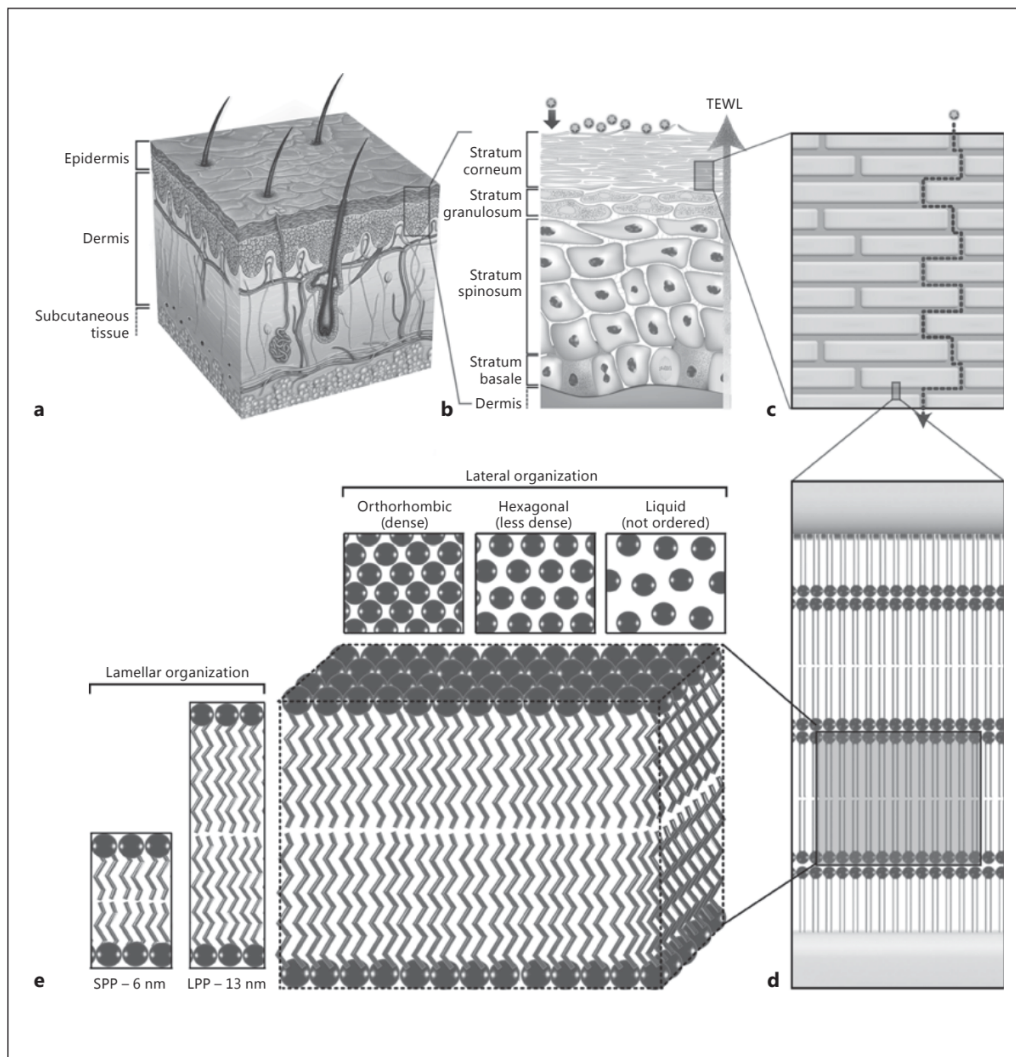


Abbildung 1: Graphische Darstellung der Organisation der Lipide im Stratum corneum(1)

- a. Übersicht über die Haut
- b. Vergrößerte Ansicht der Epidermis
- c. Vergrößerte Ansicht des Stratum corneum, das aus abgestorbenen Keratinozyten und Lipiden besteht.
- d. Schema der dreidimensionalen Anordnung der Lipide zwischen den

Bezüglich der lateralen Anordnung der Lipide im Stratum corneum lässt sich feststellen, dass Lipide bei AD öfter die hexagonale, weniger dichte Anordnung einnehmen, als es in Haut von Kontrollgruppen der Fall ist. Dies führt zu einem erhöhten TEWL. Auch bei der lamellären Anordnung lassen sich Veränderungen

feststellen. Hier kommt es zu einer selteneren Abwechslung zwischen den beiden Dickegraden. Möglicherweise lässt sich dies mit der verminderten Kettenlänge der Lipide und der verminderten Zahl von Acyl-Ceramiden, die benötigt werden, um den 13nm dicken Untertyp zu bilden, erklären. Beide Abweichungen in der lamellären Anordnung korrelieren mit einem erhöhten TEWL. Auch für diese Änderungen gilt, dass sie bei AD-Patient:innen sowohl in intakter als auch in akut betroffener Haut (hier jedoch in stärkerem Ausmaß) vorliegen.(1)

2.1.7.2 Abnahme der Lipidmenge und der Kohlenstoffketten

Im Stratum corneum von AD-Patient:innen lassen sich eine Reihe von Änderungen in der Lipidbeschaffenheit und -zusammensetzung finden. Manche Studien berichten von einer Abnahme der Ceramidmenge. Weiters findet sich sowohl in betroffener als auch in nicht-betroffener Haut von AD-Patient:innen ein verändertes Verhältnis von Ceramiden zu Cholesterol. (1) Einen guten Überblick über die beobachteten Änderungen gibt die Tabelle:

Veränderter Parameter	Veränderungen bei AD-Patient:innen im Vergleich zu Gesunden
Ceramide	Zunahme der Ceramidunterklassen AS, AH, AP, ADS, NS Abnahme der Ceramidsubklassen NP, Nh, Acyl-Ceramide Zunahme kurzkettiger Ceramide (<C42), vor allem von C34 Abnahme langkettiger Ceramide (>C42)
Fettsäuren	Zunahme kurzkettiger FFS (\leq C18) Abnahme langkettiger FFS (\geq C24) Zunahme von MUFAs Abnahme von Hydroxy-FFS

Tabelle 2: Übersicht über Veränderungen der Lipide bei AD-Patient:innen(1)

Die Konsequenz, die sich aus diesen Änderungen ergibt, ist ein Anstieg des TEWL bei Abnahme der Kettenlänge der Ceramide (sowohl in betroffener als auch intakter Haut). Auch die erhöhte Zahl von Ceramid NS C34 und der reduzierte Spiegel von Acyl-Ceramiden korreliert stark positiv mit dem TEWL.(1) Studien ergaben eine eindeutige Korrelation zwischen der Kettenlänge der Lipide und dem TEWL und obendrein, dass die Kettenlänge der Lipide bei AD Patient:innen sowohl in intakter als auch in aktiv betroffener Haut vermindert war, bei betroffener Haut aber um einen größeren Faktor.(17) Auch die Kettenlänge der FFS ist bei AD im intakten Stratum corneum kürzer als normalerweise; und im betroffenen Stratum corneum nochmals kürzer. Auch die Länge der FFS-Ketten korreliert sehr stark mit dem TEWL.(1)

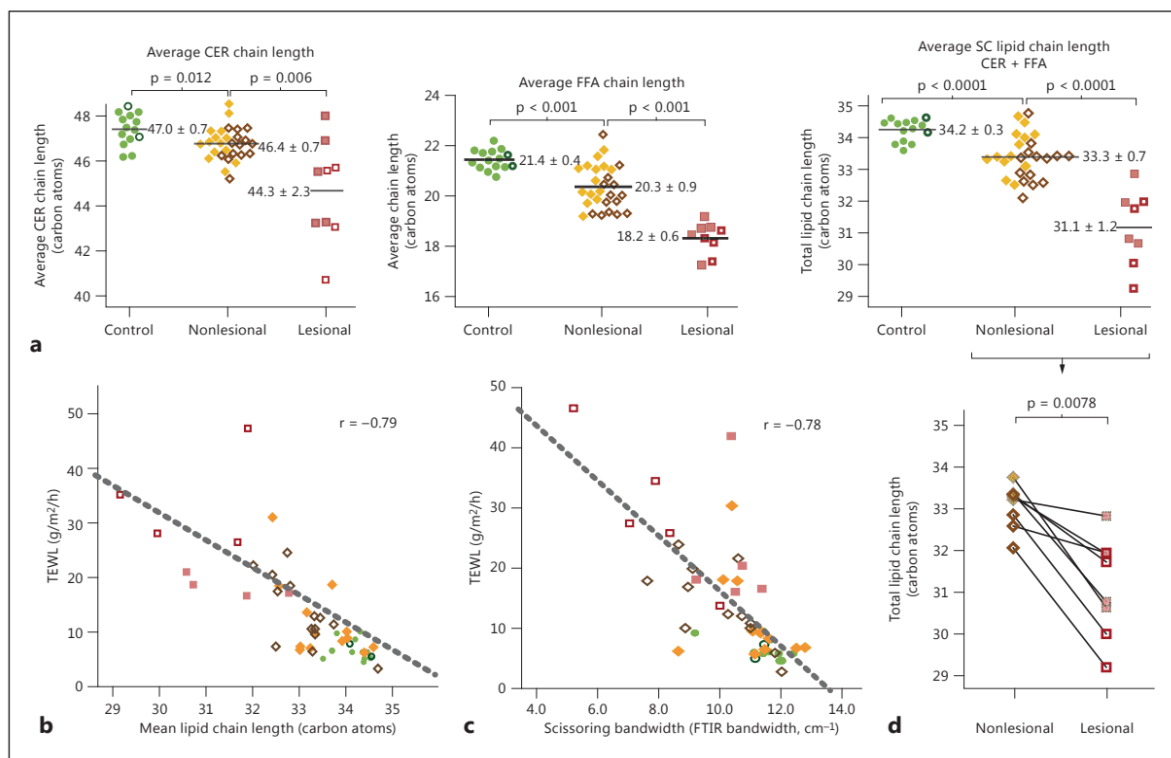


Abbildung 2: Streudiagramme zur Lipidzusammensetzung und der dazu korrelierenden TEWL-Werte bei AD-Patient:innen und gesunden Kontrollpersonen [neu angeordnet nach(17)]

- a. Vergleich der durchschnittlichen Länge der Ketten von Ceramiden und FFS bei intakter und betroffener Haut von AD-Patient:innen und bei Gesunden

- b. Korrelation zwischen der durchschnittlichen Kettenlänge von Lipiden und dem TEWL
- c. Korrelation zwischen dem Abstand zwischen zwei Korneozyten bei der lamellären Anordnung und dem TEWL
- d. Vergleich der Kettenlänge der Lipide von AD-Patient:innen in intakter und betroffener Haut.

2.1.7.3 Enzyme der Lipidsynthese

Mehrere Enzyme, die an der Lipidsynthese beteiligt sind, weisen bei AD Fehler auf oder stehen im Verdacht, für AD zu prädisponieren. Elongasen verlängern die Ketten von FFS. Im Mausmodell ließ sich eine Verbindung zwischen Mutationen von Elongasen und AD herstellen. Ein Absinken der Produktivität von Ceramidsynthasen ließe sich gut in Einklang mit dem Auftreten von AD bringen, da man dabei das komplette Verschwinden von Acyl-Ceramiden beobachtet hat, die für ein intaktes Stratum corneum benötigt werden. Nicht zuletzt wird eine höhere Aktivität der Ceramidase, die Ceramide abbaut, als Auslöser der AD diskutiert. (1)

Entzündungsprozesse in der Epidermis können die normale Funktion der Lipide des Stratum corneum beeinträchtigen. Interferon- γ und TNF- α vermindern die Funktion von mehreren Enzymen, die an der Lipidsynthese beteiligt sind. Interleukin 4 schwächt den Effekt des Interferon- γ und TNF- α unter Laborbedingungen ab, nicht aber in vivo in Keratinozyten. Auch in vivo lassen sich in entzündeten Hautarealen von AD-Patient:innen kürzere FFS- und Ceramidkettenlängen nachweisen. (1)

2.2 Fehlerhafte Schweißsekretion

Schweiß ist an der Temperaturregulation, der Immunabwehr (durch die in ihm enthaltenen antimikrobiellen Peptide) und dem Feuchthalten des Stratum corneum (durch die in ihm enthaltenen Substanzen Harnstoff und Natriumlactat) beteiligt. Eine weitere Funktion des Schweißes ist das Inaktivieren von Allergenen. Die in ihm enthaltene Cysteinprotease inaktiviert beispielsweise das Milbenantigen DerP1. Eine Überproduktion von Schweiß, der dann auf der Haut verbleibt, führt zur Okklusion der Schweißausführungsgänge mit Keratinpfropfen. Dies resultiert in

einer Anhidrose. Dieses Phänomen der Keratinpfropfen lässt sich auch bei AD-Haut beobachten, die daraufhin eine Hypohidrose entwickelt. (18)

In Studien konnte man zeigen, dass AD-Patient:innen eine signifikante Abnahme des Schweißvolumens und eine verzögerte Sezernierung des Schweißes aufweisen. Die Folge ist, dass die Symptome der AD durch die resultierende Erwärmung der Haut, deren Austrocknung und die erhöhte Anfälligkeit für Pathogene verschlimmert werden. Konkret umfassen die Veränderungen bei AD die Obstruktion der Ausführungsgänge mit Keratinpfropfen, die veränderte Zusammensetzung und Sezernierung des Schweißes und ein Auslaufen des Schweißes aus den Drüsen in das angrenzende Gewebe. Der in das umliegende Gewebe ausgetretene Schweiß steht im Verdacht, den Juckreiz auszulösen, den Patient:innen beim Schwitzen verspüren können. Außerdem trägt er zur Erhaltung der Entzündung bei. Der Grund für die Durchlässigkeit der Drüsen ist eine durch Inflammation und hohe Histaminspiegel verursachte verminderte Expression des Proteins Claudin 3. Behandelt man die AD mit antiinflammatorischen Präparaten, bildet sich auch die Leckage der Schweißdrüsen zurück. (18)

Die Zusammensetzung des Schweißes kann bei AD verändert sein. Man fand heraus, dass die Konzentrationen von Proteinen, Natrium, NaCl, LL-37 und β -Defensin im Schweiß von AD-Patient:innen signifikant von denen gesunder Patient:innen abweichen.(18) Hervorzuheben ist dabei die erhöhte Glukosekonzentration, die auch mit der Krankheitsschwere korreliert. (19) Diese erhöhte Glukosekonzentration ist Resultat der Expression von GLUT-2 Transportern in den Ausführungsgängen. Die Glukose führt wahrscheinlich zu einer veränderten Bakterienflora der Haut, beeinflusst die Erhaltung der Homöostase der Haut und verzögert die Erholung der Hautbarriere nach Verletzungen.(18) Ein anderer Schweißbestandteil, der bei AD in niedrigeren Konzentrationen als bei Gesunden vorliegt, ist IgA. Möglicherweise ist dieses Defizit ein Mitauslöser der bakteriellen Fehlbesiedelung.(20)

2.3 Störungen im Hautmikrobiom

Bestehende AD ist mit einer Dysbiose des Hautmikrobioms assoziiert, das einen Teil der Hautbarriere darstellt. Je nach Körperareal ist das Hautmikrobiom, bestehend aus Bakterien, Viren, Pilzen und Protozoen, anders zusammengesetzt. Relevante Faktoren für die Zusammensetzung des Hautmikrobioms sind Hautdicke, UV-Exposition, Temperatur, Feuchtigkeit, Talggehalt, pH-Wert und ob es sich um eine Körperfalte oder eine exponierte Körperstelle mit viel Oberflächenkontakt wie die Ellenbogenrückfläche handelt.(12)

In Studien konnte gezeigt werden, dass die Zusammensetzung des Hautmikrobioms zwar individuell unterschiedlich ist, aber über Monate und Jahre relativ stabil bleibt.(21) Kontrolliert wird das Hautmikrobiom vom Körper durch die Produktion von AMPs, antimikrobiellen Proteinen, Lipiden, durch die Aufrechterhaltung des leicht sauren pHs der Haut und durch den Einsatz freier Radikale.(22)

Zur Aufrechterhaltung des pH-Werts der Haut, welcher zwischen 4 und 6 liegt, dienen Fettsäuren. Diese werden mit dem Schweiß und dem Talg gebildet und entstehen als Abbauprodukte von Phospholipiden. Weitere Möglichkeiten, den pH-Wert zu regulieren sind die Natrium-Protonen-Antiporter und die beiden sauren Abbauprodukte von Filaggrin: Urocaninsäure und Pyrrolidoncarbonsäure.(23)

Das Hautmikrobiom spielt für die Immunabwehr eine wichtige Rolle. Beispielsweise ist die Fähigkeit von T-Effektorzellen, Zytokine wie IL-17A und IFN- γ zu produzieren, bei Abwesenheit von *Staphylococcus epidermidis* stark eingeschränkt. Dies wird damit erklärt, dass *S. epidermidis* Keratinozyten und dendritische Zellen zur IL-1 α -Produktion anregen, welches wiederum T-Effektorzellen aktiviert.(22)

Bei atopischer Dermatitis kommt es in entzündeter Haut zu einer Abnahme der Biodiversität des Mikrofilms. Streptokokken, Corynebakterium, Cutibakterium und das Phylum der Proteobakterien machen Platz zugunsten der Staphylokokken, vor allem für *S. aureus*. Bei akuten AD-Krankheitsschüben ist meist nur ein einziger *S. aureus*-Stamm in der Haut nachweisbar. Tendenziell werden AD-Patient:innen auch

vermehrt vom *S. aureus*-Stamm CC1 besiedelt und weniger von CC30, der meist gesunde Personen kolonisiert.(22)

2.3.1 Staphylokokken

2.3.1.1 *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus ist häufiger auf der Haut von AD-Patient:innen als auf gesunder Haut zu finden. Je nach Methode und Studienpopulation ergeben sich 30–100% Prävalenz bei AD-Patient:innen und 20% bei gesunden Kontrollgruppen. Laut einer Meta-Analyse von Totté et al. (24) war *S. aureus* zu 70% auf akut von AD betroffener Haut zu finden und zu 39% auf der intakten Haut derselben Patient:innen.(22)

2.3.1.1.1 Abwehrmechanismen gegen *S. aureus*

Ein intaktes Hautmikrobiom unterdrückt aktiv das pathogene Bakterium *Staphylococcus aureus*. Beispielsweise produzieren die Coagulase negativen Staphylokokken *S. epidermidis*, *S. hominis* und *S. lugdunensis* Lantibiotika (eine Art der Peptidantibiotika), die *S. aureus* schädigen. Lantibiotika von *S. hominis* wirken sogar synergistisch mit AMP des Menschen. *S. epidermidis* setzt auch phenollösliche Moduline frei, die die Aktivität von Hautpathogenen, darunter *S. aureus*, unterdrücken und auch wieder synergistisch mit AMP des Menschen wirken. Eine weitere Bakterienspezies, der gram-negative *Roseomonas mucosa*, sezerniert einen bakteriziden Stoff, wahrscheinlich ein Lipid. Stämme von *R. mucosa*, die (meist nur mehr vereinzelt) in AD-Haut anzutreffen sind, produzieren diesen Wirkstoff nicht mehr. Auch *Corynebacterium striatum* verfügt über einen noch unklaren Faktor, der mit der Freisetzung von α -Hämolysin durch *S. aureus* interferiert.(23)

2.3.1.1.2 Faktoren, die die Besiedelung der Haut mit *S. aureus* begünstigen

Mehrere Faktoren begünstigen die Kolonisation der AD-Haut mit *S. aureus*. Die Abwesenheit der protektiv wirkenden Coagulase-negativen Staphylokokken erleichtert die Ausbreitung(23). Ferner ist die Anzahl der AMPs LL-37, β -Defensin

und Dermicidin vermindert, andererseits ist der pH der Haut bei AD erhöht, was dem säuresensiblen *S. aureus* entgegenkommt.(22) Diese Erhöhung des pHs kommt durch verminderte Sekretion von FFS durch den Schweiß und den Talg zustande, außerdem durch den Wegfall der sauren Abbauprodukte des Filaggrins, das bei AD vermindert exprimiert wird.(23) Durch Filaggrinmangel kommt es zudem zum Mangel an NMF und zur Deformation von Korneozyten, was den Staphylokokken die Adhäsion an Korneozyten erleichtert (siehe dazu Abbildung 3). Die starke Adhäsion von *S. aureus* an Korneozyten findet sich in gesunder oder anderweitig erkrankter Haut (z.B. bei Psoriasis) nicht. Vermutlich exprimiert AD-Haut das Glykoprotein Fibronectin, das *S. aureus* mit seinen Fibronectin-Bindungs-Proteinen als Ligand dient. Weitere feste Verbindungen eingehen kann *S. aureus* mit seinen in der Zellwand verankerten Proteinen ClfB, das an Lorcirin und Zytokeratin bindet, und IsdA, das an Korneozyten haftet und zudem noch Resistenz gegen antimikrobielle Peptide erzeugt.(23)

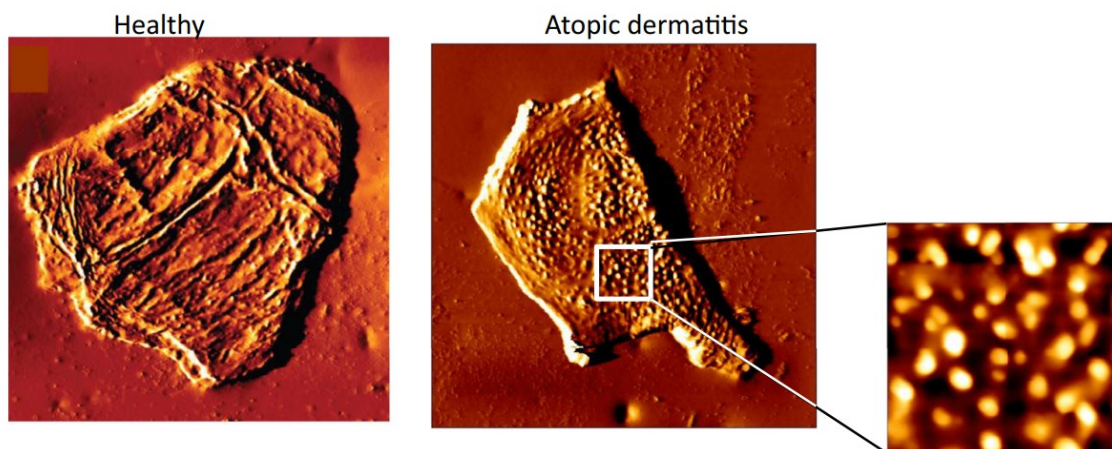


Abbildung 3 Morphologievergleich der Korneozyten im Rasterkraftmikroskop(23)

Auf Abbildung 3 zu sehen sind links ein isolierter Korneozyt einer gesunden Person und rechts ein Korneozyt aus einem Hautareal, das akut von AD betroffen ist. Durch den Mangel an NMF kam es beim rechten Korneozyt zur Ausbildung villusartiger Fortsätze, an deren Ende das Protein Corneodesmosin zu finden ist, das

normalerweise Zell-Zell-Kontakte zwischen Korneozyten aufbaut. Wahrscheinlich trägt diese Aberration dazu bei, dass *S. aureus* in AD-Haut an mehr Liganden binden kann, um sich anzuheften.(23)

Um sich trotz Therapie mit topischen Glukokortikoiden weiter zu erhalten kann sich *S. aureus* durch Selektionsdruck anpassen. Dabei werden Stämme, die mehr Superantigene als der herkömmliche *S. aureus* exprimieren, bevorzugt. Dieses Ansteigen der Zahl der Superantigene führt wiederum zur Aktivierung neuer T-Zellen, die ansonsten nicht stimuliert würden. In Summe führt dies zu einer größeren Zahl von T-Zellen und da eine gewisse Anzahl von T-Zellen stets nicht auf den Glukokortikoidstimulus anschlägt, erhöht sich so auch die Zahl der trotz Glukokortikoidgabe aktiven T-Zellen. Diese produzieren weiterhin proinflammatorische Zytokine und erhalten das für AD typische Zustandsbild der Haut aufrecht. Es entsteht eine Glukokortikoid-resistente AD.(25)

Außerdem baut *S. aureus* kurzkettige unverzweigte Fettsäuren des Wirtsorganismus in seine Zellmembran ein. Dadurch wird eine höhere Toleranz gegen das Bakterium durch die angeborene Immunabwehr erreicht und eine höhere Membranfluidität ermöglicht.(22)

2.3.1.1.3 Pathogenität

Die Menge an *S. aureus* korreliert mit dem Schweregrad der Krankheit und dem TEWL. Staphylokokkenpeptide und deren Superantigene tragen zur Entzündung bei: das Staphylokokken- δ -Toxin bewirkt eine Mastzelldegranulation(5) und das Staphylokokken- α -Toxin baut aus sieben Untereinheiten bestehende β -Fass-Porine in die Zellmembranen des Wirtsorganismus ein. Dadurch gehen Keratinozyten zugrunde und es entsteht ein Schaden an der Hautbarriere.(22) Dazu kommt noch, dass Keratinozyten, die sich in AD-Haut befinden, anfälliger für Zelltod durch α -Toxin sind als ihre in gesunder Haut befindlichen Artgenossen. Ein zu diesem Umstand beitragender Faktor ist die verminderte Sphingomyelinaseproduktion. Sphingomyelinase macht Keratinozyten resistenter gegen α -Toxin, ihre Produktion ist aber an die Filaggrinexpression gekoppelt. Da Filaggrin bei AD oft

unterexprimiert wird, fällt auch dieser protektive Mechanismus gegenüber α -Toxin aus.(23)

Das wandgebundene *S. aureus*-Protein A bindet an den TNF-Rezeptor von Keratinozyten, die daraufhin die Entzündungsreaktion nochmals verstärken. Zusätzlich wird durch proinflammatorisch wirkende Lipoproteine der Staphylokokken die Expression von TSLP durch Keratinozyten gesteigert, welches Th2 Zellen stimuliert.(22)

Des Weiteren werden T-Zellen durch Staphylokokken-Enterotoxine stimuliert und Oberflächenantigene des Bakteriums sind an der Modulation der Entzündungsreaktion beteiligt.(5) *S. aureus* setzt mindestens zehn Proteasen frei, die das Stratum corneum angreifen und stimuliert Fibrozyten zur Produktion von endogenen Keratinozytenserinproteasen und Metallproteasen, die die Hautbarriere schwächen(12). Die *S. aureus*-Zysteinprotease Staphopain und die Metallprotease Aureolysin bauen das AMP LL-37 ab, um *S. aureus* vor diesem zu schützen. Es ist davon auszugehen, dass noch weitere *S. aureus*-Proteasen eine solche Funktion erfüllen. *S. aureus* regt Keratinozyten zusätzlich dazu an, mehr endogene Proteasen freizusetzen, die ebenfalls zu einer Schädigung der Hautbarriere führen.(23)

S. aureus produziert eine Reihe von Superantigenen. Zu diesen gehören das Toxischer-Schock-Syndrom-Toxin-1 (TSST1) und die Staphylokokken-Enterotoxine (SE) A, B, C, D, E und G. Wenn Superantigene an MHC2-Moleküle antigenpräsentierender Zellen und T-Zellen binden, kommt es zur überschießenden Ausschüttung von T-Zell-Zytokinen, welche dann toxisch wirken. Nochmals verstärkt wird dieser Mechanismus dadurch, dass SE B (und möglicherweise auch andere) einen langlebigen Komplex mit dem MHC2-Molekül bildet. Darüber hinaus lösen Superantigene die Produktion von IgE aus. Eine noch unklare Verbindung könnte zwischen Superantigenen und Mastzelldegranulation bestehen.(23)

S. aureus-Proteine	Mögliche Rolle bei AD
--------------------	-----------------------

Clumping Faktor B	Adhäsion an Korneozyten im Stratum corneum an Loricrin oder andere Liganden
Fibronektin-Bindende Proteine	Adhäsion an Fibronektin, das bei AD in den äußeren Schichten der Epidermis in hoher Zahl anzutreffen ist
Protein A	Proinflammatorisch. Bindet an TNFR-1 an Keratinozyten
Lipoproteine	Proinflammatorisch. Aktiviert TLR-2 an Keratinozyten
α -Toxin	Membranschädigung und folglich Lyse von Keratinozyten
δ -Toxin	Mastzelldegranulation, Synergie mit IgE, allergische Entzündung der Haut
Phenol-lösliche Moduline	Lösen bei Keratinozyten bei sublytischen Konzentrationen proinflammatorische Reaktionen aus, die mit AD assoziiert sind
Enterotoxine und TSST1	Löst überschießende T-Zell-Zytokinausschüttung und deren Toxizität. Wirken als Allergene. Können Mastzelldegranulation direkt triggern.
Staphopain Aureolysin	Inaktivierung von AMP
V8 Serinprotease	Störung der epidermalen Barriere (bei Mäusen beobachtet)
Serinproteaseartige Proteine	Wirken als potente Allergene bei idiopathischem Asthma, das nach <i>S. aureus</i> Kolonisation auftritt. Ähnliche Rolle wird bei AD vermutet.

Tabelle 3: Proteine von *S. aureus*, die zu AD beitragen(23)

2.3.1.2 Staphylococcus epidermidis

Staphylococcus epidermidis ist ein weiteres Bakterium, das bei AD vermehrt in betroffenen Hautarealen zu finden ist. Sehr ausgeprägt ist die Dysbiose bei akuten Krankheitsschüben. Ob die Dysbiose der Haut den Grund oder die Folge von AD

darstellt, ist noch unklar. Umkehrbar ist die Dysbiose der Haut mit topischer antinflammatorischer und antimikrobieller Therapie.(5) Interessanterweise kann der TLR2-Ligand, die Lipoteichonsäure, die von *S. epidermidis* gebildet wird, als einziger die Entzündung der Haut abschwächen. Des Weiteren kann *S. epidermidis* die angeborene Immunabwehr stimulieren, indem es die Expression von AMPs erhöht.(22)

2.4 Immundysregulation

Betreffend den Ursprung der AD gibt es zwei Hypothesen: Die inside-to-outside-Hypothese und die outside-to-inside-Hypothese. Erstere geht davon aus, dass Immundysregulationen der erste Schritt in der Pathophysiologie der AD sind und Störungen der Hautbarriere erst durch sie ausgelöst werden. Zweitere geht davon aus, dass Immundysregulationen auf den Barrierschaden folgen. Dass die Immundysregulation an sich eine Rolle in der Pathophysiologie spielt, ist unbestritten.(12)

2.4.1 Angeborene Immunabwehr und Beginn der AD

Epithelschäden führen zur Aktivierung der angeborenen Immunabwehr, zu der auch Keratinozyten gezählt werden, da sie proinflammatorische Zytokine und Chemokine freisetzen. Lokale Langerhanszellen und dendritische Zellen nehmen eindringende Allergene auf und präsentieren sie. Eine Auffälligkeit bei AD-Patient:innen ist, dass Hautareale mit aktiver AD eine überproportional große Menge an CD4+ Th2 Zellen aufweisen, welche die Interleukine IL-4, IL-5 und IL-13 produzieren. Auch in intakter Haut von AD-Patient:innen findet sich diese Veränderung, aber geringer ausgeprägt. Bei einer aktiven Entzündung finden sich in dem Hautareal nicht nur mehr Th2 Zellen, sondern auch vermehrt andere CD4+ Subtypen wie Th 22 und Th 17 Zellen. Auch CD8+ T-Zellen, die Typ 2 Zytokin produzieren. Diese Menge an versammelten Zellen steht im Verdacht, bei der frühen Sensibilisierung und dem Starten der Inflammationskaskade beteiligt zu sein. Die durch Lymphozyten bedingte Entzündung lockt in weiterer Folge auch Eosinophile und Mastzellen an, die die Entzündungsreaktion weiter verstärken.(5)

2.4.2 Chronifizierung und schnelles Wiederaufflammen bei Reexposition

Bei chronischer AD lässt sich beobachten, dass das initiale Rekrutieren von Th1-Lymphozyten in einem Infiltrat aus Th1, Th2 und Th22 resultiert. Diese aktivierten Zellen werden im Hautareal der aktiven AD zu Gedächtniszellen und ermöglichen so ein schnelles Wiederaufflammen der abgeklungenen AD bei Reexposition. Möglicherweise werden diese Zellen auch durch Kreuzreaktionen mit Autoantigenen oder häufig in der Epidermis anzutreffenden Antigenen wie Hausstaubmilbenpartikel und Malassezia-Spezies (Hefepilze) aktiviert, was weiter zur Chronifizierung der AD beiträgt. Systemische immunologische Effekte der AD sind eine generalisierte Th2-Vermehrung und ein erhöhter Spiegel von IgE, welcher mehr Allergien des Soforttyps bedingt. Die genaue Rolle des IgE bleibt aber noch unklar, es könnte sich um ein sekundäres Phänomen handeln, dass sich erst im Zuge einer AD bildet, und nicht um einen auslösenden Faktor.(5)

Die Inflammation kann zusätzlich noch durch den Kontakt mit Kontaktallergenen wie Nickel, Gummi und Duftstoffen moduliert werden. Sie senken die Expression von Genen, die für die durch Th1 und Th2 vermittelte Inflammation verantwortlich sind und steigern die Expression der Gene von Th-17 und IL-23.(26)

2.4.3 ILC-Zellen

Die erst 2005 entdeckten ILCs (Innate lymphoid Cells/Innate lymphoide Zellen) sind Lymphozyten, welche die für B- und T-Lymphozyten typischen Antigenrezeptoren nicht besitzen. Sie sind lokal gebundene, gewebsständige Zellen.(27) Patient:innen mit AD weisen eine Infiltration betroffener Haut mit ILC2-Zellen auf. Diese sezernieren proallergische Zytokine wie IL-4, IL-5, IL-9 und IL-13, die Th2 Zellen aktivieren. Wie es dazu kommt, dass ILC2-Zellen bei AD aktiv werden, ist noch unklar. Bei AD-Patient:innen konnte eine erhöhte Anzahl von Rezeptoren wie IL-25, IL-33 ST2, TSLP und PGD2 CRTH2 nachgewiesen werden, was auf erhöhte Sensibilität gegenüber den entsprechenden Mediatoren hinweist. Das erhöhte

Aufkommen von ILC2 Zellen könnte aber auch der generellen Vermehrung von Immunzellen in entzündetem Gewebe zugeschrieben werden.(12)

2.4.4 Th2 Zellen

Bei AD kommt es zu einer erhöhten Differenzierung von CD4-Lymphozyten zu TH2-Zellen, was in weiterer Folge zu einem Anstieg der von diesen produzierten Zytokine IL-4, IL-5 und IL-13 führt. Verstärkt wird die Produktion dieser Zytokine nochmals durch das von Keratinozyten produzierte TSLP, IL-25 und IL-33. Die Konsequenz des Anstiegs der Zytokine IL 4 und 17 ist eine verminderte Filaggrinexpression in der Epidermis, wodurch die Hautbarriere geschädigt wird.(12)

2.4.5 IgE und Autoreaktivität

IgE wird von B-Lymphozyten produziert. Seine Aufgabe ist vermutlich, Endoparasiten zu bekämpfen. Daneben spielt es eine wichtige Rolle bei Allergien. Wird ein Allergen von einem IgE erkannt, bindet es an dieses Allergen und regt Mastzellen zur Degranulation an.(28)

Immunglobulin E wird (meist auf einen Antigenstimulus hin) von B-Zellen produziert. Erst wenn diese mit IL-4 und IL-13 in Kontakt treten, kommt es zu einem Wechsel der produzierten Immunglobulin-Unterklasse zu IgE. Die zweite Bedingung, die erfüllt sein muss, ist, dass der CD-40 Rezeptor der B-Zelle durch einen CD-40 Ligand einer T-zelle aktiviert wird. Die am besten erforschte „Funktion“ von IgE ist seine Rolle bei allergischen Krankheiten, möglicherweise hat es aber auch antivirale und antiparasitäre Funktionen.(29)

Autoreaktive IgE-Antikörper treten bei Patient:innen mit AD sehr häufig auf, je nach Studie wurden sie bei 23–91% der Studienteilnehmer gefunden. Diese weite Streubreite ist höchstwahrscheinlich auf die unterschiedlichen Nachweismethoden, Kohortenzusammensetzungen und die unterschiedliche Herkunft der getesteten Autoantigene zurückzuführen. Die Menge an IgE-Autoantikörper korreliert mit der Krankheitsschwere. Die wichtigsten autoreaktiven IgE Antikörper bei AD richten sich gegen Mangan-Superoxid-Dismutase, RP1, eukaryotischen Translationsinitiationsfaktor 6, dense fine speckles, die Keratinozytenproteine Hom

s2 und 4 und Thioredoxine. Alle diese autoreaktiven Antikörper waren in Studien bei gesunden Personen nicht nachweisbar.(30)

2.4.5.1 Bildung autoreaktiver Immunglobuline E

Die Bildung dieser autoreaktiven IgE-Antikörper wird durch autoreaktive T-Zellen vermittelt. Latent autoreaktive T-Zellen machen auch bei Gesunden 4% der peripher anzutreffenden T-Zellen aus. Diese 4% werden jedoch durch Toleranzmechanismen unterdrückt und daran gehindert, ihr volles Potenzial zu entfalten und Schäden zu verursachen. Zu den Toleranzmechanismen zählen regulatorische T-Zellen sowie Anergie und Ignoranz der Zellen selbst. Zur Aktivierung der autoreaktiv veranlagten Zellen und damit zur Autoallergie kann es auf vier Wege kommen: (30)

2.4.5.1.1 Kreuzreaktionen

Erstens ist es möglich, dass sie bei einer Kreuzreaktion der MHC-Rezeptoren mit einem körperfremden, dem menschlichen Autoantigen sehr ähnlichen Molekül reagieren. Dies ist beispielsweise der Fall bei Thioredoxin, das auch von *Malassezia sympodialis* gebildet wird. T-Zellen reagieren mit dem körperfremden Thioredoxin und stimulieren B-Zellen zur Produktion von IgE. Dieses IgE erkennt aber auch das körpereigene Thioredoxin als pathogen. Autoimmunität entsteht. (30)

2.4.5.1.2 Epitope-Spreading

Zweitens kann es zu einer Epitop-Ausweitung (Epitope-Spreading) kommen. Dieses basiert auf dem Mechanismus, dass bei einem Schaden der Hautbarriere endogene Proteine freigesetzt werden, die bei Erstkontakt mit autoreaktiven T-Zellen zu einem Priming führen. Wenn diese T-Zellen nun von antigenpräsentierenden Zellen wieder ein Abfallprodukt der kaputten Haut präsentiert bekommen, wandern sie in die Peripherie aus und werden dort weiter mit dem Antigen konfrontiert. Epitop-Ausweitung bedeutet in diesem Kontext, dass die T-Zellen lernen, nicht nur das eine Antigen zu erkennen, sondern auch die mit ihm zusammen vorkommenden Antigene auf dem gleichen Protein oder auch von anderen. Dadurch kommt es zu einer erhöhten Reaktivität der T-Zelle gegenüber

der vermeintlich pathogenen Substanz und so zu einer Autoimmunität. Die T-Zelle setzt Zytokine frei und initiiert eine Entzündungsreaktion. (30)

2.4.5.1.3 Bystander Activation

Drittens gibt es das Phänomen der Bystander-Activation. Es bezeichnet die Aktivierung potenziell autoreaktiver Lymphozyten durch Zytokine, Co-Rezeptor-Expression und Gap Junctions. Die Aktivierung durch das eigentliche Antigen findet dabei nicht statt. (30)

2.4.5.1.4 Verminderte T-Regulatorzellenaktivität

Viertens und letztens kann auch einfach eine verminderte Aktivität der inhibierend wirkenden T-Regulatorzellen zu einem Anstieg der Aktivität der autoreaktiven T-Zellen führen. (30)

Die Menge der IgE-Autoantikörper geht nach einer erfolgreichen Behandlung der AD wieder zurück.(30)

Auch umgekehrt kommt es bei schwerer AD zu einer Abschwächung der Entzündung der Haut und einem Rückgang der klinischen Symptome bei der Durchführung einer IgE-Immunoabsorptionstherapie. Am genauen Pathomechanismus, wie IgE zur Entstehung von AD beiträgt muss jedoch noch weiter geforscht werden, und auch die Immunoabsorptionstherapie stellt momentan noch keine Therapieoption für AD-Patient:innen dar.(31)

2.5 Entstehung des Juckreizes

Juckreiz ist ein Hauptsymptom der AD und belastet die Patient:innen schwer. Zum einen entsteht er durch Pruritogene, die an der Stelle, die von AD betroffen ist, freigesetzt werden, zum anderen durch Fehlfunktionen im Nervensystem selbst. Grundsätzlich entsteht das Gefühl des Juckreizes, wenn sensible Nerven Pruritogenen (etwa Allergene, Amine, Proteasen, Neuropeptide, Zytokine) ausgesetzt werden.(32) Werden andere spezialisierte Rezeptoren und membranständige Ionenkanäle aktiviert, entsteht in den gleichen sensiblen Nerven ein Schmerzreiz, der aber als Juckreiz wahrgenommen wird.(33) Der Juckreiz wird

dann über primär afferente C-Nervenfasern, die die Haut innervieren, weitergeleitet. Die Zellkörper der Pruritorenzeptoren befinden sich in den Spinalganglia und leiten den Reiz zu Interneuronen des Hinterhorns des Rückenmarks weiter. Zuletzt wird der Reiz über den spinothalamischen Trakt zum Gehirn weitergeleitet, wo er als „Juckreiz“ erkannt wird und das Bedürfnis zu kratzen auslöst. (32)

2.5.1 Mechanismen zur Verstärkung und Aufrechterhaltung des Juckreizes

Der bei AD ausgelöste Juckreiz wird durch eine Vielzahl von Zellen, die Pruritogene und Inflammationsmediatoren freisetzen, verstärkt. Dazu zählen Th2-Zellen, Eosinophile, Neutrophile und Mastzellen. Zytokine, die an diesen Vorgängen nebst anderen beteiligt sind, sind IL-31, TSLP und IL-4. Sehr interessant ist hierbei, dass IL-4 Neurone, die Juckreiz entstehen lassen, affin für direkte Pruritogene wie Histamin macht und damit den Juckreiz um ein Vielfaches verstärkt.(32) IL-31, dessen Produktion von Staphylokokken-Enterotoxin B nochmals gesteigert wird, verstärkt den Juckreiz langfristig auch dadurch, dass es die Verlängerung und weitere Verzweigung der Nervenfasern anregt.(12)

Auch Keratinozyten setzen Pruritogen, unter anderem TSLP, frei. Weiters besitzen Keratinozyten manche der Rezeptoren, die auf Juckreiz vermittelnden Neuronen zu finden sind, was für eine Reizverstärkung in den Keratinozyten spricht. Das von Keratinozyten mitfreigesetzte TSLP fungiert nicht nur als Pruritogen, sondern auch als Aktivator von Immunzellen, was die Entstehung bzw. Aufrechterhaltung von AD bedingt. Einen weiteren Stimulus erfahren die Keratinozyten durch Neuropeptide, die von Neuronen in der Haut freigesetzt werden. Die beiden wichtigsten Vertreter dieses Typus, Substanz P und CGRP stimulieren die Keratinozyten zu mehr Freisetzung proinflammatorischer Mediatoren und führen zu mehr Inflammation, Keratinozytenproliferation und Verdickung der Epidermis; Faktoren, die alle eine AD bedingen. Sowohl Substanz P als auch ihr Rezeptor NK-1R sind in juckenden AD-Läsionen überexprimiert. (32)

Ein wichtiger Faktor, der zur Aufrechterhaltung des Juckreizes beiträgt, ist das Kratzen der juckenden Hautstelle. An dieser werden durch die leichte Verletzung Keratinozyten zerstört, die wiederum Entzündungsmediatoren freisetzen, welche T²Helferzellen aktivieren, die Pruritogene freisetzen. Man spricht vom „Juck-Kratz-Zyklus“ (itch-scratch-cycle). (32)

2.5.2 Sensibilisierung gegenüber Juckreiz

Ein weiteres Phänomen, das sich bei AD beobachten lässt, ist das der Sensibilisierung. Dies bedeutet, dass bereits ein sehr kleiner Stimulus ein sehr starkes Gefühl des Juckreizes erzeugt und das Gefühl eventuell sogar länger anhält als der Stimulus besteht. Dies kommt durch zwei Mechanismen zustande: Bei der peripheren Sensibilisierung kommt es zu einem Sinken der Aktivierungsschwelle der Nozizeptoren auf Neuronen durch die Anwesenheit von Entzündungsmediatoren. Bei der zentralen Sensibilisierung kommt es zu einer Kupplung von Nervenfasern, die normale taktile Reize übertragen, mit Nervenfasern, die Juckreiz übertragen. Außerdem werden Juckreiz-Stimuli überproportional verstärkt weitergeleitet. (32)

2.6 Umwelteinflüsse

Durch Umwelteinflüsse kann die Hautbarriere geschädigt werden, was zum Kontakt von Allergenen mit Immunzellen in der Epidermis führt. Diese setzen Mediatoren frei und verursachen eine Entzündung des Gewebes, die AD entstehen lassen kann. Der wichtigste und offensichtlichste Umwelteinfluss ist das von Patient:innen selbst betriebene Kratzen, das die Hautbarriere direkt schädigt. Weitere Faktoren sind das Verwenden von Reinigungsmitteln, die die Haut angreifen und der Kontakt mit exogenen Proteasen, die meist von Hausstaubmilben stammen. Zur Auswirkung der Washhäufigkeit (des Wasserkontakts) auf das Auftreten von AD gibt es keine eindeutigen Ergebnisse. (5)

2.6.1 Luftfeuchtigkeit, UV-Strahlung und Temperatur

Neue Studien zeigten, dass die AD-Prävalenz in Regionen höher ist, wo mehr geheizt wird, die Luftfeuchtigkeit im Raum niedriger, die Außentemperatur niedriger

und der Niederschlag hoch sind, und ein niedriger UV-Index gemessen wird.(34) Vermutlich unterdrückt eine niedrige Luftfeuchtigkeit durch bisher noch unklare Mechanismen die Expression von Filaggrin. Gleichzeitig wird, um der niedrigen Luftfeuchtigkeit entgegenzuwirken, viel Filaggrin durch Citrullisation zu NMF abgebaut. Durch diese beiden Prozesse wird die Menge an Filaggrin im Stratum corneum gesenkt und die Hautbarriere gestört. Bei bestehender Filaggrinmutation sind die Folgen niedriger Luftfeuchtigkeit nochmals verstärkt.(35) Die hohe Luftfeuchtigkeit ist ein zweiseitiges Schwert, da sie zwar den TEWL vermindert und so die AD mildern kann, aber auch die Schweißproduktion steigern kann, was die AD verschlechtert.(26)

UV-Strahlung führt dazu, dass Trans-Urocaninsäure, ein Abbauprodukt von Filaggrin, zu Cis-Urocaninsäure umgewandelt wird. Cis-Urocaninsäure wirkt immunsuppressiv und mildert somit die Schwere von AD. Bei fehlender UV-Bestrahlung der Haut bleibt dieser protektive Effekt aus.(35) Weitere protektive Effekte, die von UV-Strahlen ausgelöst werden, sind die (noch nicht restlos bestätigte) Hemmung der Produktion von Superantigenen durch *S. aureus* und die Umwandlung von 7-Dehydrocholesterin in der Haut zu Prävitamin D³. Niedrige Vitamin D-Spiegel können Mitauslöser von AD sein.(26)

Zum Einfluss der Außentemperatur gibt es widersprüchliche Forschungsergebnisse. Warme Außentemperaturen könnten einerseits einen positiven Effekt haben, doch dieser ist wahrscheinlich indirekt durch die allgemein höhere UV-Strahlung und die verminderte Heizung von Räumen verursacht. Andere Studien wiederum fanden heraus, dass warme Temperaturen kontraproduktiv seien. Noch höhere Temperaturen (=Hitze) sind mit großer Sicherheit schädlich, da sie die Schweißproduktion ankurbeln, die zur Verschlechterung von AD führt.(26)

2.6.2 Luftschaadstoffe

Die Häufigkeit von AD ist in städtischen Regionen höher als in ländlichen. Dies ist bedingt durch die höhere Belastung der Luft mit Schadstoffen des Verkehrs. Tabakrauchen während der Schwangerschaft und auch die Tabakrauchexposition

nach der Geburt erhöhen die Wahrscheinlichkeit, an AD zu erkranken. Diese epidemiologischen Beobachtungen wurden auch durch Studien untermauert. Der Pathomechanismus hinter diesen Beobachtungen ist wahrscheinlich, dass es in utero einerseits zu epigenetischen Veränderungen der DNA kommt und andererseits zur Schädigung des Stratum corneum durch Sauerstoffradikale. Postnatal kommt es zu oxidativer Schädigung der Lipide und Proteine des Stratum corneum. Diese Schäden führen zu einer Beeinträchtigung der Barrierefunktion und einer daraus resultierenden AD-fördernden Immunantwort.(35)

Tabakrauchen ist mit AD eindeutig assoziiert. Ob Rauchen aber AD hervorruft, oder ob der Umstand, an AD zu leiden, Menschen eher dazu verleitet, zu rauchen, ist nicht geklärt.(36)

Raumluft kann auch zur Entstehung von AD beitragen, wenn sie mit Verbrennungsabgasen von Gasherden, biologischen Stoffen oder Baumaterial belastet ist. Es wurde beobachtet, dass Aktivitäten wie Ausmalen, Bodenverlegen oder Wechsel der Tapeten durch das Aufwirbeln volatiler biologischer Stoffe AD verschlimmern kann.(26)

2.6.3 Hygienehypothese

Die Hygienehypothese besagt, dass der Kontakt mit Schmutz und vielen Pathogenen im frühen Kindesalter vor AD schützt („gesunder Dreck“). Mehrere Studien belegen beispielsweise, dass Kinder, die am Land oder auf Bauernhöfen aufwachsen, weniger häufig von AD betroffen sind. Möglicherweise ist dies auf manche pathogene Spezies zurückzuführen, die einen protektiven Effekt gegenüber AD mit sich bringt. Welche Mechanismen wirklich hinter diesen Beobachtungen stecken ist nicht geklärt. (26)

2.6.4 Wasserhärte

Studien haben ergeben, dass es einen Zusammenhang zwischen der Wasserhärte und der Prävalenz von AD bei Säuglingen gibt.(37) Ein vermuteter Grund dafür ist, dass hartes Wasser mehr Kalzium und Magnesium enthält, die in hoher

Konzentration als Irritantien fungieren und die Haut angreifen. Beim Waschen mit hartem Wasser wird darüber hinaus mehr Seife benötigt.(26)

Sowohl der Gebrauch von Detergentien oder Seife als auch von hartem Wasser erhöhen den pH-Wert der Haut und reduzieren somit die Menge an NMF. Eine Störung der Hautbarriere entsteht. Der vermutlich ablaufende Prozess dahinter ist folgender: Eine Konsequenz des Kontaktes mit hartem Wasser ist die erhöhte Ablagerung von Natriumlaurylsulfat auf der Haut.(35) Natriumlaurylsulfat findet sich in Seifen, Shampoo, Salben, Lotionen und Handspülmitteln.(38) Diese Ablagerungen führen zu Irritationen und erhöhen den TEWL, vor allem wenn eine Filaggrinmutation vorliegt. Möglicherweise ruft der Kontakt mit NLS eine Verminderung der Expression von Profilaggrin hervor.(35)

2.6.5 Einflüsse während der Schwangerschaft und der frühen Kindheit

Während der Schwangerschaft wird das Risiko für das ungeborene Kind, später an AD zu erkranken, durch Stress der Mutter, Antibiotikaeinnahme und Alkoholkonsum erhöht. Der Mechanismus all dieser Risikofaktoren ist unbekannt und wird nur vermutet. Stress beispielsweise könnte die Hypothalamus-Hypophysenachse und das sich entwickelnde Immunsystem des Fetus negativ beeinflussen. Eine Therapie mit Antibiotika während der Schwangerschaft schadet möglicherweise der Entwicklung des Mikrobioms des Darms und der Haut des Fetus, ein weiteres Konzept, auf das sich die Hygienehypothese stützt. Im Gegensatz dazu und wieder im Einklang mit der Hygienehypothese, senkt die Einnahme von Probiotika während der Schwangerschaft das Risiko. Auch bei Kleinkindern zeigt sich ein positiver Effekt durch die Einnahme von Probiotika.(26)

Ob der Geburtsmodus eine Rolle spielt, geht aus Studien nicht eindeutig hervor. Eine Studie von Richards et al. Aus dem Jahr 2020 mit 173.105 Teilnehmer:innen fand eine sehr marginale Risikoerhöhung für AD bei via Sectio geborener Kinder [aRR(95%CI): 1.02(0.99, 1.05)]. Weitere schwache Risikofaktoren, die gefunden wurden, sind Erstgeborenenstatus des Kindes und Übergewicht oder Adipositas der Mutter vor der Schwangerschaft. Kurioserweise erwies sich eine zu frühe Geburt

als präventiver Faktor für die Entwicklung von AD. Für Kinder, die vor der 31. Woche geboren wurden, betrug das relative Risiko 0.66 (CI 95%: 0.53–0.81).(39)

Eine andere Studie von Papathoma et al. mit 459 Teilnehmer:innen fand zwar eine erhöhte Odds-ratio für AD bei per Kaiserschnitt entbundener Kinder (OR 1.35; 95%CI: (0.74–2.47), erkannte diese aber als nicht signifikant an.(40)

2.6.6 Ernährung

Der Konsum von Fisch in der Schwangerschaft und der frühen Kindheit hat einen protektiven Effekt bei AD. Dies wird erklärt mit dem hohen Gehalt ungesättigter ω -3-Fettsäuren, die antiinflammatorische Eigenschaften besitzen. Ein westlicher Ernährungsstil, bestehend aus großen Mengen Fast Food, Butter, Margarine und Nudeln ist bei Kindern und Jugendlichen mit AD assoziiert.(26)

3 Diagnostik

Die klinische Erscheinung von AD ist sehr variabel und verändert sich je nach Stadium (akut oder chronisch) und Alter der Patient:innen.(41) Diese Heterogenität kommt auch durch die äußerst hohe Prävalenz der AD zustande. Die Inanspruchnahmeprävalenz (=prozentueller Anteil einer bestimmten Gruppe, der wegen einer Krankheit [hier AD] im Zeitraum von 2 Jahren mindestens zweimal einen Arzt aufsucht) für AD liegt bei Einjährigen bei 22,8%, bei Jugendlichen bei 8% und bei Erwachsenen bei 2-4%, wie aus einer deutschen Studie mit 2,3 Millionen Teilnehmern hervorging.(42) Eine gute Basis für die AD-Diagnostik sind die im Jahr 1980 von Hanifin und Rajka aufgestellten Diagnosekriterien (siehe Tabelle). Sie liefern einen guten Überblick über mögliche Symptome, sind weiterhin der Goldstandard und stellen ein nützliches Hilfsinstrument zur Diagnosestellung dar.(43)

Hauptkriterien (3 von 4 zur Diagnosestellung benötigt)
1. Juckreiz
2. Typische Morphologie und Verteilung der Effloreszenzen
2.1. Flexorale Lichenifikation oder Linienförmigkeit bei Erwachsenen

2.2. Extensorseiten und Gesicht bei Kindern
3. Chronische oder chronisch-rezidivierende Dermatitis
4. Positive oder persönliche oder familiäre Anamnese für Atopie (Asthma, allergische Rhinitis, allergische Dermatitis)
Nebenkriterien (3 von 23 zur Diagnosestellung benötigt)
1. Xerosis
2. Ichthyosis/ prominente Handlinien/ Keratosis Pilaris
3. Positive Pricktests
4. Erhöhtes IgE
5. Junges Alter bei Krankheitsbeginn
6. Neigung zu häufigen Hautinfektionen (S. aureus und Herpes simplex)
7. Neigung zu unspezifischer Hand- oder Fußdermatitis
8. Ekzem der Brustwarze
9. Cheilitis
10. Rezidivierende Konjunktivitis
11. Dennie-Morgan Falte infraorbital
12. Keratokonus
13. Anteriorer subkapsulärer Katarakt
14. Dunkelfärbung der Orbita
15. Blässe oder Erythem des Gesichts
16. Pityriasis alba
17. Vordere Halsfalte
18. Beim Schwitzen auftretender Juckreiz
19. Intoleranz gegenüber Wolle und Lipidlösungsmittel
20. Perifollikuläre Akzentuierung
21. Nahrungsmittelintoleranz
22. Beeinflussbarkeit durch Umwelt- und Emotionsfaktoren
23. Weißer Dermographismus

Tabelle 4: Kriterien zur Diagnose der AD nach Hanifin und Rajka (43)



Abbildung 4: Überblick über mögliche klinische Erscheinungsbilder der AD (44)

- a. Schwere AD mit Prurigo bei einem Kind
- b. Kopf-Hals-Dermatitis eines jungen Erwachsenen
- c. Rhagade des Ohrläppchens
- d. Impetiginisiertes Ekzem
- e. Eczema herpeticum
- f. Pityriasis alba
- g. Nummuläres Ekzem bei AD
- h. Durch allergische Kontaktdermatitis exazerbierte AD
- i. Dennie-Morgan-Falte („gedoppelte Unterlidfalte“)

j. Atopische Winterfüße

3.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

In der Anamnese der AD wird Wert gelegt auf das Erfragen der persönlichen und familiären Krankheitsgeschichte, da aus dieser bereits eine Tendenz zur Atopie herauslesbar sein kann. Eine Ganzkörperuntersuchung der Haut ist Grundlage der Diagnosefindung.(41)

AD ist eine Ausschlussdiagnose, zuvor sollten alle möglichen Differentialdiagnosen abgeklärt werden.(45)

3.2 Leitsymptome

AD ist eine heterogene Krankheit mit unterschiedlichen klinischen Erscheinungsbildern, je nachdem, ob sie akut oder chronisch auftritt. Akute Läsionen präsentieren sich meist mit einem Erythem, Exsudation, Papeln, Schuppen und Krusten. Chronische Läsionen weisen Erytheme mit Lichenifikation, Schuppen, Krusten und durch Kratzen (wegen Juckreiz) entstandene Prurigo-Artefakte auf. Die häufigsten und damit Leitsymptome der AD sind Xerosis (Hauttrockenheit) und Juckreiz. (46)

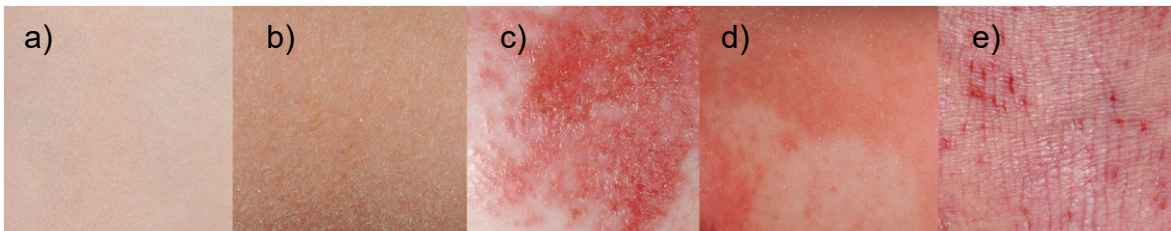


Abbildung 5: Vergleich der Haut in verschiedenen Stadien der AD(47)

- a) Gesunde Haut
- b) Nicht von AD befallene Haut eines Patienten mit AD, erkennbar ist eine Xerose (Hauttrockenheit)
- c) Akute AD-Läsion mit diffusen erythematösen Flecken und nässenden Papulovesikeln

- d) Subakute AD-Läsion mit roter, trockener, schuppender Haut
- e) Chronische AD-Läsion mit unscharfer Begrenzung, schuppenden Flecken und lichenifizierten Plaques

3.2.1 Bei Kindern

Speziell bei Kindern finden sich öfter Beteiligungen der Augenlider und der Ohrmuscheln. Typisch ist auch die häufigere Ausprägung von exsudativen Ekzemen und Eigenschaften seborrhoischer Dermatitis.(46)

3.2.2 Bei Erwachsenen

Rund 18,5% der Ersterkrankungen an AD ereignen sich nach dem 20. Lebensjahr. AD zeigt sich bei adulten Patient:innen klinisch heterogen mit intermittierendem Verlauf, der zwischen Latenz und Exacerbation pendelt. Je nachdem, ob sie akut oder chronisch vorliegt, verändert sich das Erscheinungsbild der AD. Die charakteristische Effloreszenz, die man bei AD finden kann, ist ein entzündetes Ekzem mit lichenifizierten Arealen. Patient:innen, bei denen die Entzündung überwiegt (Abb. 6), präsentieren sich mit einem Erythem, dem akute, exsudative, verkrustete ekzematöse Läsionen aufsitzen. Erythrodermie als Maximalvariante ist möglich. Überwiegt die Lichenifikation (Abb. 7), findet sich kein Erythem, dafür aber eine Verdickung der Haut, Exkoriationen, Krusten und Xerosis. Maximalvarianten präsentieren sich mit lichenoider Erythrodermie, Vitiligo (Abb. 8) und einem „dreieckigen Hals“.(45) Häufiger als bei Kindern finden sich bei Ekzemen des inf Erwachsenen Lichenifikation, Erythrodermie, Ichthyosis, palmare Hyperlinearität, Keratosis pilaris, Dyshidrosis, Prurigo nodularis und papulär-lichenoiden Läsionen. Bei erwachsenen Patient:innen ist der Verlauf der AD auch stärker von Emotionen und Umweltfaktoren abhängig.(46)



Abbildung 6: Generalisiertes Ekzem des inflammatorischen Typs (45)



Abbildung 7: Generalisiertes Ekzem des lichenifizierten Typs (45)

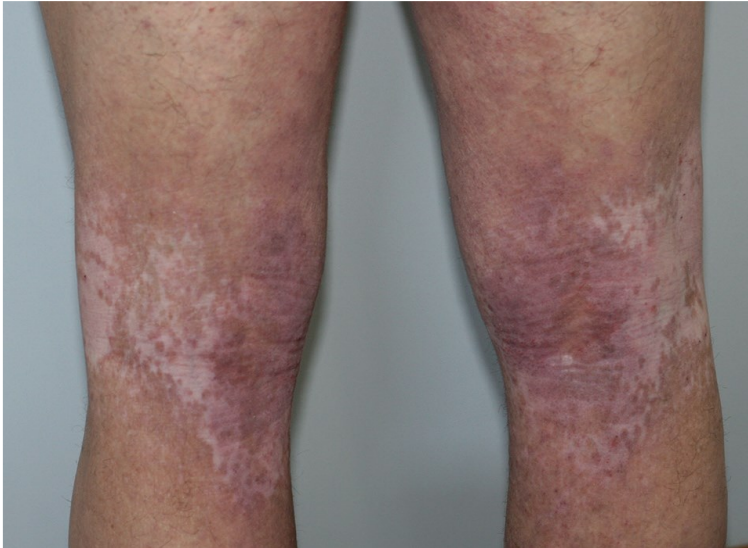


Abbildung 8: Vitiligoartige Läsionen im Bereich chronischer Lichenifikation (45)

3.2.3 Überblick über mögliche Symptome

3.2.3.1 Kopf-Hals-Ekzem

Typisch für die adulte AD ist das Kopf-Hals-Ekzem (Abb. 9), bei dem manchmal auch Augenlider (Abb. 11) und Lippen mitbetroffen sind. Dieses Ekzem kann in chronischen Fällen so stark ausgeprägt sein, dass es zur Ausbildung eines scheinbar „dreckigen Halses“ kommt, durch Hyperpigmentierung und Lichenifikation (Abb. 10). Das Kopf-Hals-Ekzem kann sich auf die Brust und den Rücken ausbreiten, wo es ein Follikulitis-ähnliches Aussehen aufweist (Abb. 12).(45)



Abbildung 9: Kopf-Hals Ekzem (45)



Abbildung 10: der „dreckige Hals“, ein Resultat chronischer AD (45)

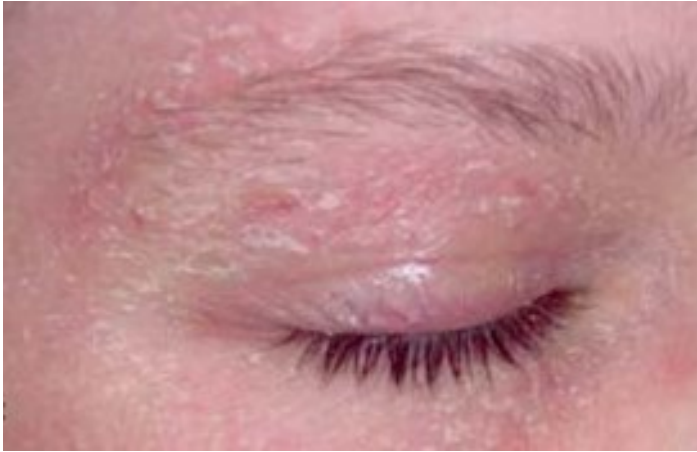


Abbildung 11: Chronische Dermatitis des Augenlids (41)



Abbildung 12: Follikulitisartige Morphologie der Brust als Begleiterscheinung des Kopf-Hals Ekzems (45)

3.2.3.2 Hyperlinearität der Handflächen

In manchen Fällen von AD kommt es zu einer Hyperlinearität der Handinnenflächen (Abb. 13). Diese ist assoziiert mit Filaggrin-Genmutationen. (48)



Abbildung 13: Hyperlinearität der Handflächen (48)

3.2.3.3 Handekzem

Das Ekzem der Hand ist ein häufiges Symptom der AD bei Erwachsenen. Jedes zweite bis dritte Ekzem der Hand lässt sich auf AD zurückführen. Es können mindestens drei Unterformen des Handekzems unterschieden werden: das dyshidrotische Ekzem (Abb. 14), das Ekzem durch chronische Kontaktdermatitis und das Ekzem im Zuge einer Pulpitis sicca, das mit chronisch trockenen und eingerissenen Fingern einhergeht.(45)



Abbildung 14: Dyshidrotisches Handekzem (45)

3.2.3.4 Nummuläres Ekzem

Nummuläre Ekzeme (Abb. 15 und 16) präsentieren sich als runde, gerötete und schuppige Entzündungsherde an der Haut. Diese sind meist an den Beinen zu finden. Außer bei AD können sie auch bei allergischen Kontaktekzemen auftreten. Eine allergische Ätiologie sollte deshalb mittels Epikutantest ausgeschlossen werden.(45)



Abbildung 15: Nummuläres Ekzem des Rückens(45)



Abbildung 16; Nummuläres Ekzem der Beine(49)

3.2.3.5 Noduläre Prurigo

Diese Sonderform der AD zeigt sich mit stark juckenden Papeln und Knötchen an Schultergürtel und Armen (Abb. 17). Das Stellen der Diagnose erschwerend wirken diese Läsionen oft wie ein vom Patienten verursachter Artefakt.(45)



Abbildung 17: Noduläre Prurigo (45)

3.2.3.6 AD-assoziierte Alopezie

Alopezie in Kombination mit AD findet sich zumeist bei Patient:innen mit dem seltenen Netherton-Syndrom, aber auch bei Kindern, die an einer schweren Verlaufsform von AD leiden. Sie findet sich am Haaransatz, wo sich zusätzlich noch Xerose bilden kann. Bei der Therapie der Xerose ist zu beachten, dass keine Glukokortikoide auf Alkoholbasis zur AD-Therapie verwendet werden, da der Alkohol die Hauttrockenheit verschlimmern würde. Es muss auf andere Zubereitungsarten ausgewichen werden.(50)

3.2.3.7 Lippenleckekezem

Periorale AD verursacht ein Trockenheitsgefühl der Lippen und kann durch daraus resultierendes habituelles Lecken der Lippen verschlimmert werden. Oft sind sich die Patient:innen ihrer Angewohnheit nicht bewusst. Es entstehen gut begrenzte Plaques mit Entzündung und Lichenifikation der Lippen und der umgebenden Haut. Differentialdiagnostisch kommen Kontaktdermatitis und Nahrungsmittelallergien in Frage.(50)

3.2.3.8 Impetiginisierung und Eczema herpeticatum

Im Falle einer Superinfektion kann sich die Morphologie der AD ändern. Bei einer Impetiginisierung mit *S. aureus* oder *Streptococcus pyogenes* bilden sich die für Impetigo typischen gelben Krusten, Pusteln und Blasen (Abb.18). Das durch reaktivierte Herpes simplex-Viren ausgelöste Eczema herpeticatum tritt mit stark schmerzenden Blasen, ausgestanzten Erosionen, hämorrhagischen Krusten, Lymphadenopathie und eventuell Fieber in Erscheinung. In schweren Fällen kommt es zudem zu Keratokonjunktivitis und Meningitis. Eczema herpeticatum und Impetigo können gleichzeitig auftreten, was die Diagnose nochmals erschwert.(51)



Abbildung 18: Bakterielle und virale Superinfektionen bei AD(47)

- a) Impetiginisierung von AD durch *Staphylococcus aureus*. Typisches Bild mit nässenden, gelblichen Krusten
- b) Eczema herpeticatum mit einer Vielzahl von Vesikeln und ausgestanzten Erosionen, vor allem im Bereich der AD
- c) *Molluscum contagiosum*-Infektion bei AD mit typischen roten 2-3mm großen Papeln.

3.2.4 AD-Morphologie bei dunkleren Hauttypen

Bei Patient:innen mit Fitzpatrick-Hauttypen IV, V und VI sind die klassischen AD-Zeichen wie Erytheme nicht immer ausgeprägt. Dafür finden sich häufiger Lichenifikation und Pigmentstörungen und folliculäre Akzentuierung. Auch

59

Begleiterscheinungen der AD wie Xerose haben auf dunklerer Haut oftmals ein anderes Aussehen.(52)

3.3 Altersabhängige Verteilung der Effloreszenzen

Die Verteilung der Effloreszenzen bei AD verändert sich mit dem Alter der Patient:innen. (Abb. 19) (47)

Bei Geburt sind keine Hautveränderungen vorhanden, sie entwickeln sich dann in den ersten Lebenswochen.(44)



Abbildung 19: Typische Lokalisation von AD inklusive Morphologie(47)

- a) Bei Säuglingen präsentiert sich AD meist mit akuten Läsionen im Gesicht und auf den Streckseiten. Der Stamm mit Ausnahme der Windelregion kann mitbetroffen sein.
- b) Bei Kindern zeigen sich polymorphe Manifestationen, betroffen sind vor allem die Beugen.
- c) Bei Erwachsenen sind vorwiegend Hände, Knöchelregion, Augenlider, Hals und Nacken betroffen.

3.3.1 Bei Kindern jünger als 2 Jahre

Bei Kindern, die jünger als zwei Jahre sind, finden sich typischerweise erythematöse Papeln und Plaques auf den Wangen und die Streckseiten der Extremitäten.(50) Ausgenommen ist dabei die Mittellinie des Gesichts, vor allem die Nase (Yamamoto-Zeichen). Auch die Kopfhaut ist häufig betroffen.(44) Bemerkenswert ist, dass die Windelregion oft von AD verschont bleibt. Da Kinder mit AD aber für Windeldermatitis prädestiniert sind, ist dies aber nicht immer diagnostisch wertvoll.(53)

3.3.2 Bei Kindern älter als 2 Jahre

Die Auftrittshäufigkeit der AD an den Wangen nimmt in dieser Altersgruppe bereits ab und manifestiert sich zunehmend in den Hautfalten, wie zum Beispiel bei den Augenlidern, dem Hals, Ellenbeuge, Handgelenk, Kniekehle, Knöchel und in der Glutealregion.(50)

3.3.3 Bei Erwachsenen

Bei erwachsenen Patient:innen ist die Verteilung der Effloreszenzen meist diffus, symmetrisch und an den Flexoren-Seiten zu finden. Ekzeme im Gesicht sind häufig zu finden, weiters auch unregelmäßige Ekzeme am Torso und den Extremitäten. Eine Beteiligung der Hände findet sich vor allem bei Personen, deren Hände aus beruflichen Gründen AD-provozierenden Faktoren ausgesetzt sind.(45) Auch die Haut der Füße ist ein bevorzugt von Ekzemen befallenes Gebiet.(50)

3.4 Tests und Laborparameter

Zurzeit gibt es keinen Biomarker in Gewebe oder Blut, der die zur direkten Diagnosestellung von AD verwendet werden könnte. Wegweisend sind Hypereosinophilie und IgE-Erhöhung, wobei diese beiden aber keineswegs spezifisch sind. Beispielsweise präsentieren sich 5-15% der Patient:innen ohne eine Erhöhung von IgE.(45)

IgG-Titerbestimmung für Nahrungsmittelallergene und Tests für Glutensensitivität sind für die Diagnose der AD ebenfalls nicht hilfreich.(52)


Für die direkte Diagnosestellung der AD ist eine Biopsie der betroffenen Hautareale nicht hilfreich, da jedes Ekzem histologisch identisch ist. Zum Ausschluss von Differentialdiagnosen wie kutane Lymphome, Dermatitis herpetiformis Duhring, Arzneimittlexantheme und Psoriasis.(45)

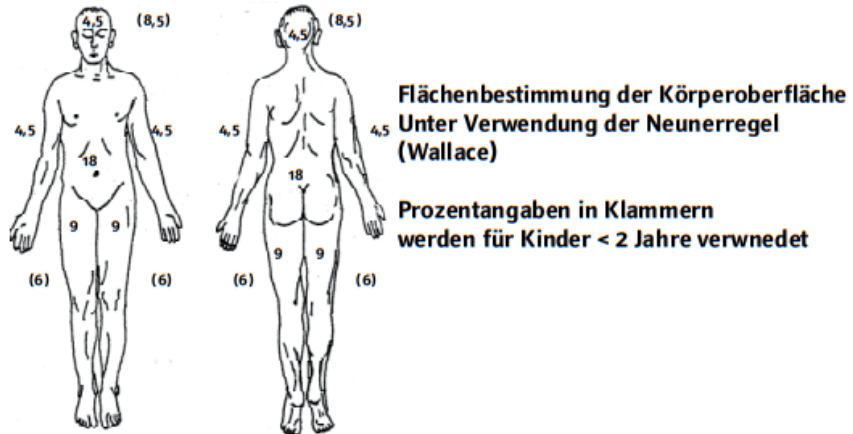
3.4.1 SCORAD

Um die Schwere der AD objektiv einzuordnen kann der SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis) herangezogen werden. Er findet sich auch bei der Stufentherapie wieder. In ihn fließen die drei Faktoren Fläche (mit 20%), Intensität (mit 60%) und Subjektive Symptome (mit 20%) ein. Der Flächenwert A wird mittels der auch bei Verbrennungen verwendeten Neuner-Regel (siehe Abbildung) berechnet. Er kann maximal 100% annehmen. Der Intensitätswert B setzt sich aus sechs Teilwerten zusammen, die die Werte 0, 1, 2 und 3 (keine, mild, moderat und schwer) annehmen können. Die sechs Teilwerte bilden: Erythem, Exkoration, Ödem/Papelbildung, Lichenifikation, Nässen /Krustenbildung und Trockenheit. Als Maximalwert ergibt sich folglich $6 \times 3 = 18$. Die Subjektiven Symptome Juckreiz und Schlaflosigkeit werden von Patient:innen auf einer Skala von 0 (keine Symptome) bis 10 (schlimmstmögliche Symptome) angegeben. Daraus ergibt sich der Wert C.

Zur Berechnung des SCORAD wird folgende Formel verwendet: $A/5 + 7B/2 + C$. (Abb. 20) (55)

Der Maximalwert des SCORAD ist 103. Unter 25 spricht man von leichten Symptomen, von 25-60 von mittelschweren und darüber von schweren.(54)

Ausmaß der Neurodermitis (Körperoberfläche, siehe unten)
 Addition der betroffenen Hautareale (s. Grafik)
 Σ (maximal 100) _____  **A**




Intensität der Neurodermitis
 Skala 0 = nicht vorhanden, 1 = gering, 2 = mäßig, 3 = stark

Addition der folgenden 6 Parameter:

1.) Erythem _____	4.) Exkoriationen _____
2.) Ödem/Papelbildung _____	5.) Lichenifikation _____
3.) Nässen/Krustenbildung _____	6.) Trockene Haut* _____

* Nur in nicht betroffenen
 Hautarealen einschätzen


Σ (1-6) maximal 18 _____  **B**

Subjektive Symptome
 Juckreiz (Durchschnitt der letzten 3 Tage oder Nächte, visuelle Analogskala)

0 ||| 5 ||| 10 _____
 gar nicht mittel sehr stark

Schlaflosigkeit (Durchschnitt der letzten 3 Tage oder Nächte, visuelle Analogskala)

0 ||| 5 ||| 10 _____
 Nie selten sehr häufig

Σ maximal 20 _____  **C**

A/5 + 7B/2 + C = _____ + _____ + _____ = SCORAD =

* modifiziert nach Stalder et al. European Task Force on atopic dermatitis. *Dermatology* 1993; **186**: 23-31.

Abbildung 20: Formular zum Errechnen des SCORAD (55)
 63

3.4.2 DLQI

Im Gegensatz zum SCORAD wird beim DLQI (Dermatology Life Quality Index) nicht der Schweregrad der Symptome beziehungsweise die Ausprägung des Ekzems gemessen, sondern die Beeinträchtigung des Alltags des Patienten durch seine Krankheit. Diese Werte können somit anders ausfallen als die des SCORAD. Genutzt werden kann der DLQI wie auch der SCORAD zum Bewerten der Therapiewirksamkeit, er wurde aber nur für Patienten konzipiert, die älter als 16 Jahre sind. Der DLQI umfasst zehn Fragen, unter anderem zu Symptomen, Arbeit, Freizeitaktivitäten und Sozialem, die vom Patienten beantwortet werden sollen. Dabei wird nur die Symptomlast der vergangenen Woche beurteilt. Diese werden mit 0-3 Punkten (0=keine Auswirkungen, 3=schwere Einschränkungen) bewertet. Als Ergebnis erhält man einen Wert von 0-30, wobei 30 das Maximum an Einschränkungen bedeutet.(56) (Abbildung 21) (57)

Ziel dieses Fragebogens ist es herauszufinden, wie sehr Ihre Hauterkrankung Ihr Leben IN DEN VERGANGENEN 7 TAGEN beeinflusst hat. Bitte kreuzen Sie zu jeder Frage ein Kästchen an.

- | | | | |
|-----|--|--|--|
| 1. | Wie sehr hat Ihre Haut in den vergangenen 7 Tagen gejuckt , war wund , hat geschmerzt oder gebrannt ? | sehr <input type="checkbox"/>
ziemlich <input type="checkbox"/>
ein bisschen <input type="checkbox"/>
überhaupt nicht <input type="checkbox"/> | |
| 2. | Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung Sie in den vergangenen 7 Tagen verlegen oder befangen gemacht? | sehr <input type="checkbox"/>
ziemlich <input type="checkbox"/>
ein bisschen <input type="checkbox"/>
überhaupt nicht <input type="checkbox"/> | |
| 3. | Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung Sie in den vergangenen 7 Tagen bei Einkäufen oder bei Haus- oder Gartenarbeit behindert? | sehr <input type="checkbox"/>
ziemlich <input type="checkbox"/>
ein bisschen <input type="checkbox"/>
überhaupt nicht <input type="checkbox"/> | Frage betrifft mich nicht <input type="checkbox"/> |
| 4. | Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung die Wahl der Kleidung beeinflusst, die Sie in den vergangenen 7 Tagen getragen haben? | sehr <input type="checkbox"/>
ziemlich <input type="checkbox"/>
ein bisschen <input type="checkbox"/>
überhaupt nicht <input type="checkbox"/> | Frage betrifft mich nicht <input type="checkbox"/> |
| 5. | Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen Ihre Aktivitäten mit anderen Menschen oder Ihre Freizeitgestaltung beeinflusst? | sehr <input type="checkbox"/>
ziemlich <input type="checkbox"/>
ein bisschen <input type="checkbox"/>
überhaupt nicht <input type="checkbox"/> | Frage betrifft mich nicht <input type="checkbox"/> |
| 6. | Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung es Ihnen in den vergangenen 7 Tagen erschwert, sportlich aktiv zu sein? | sehr <input type="checkbox"/>
ziemlich <input type="checkbox"/>
ein bisschen <input type="checkbox"/>
überhaupt nicht <input type="checkbox"/> | Frage betrifft mich nicht <input type="checkbox"/> |
| 7. | Hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen dazu geführt, dass Sie Ihrer beruflichen Tätigkeit nicht nachgehen oder nicht studieren konnten?

Falls "nein", wie sehr ist Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen ein Problem bei Ihrer beruflichen Tätigkeit bzw. Ihrem Studium gewesen? | ja <input type="checkbox"/>
nein <input type="checkbox"/>

ziemlich <input type="checkbox"/>
ein bisschen <input type="checkbox"/>
überhaupt nicht <input type="checkbox"/> | Frage betrifft mich nicht <input type="checkbox"/> |
| 8. | Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen Probleme im Umgang mit Ihrem Partner , Freunden oder Verwandten verursacht? | sehr <input type="checkbox"/>
ziemlich <input type="checkbox"/>
ein bisschen <input type="checkbox"/>
überhaupt nicht <input type="checkbox"/> | Frage betrifft mich nicht <input type="checkbox"/> |
| 9. | Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen Ihr Liebesleben beeinträchtigt? | sehr <input type="checkbox"/>
ziemlich <input type="checkbox"/>
ein bisschen <input type="checkbox"/>
überhaupt nicht <input type="checkbox"/> | Frage betrifft mich nicht <input type="checkbox"/> |
| 10. | Inwieweit war die Behandlung Ihrer Haut in den vergangenen 7 Tagen für Sie mit Problemen verbunden (z. B. weil die Behandlung Zeit in Anspruch nahm oder dadurch Ihr Haushalt vernachlässigt wurde)? | sehr <input type="checkbox"/>
ziemlich <input type="checkbox"/>
ein bisschen <input type="checkbox"/>
überhaupt nicht <input type="checkbox"/> | Frage betrifft mich nicht <input type="checkbox"/> |

Bitte prüfen Sie, ob Sie wirklich ALLE Fragen beantwortet haben. Vielen Dank!

©A.Y. Finlay, G.K. Khan, April 1992 www.dermatology.org.uk. Vervielfältigung ohne Genehmigung der Autoren untersagt.

Deutsch für Österreich

Abbildung 21: ein DLQI-Fragebogen(57)

3.5 Differentialdiagnosen

3.5.1 Seborrhoische Dermatitis

Seborrhoische Dermatitis ist die häufigste Differentialdiagnose zu AD bei Kleinkindern, ist aber sehr schwer von dieser zu unterscheiden. Klinisch präsentiert sich seborrhoische Dermatitis mit eher fettiger als schuppender Haut, lachsroter Farbe, Beteiligung der Kopfhaut und häufig ohne Juckreiz (im Gegensatz zur AD). Bei erwachsenen Patient:innen ist die Unterscheidung einfacher. Hier finden sich typischerweise fettige Haut, Schuppen auf den Augenbrauen, den Nasolabialfalten und retroaurikulär sowie Kopfschuppen.(44)

3.5.2 Kontaktdermatitis

Auch Kontaktdermatitis tritt bei Kleinkindern mit sehr ähnlicher Morphe wie AD auf. Hinweisend sind (teilweise anzutreffende, aber nicht immer!) spezielle, AD-untypische Lokalisationen und Exposition zu allergen wirkenden Stoffen in der Anamnese. Bei Erwachsenen kann Kontaktdermatitis auch wie AD aussehen, findet sich aber dann beschränkt auf die exponierten Flächen.(44)

3.5.3 Scabies

Scabiesinfektionen zeichnen sich wie AD durch heftigen Juckreiz und erythematös-papulöse Effloreszenzen aus, die AD ähneln. Bei der Unterscheidung hilft das Verteilungsmuster: Bei Kindern sind (in diesem Alter für AD untypisch) Hände und Füße befallen und beim Erwachsenen die Genitalregion. Die endgültige Diagnose wird durch einen Nachweis der Milben in betroffenen Hautarealen gestellt. Zu bedenken ist jedoch eine Superinfektion der AD mit Scabies, zumal AD-Patient:innen wegen der geschädigten Hautbarriere dafür anfälliger sind.(44) Milbengänge in der Epidermis zeigen ein charakteristisches Bild. (Abb. 22) (58)

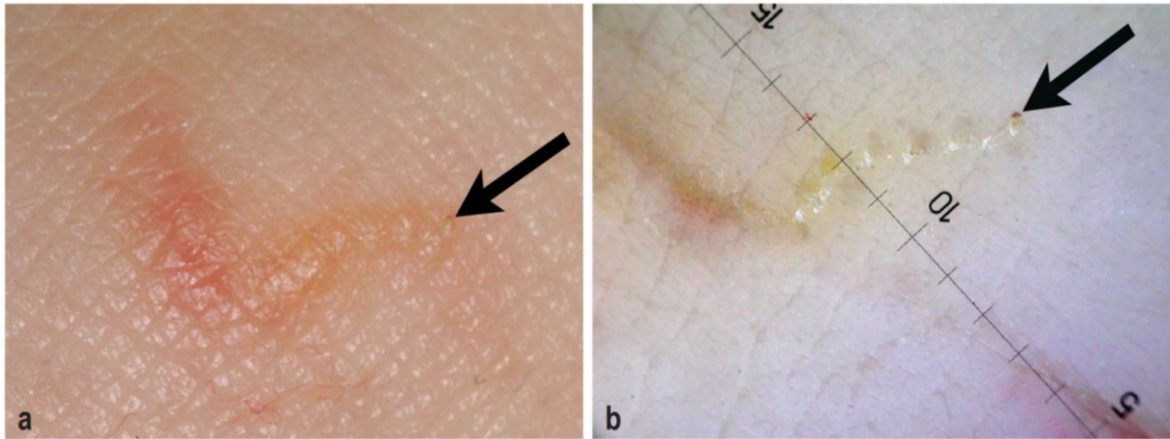


Abbildung 22: a) klinischer und b) auflichtmikroskopischer Befund eines Milbengangs mit Milbennachweis (Pfeilmarkierung)(58)

3.5.4 Andere Infektionen

Impetigo/Staph. Aureus, Herpes Simplex und Candidiasis können ähnlich wie AD imponieren, aber auch als Superinfektionen auftreten. Eine weitere Differentialdiagnose ist eine akute Infektion mit dem HI-Virus, die auch mit einem teils generalisierten Ekzem auftreten kann. Bei Patient:innen ohne AD in der Krankengeschichte und plötzlichem Auftreten generalisierter Ekzeme und Lymphadenopathie muss diese Möglichkeit berücksichtigt werden.(44)

3.5.5 Autoimmun-Erkrankungen

Autoimmunologische Krankheiten, die mit AD verwechselt werden könnten, sind Dermatitis Herpetiformis Duhring, die mit Glutenunverträglichkeit vergesellschaftet ist, und Pemphigus foliaceus, dessen Effloreszenzen nach dem Aufplatzen der oberflächlichen Blasen wie Ekzeme aussehen können. Beide Krankheiten können durch immunhistochemische Anfärbung einer Biopsie diagnostiziert werden.(44)

3.5.6 Andere Differentialdiagnosen

Arzneimittlexantheme sind eine wichtige Differentialdiagnose bei AD. Prädestiniert für diese Nebenwirkung sind Kalziumkanalblocker und andere Antihypertensiva, 67

weshalb eine genaue Medikamentenanamnese bei AD-Verdacht erhoben werden muss.(53) Das kutane T-Zell-Lymphom (Mycosis fungoides) wird in den ersten Stadien des Verlaufs wegen seines ekzematösen Aussehens gerne als AD fehlagnostiziert. Eine Biopsie verschafft hier Klarheit. Ichthyosis vulgaris entsteht durch eine homozygote Mutation im Filaggrin-Gen und ähnelt AD sehr stark.(44) Wenn Psoriasis mit atypischer Morphologie auftritt kann auch sie der AD ähneln.(51)

Differentialdiagnosen der AD können sein:

Kontaktdermatitis (allergisch und irritativ)
Kutane T-Zell Lymphome
Atypische Psoriasis
Ekzemartige Arzneimittelexantheme (meist bei Polypharmazie bei geriatrischen Patient:innen)
Seborrhoische Dermatitis
Dermatophytose
Scabies
Dermatitis herpetiformis
Ichthyosis
Aktinische Prurigo
Erythrodermie anderer Ursache
Mycosis fungoides

Tabelle 5: Mögliche Differentialdiagnosen der AD(45)

4 Prävention

4.1 Primärprävention

Ob Emollientien das Ausbruchsrisiko der AD bei Personen mit Prädisposition verringern ist umstritten, da sich die Studienergebnisse dazu widersprechen. Zur Reduktion des AD-Risikos bei Kindern ist es von erwiesenem Vorteil, wenn die werdende Mutter während der Schwangerschaft und der Stillzeit Probiotika

einnimmt. Keine Empfehlung kann für diätätische oder andere Lebensstil ändernde Maßnahmen ausgesprochen werden, da es hierbei noch keine nötigen Belege für deren Relevanz gibt.(59) Eine Studie lieferte außerdem Belege dafür, dass das Essen von Joghurt und einer möglichst großen Vielfalt verschiedener Nahrungsmittel im ersten Lebensjahr dem Ausbruch von AD nach dem ersten Lebensjahr entgegenwirken kann.(60)

Primärprävention die sich an Jugendliche richtet betrifft die Berufswahl. Bei bestehender Prädisposition für das Entwickeln einer AD wie beispielsweise trockene Haut und erst recht bei einer bereits bestehenden AD sind Jugendliche darüber aufzuklären, welche Berufe sie nicht erlernen sollten, da dadurch AD entstehen könnte oder verschlimmert würde. Allgemein handelt es sich um Tätigkeitsfelder, bei denen die Haut (meist die Hände) in Kontakt mit irritierenden Substanzen kommt. Konkret sind die ausschlaggebenden Faktoren „Arbeiten im feuchten Milieu, starke Hautverschmutzung, häufiges Händewaschen sowie der häufige Umgang mit hautreizenden Stoffen“ (61) Eine Übersicht über die Berufe mit erhöhtem Risiko gibt Tabelle 6.(62)

Friseur
Bäcker/Konditor
Galvanotechniker
Gärtner/Florist
Baugewerbe
Metallarbeiter
Kunststofftechniker
Koch
Pflegeberufe
Zahntechniker
Textilverarbeitung
Leder- und Pelzindustrie
Holzverarbeitung

Maler
Fußbodenhandwerker
Lötarbeiter
Elektroingenieur
Reinigungshandwerk

Tabelle 6: Berufe mit erhöhtem Risiko, AD zu entwickeln (modifiziert nach (62))

4.2 Sekundärprävention

Die unter dem Begriff „Atopischer Marsch“ zusammengefasste Neigung von Patient:innen mit AD, weitere internistisch-allergische Krankheiten zu entwickeln sollte berücksichtigt werden, wenn es um die Abklärung von Asthma und Rhinokonjunktivitis geht. Bei AD treten diese öfter als sonst allergisch bedingt auf. Weitere Krankheiten, die bei AD-Patient:innen öfter als sonst auftreten sind die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen.(63)

4.3 Tertiärprävention

Um zu verhindern, dass sich eine bestehende AD verschlimmert, gibt es einige Faktoren zu beachten. Kleidung von AD-Patient:innen sollte nicht aus Haut irritierenden Fasern bestehen, wie zum Beispiel Wolle oder anderem Stoff mit groben Fasern.(59) Allgemein sind künstliche Textilien am irritierendsten für die Haut, während Baumwollstoff am schonendsten ist.(64)

Eine Empfehlung ist auszusprechen für speziell an die Bedürfnisse von AD-Haut angepasste, nicht irritierende Textilien, die mit Silber überzogen sind. Zu dicke Kleidung und enganliegende Kleidung ist zu vermeiden, genauso wie eine hohe Temperatur im Schlafzimmer bzw. zu viele/zu dicke Bettdecken. Tabakrauchexposition ist zu meiden. Nicht zu meiden, sondern in einem gesunden Maß aufzusuchen ist hingegen das Sonnenlicht, da seine immunsupprimierende Eigenschaft AD lindert. Für das Minimieren des Kontaktes mit Hausstaubmilben gilt es regelmäßig zu lüften, keine Teppiche ausgelegt zu haben, regelmäßig Staub zu wischen und Polstermöbel (nicht zu vergessen Stofftiere) und Wohnungsboden wöchentlich mit einem Staubsauger mit einem speziellen Filter abzusaugen.

Außerdem sollen Bettlaken zehntäglich mit mehr als 55° gewaschen werden und Matratzen, Polster und Bettdecke mit speziellen Milbenschutzüberzügen ausgestattet werden.(59) Die Wirkung dieser nebenwirkungsfreien Überzüge, wie beispielsweise von DermaSilk verhindern nachweislich die Rückfallquote und subjektive Symptome wie Juckreiz.(65)

Beim Kontakt mit potenziell allergen wirksamen Substanzen wie Nickel kann es zu einer das Zustandsbild der AD zusätzlich verschlimmernden Kontaktdermatitis kommen. An sie ist zu denken, wenn die Verteilung der Effloreszenzen atypisch ist. Kontaktdermatitis und AD treten oft gemeinsam auf, zwischen 26 und 54% der Patient:innen mit AD sind auch von Kontaktdermatitis betroffen.(64)

Der Umgang mit Tieren mit Fell ist zu unterlassen, vor allem der mit Katzen. Patient:innen, die eine bekannte Allergie gegen Pollen oder bestimmte Nahrungsmittel (meist Nüsse, Kuhmilch, Hühnerei, Weizen, Soja) haben, sollen diese meiden.(59) Sollte der Kontakt mit Tieren unvermeidlich sein bzw. der Patient nicht gewillt sein, auf den Kontakt zu verzichten, ist das häufige Waschen der Tiere und ein Betretungsverbot des Schlafzimmers der Patient:innen als Kompromiss zu empfehlen.(64)

Weitere Faktoren, die AD provozieren können, sind der Kontakt mit dem eigenen Speichel (vor allem bei Säuglingen relevant) und der Kontakt mit den eigenen Haaren. Bei AD an verdächtigen Lokalisationen ist an diese leicht zu entschärfenden Risikofaktoren zu denken. Speichel kann dann abgewischt werden und Haare entweder zusammen- bzw. hochgebunden werden, oder man schneidet sie schlichtweg ab.(64)

Speziell bei kleinen Kindern, die dazu neigen, sich zu kratzen, kann es sinnvoll sein, ihnen Kleidungsstücke anzuziehen, die die betroffenen Stellen abdecken. So kann das übermäßige Kratzen dieser Stellen verhindert werden und es kommt zu einer schnelleren Besserung der Hautsituation.(66)

Zur Vermeidung von Superinfektionen müssen AD-Patient:innen den Kontakt mit floriden Herpesausschlägen meiden, da AD-Haut disponiert für die Entstehung eines Eczema herpeticatum ist.(59)

Die Prävention von Rezidiven ist mit zweimal wöchentlicher Gabe eines starken TGKK oder eines TCI, je nach zuvor appliziertem Topikum, für drei bis vier Monate nach Abheilung möglich.(61)

5 Therapie

5.1 Prinzip der Stufentherapie

Die Therapie der AD sollte, orientiert an der sowohl in der deutschen als auch europäischen Leitlinien vorgeschlagenen Stufentherapie, erfolgen. Für alle Stufen gilt dabei, dass die Behandlungsstrategien der vorherigen Stufen auch mitherrangezogen werden sollen. Bei Superinfektionen wird zudem stufenunabhängig mit Antiseptika oder Antibiotika behandelt. Bevor die nächste Stufe der AD-Therapie angewandt wird, sollte reevaluiert werden, ob die Diagnose korrekt gestellt wurde und ob die Adhärenz der/des Patient:in gut genug war, um ein Anschlagen der Therapie überhaupt erst zu ermöglichen. Die vier Stufen sind folgende:(67)

5.1.1 1. Stufe: Trockene Haut, Prädisposition für AD

Bei trockener Haut gilt es lediglich, die Patient:innen hinsichtlich ihrer Prädisposition für AD aufzuklären und ihnen die Anwendung von topischen Basistherapeutika wie Emollientien und Badeölen zu empfehlen. Bei bekannten Allergien gilt es, die auslösenden Allergene zu meiden, da sie AD provozieren können.(67)

5.1.2 2. Stufe: Leichte oder vorübergehende Ekzeme, SCORAD<25

Die zweite Therapiestufe ist bei leichten beziehungsweise vorübergehend auftretenden Ekzemen anzuwenden. Der SCORAD sollte dabei den Wert 25 nicht überschritten haben. Zusätzlich zur Basistherapie von Stufe 1 werden bei Stufe 2 bei Auftreten von AD-Symptomen topische Glukokortikoide der Stärkeklasse 2 oder alternativ topische Calcineurininhibitoren verabreicht. Unterstützt werden diese

Maßnahmen durch antiseptische Substanzen wie Silber und das Tragen von mit Silber beschichteten speziellen AD-Kleidungsstücken.(67)

5.1.3 3. Stufe: Moderate oder rezidivierende Ekzeme, SCORAD 25-50

Bei der dritten Stufe wird der Ansatz der reaktiven Therapie zugunsten einer proaktiven verlassen. Zum Einsatz kommen hierbei der topisch applizierbare Calcineurininhibitor Tacrolimus und topische Glukokortikoide der Stärkeklassen 2 und 3. Um die Wirkung der topischen Therapie weiter zu verbessern kann sie mit feuchten Umschlägen kombiniert werden. Ab dieser Stufe ist des Weiteren eine Phototherapie möglich. Empfohlen werden die Spektren UVB 311nm für Kinder und Erwachsene und ausschließlich für Erwachsene zusätzlich noch UVA1 in mittlerer Dosis. Sehr wichtig ist spätestens ab dieser Stufe eine psychosomatische Betreuung der/des Patient:in. Zu einer Klimatherapie wird in diesem Stadium ebenfalls geraten.(67)

5.1.4 4. Stufe: Persistierende, ausgeprägte Ekzeme, SCORAD>50

Die schwersten Ausprägungsformen der AD erfordern eine stationäre Behandlung. Systemische Immunsuppression mit Medikamenten wie Cyclosporin A, Methotrexat, Azathioprin und Mycophenolat Mofetil ist indiziert. Ausschließlich bei Erwachsenen können auch systemische Glukokortikoide, Dupilumab und Alitretinoin gegeben werden. Unterstützend kann bei Erwachsenen eine Psoralen+UVA (PUVA)-Phototherapie durchgeführt werden.(67)

5.2 Medikamentöse Therapien

5.2.1 Basistherapie

5.2.1.1 Reinigen der Haut

Beim Reinigen der Haut gilt es, eventuell vorhandene Krusten aufzuweichen und zu entfernen und offensichtlich mit Bakterien superinfizierte Stellen zu reinigen. Ein antiseptisches Mittel kann dabei angewandt werden. Primär sollten makroskopisch sichtbare Bakterienbesiedelungen aber mittels mechanischer (manueller) Reinigung entfernt werden. Bei der Auswahl eines Mittels zur Reinigung sollte

darauf geachtet werden, dass es hypoallergen ist und einen leicht sauren pH (5–6) aufweist, um den natürlichen pH-Wert der Haut nicht zu verändern. Wie oft pro Woche man ein Bad nehmen oder duschen soll ist nicht wichtig, solange ein Feuchthalten der Haut erreicht wird. Die Länge des Badens oder Duschens hingegen sollte nicht länger als fünf Minuten betragen, da es ansonsten zu Dehydratation der Haut kommen kann.(59) Vermieden werden sollen auch herkömmlichen, nicht für AD entwickelten Seifen und Schaumbäder.(66) Indiziert ist Duschen oder Baden jedoch stets nachdem der/die Patient:in stark geschwitzt hat, damit die große Menge an Schweiß nicht zu lange auf der Haut verbleibt und Juckreiz provoziert.(64) Zum Waschen sollen keine aggressive Detergentien oder alkalische Seifen verwendet werden, da sie die Haut schädigen können. Es konnte nicht bewiesen werden, dass Baden einen Vorteil gegenüber Duschen hat. Nach dem Waschen soll die Haut so abgetrocknet werden, dass sie noch leicht feucht ist. Auf die leicht feuchte Haut wird sodann ein Emollients aufgetragen, um ihre Feuchtigkeit bestmöglich zu erhalten.(59) Beim Waschen der Haut gilt es zu beachten, dass keine Seifenreste zurückbleiben, da diese irritierend wirken und selbst eine Kontaktdermatitis verursachen können, die den Zustand der AD verschlechtert.(64)

5.2.1.2 Emollientien

Emollientien sind ein wichtiger Teil der Basistherapie. Sie bestehen aus pharmakologisch inaktiven Hilfsstoffen und enthalten grundsätzlich keine pharmakologisch aktiven Inhaltsstoffe. Bei ihrer Applikation sollten sie aber nicht direkt auf akut entzündete Haut aufgetragen werden. Hier ist es ratsamer, antiinflammatorische Mittel zu benutzen.(59) Bei akut nässenden Läsionen verbietet sich der Gebrauch von Emollientien.(66) Weiters können Emollientien lokal zu unangenehmen Reizen wie Brennen, Stechen und Jucken führen. Ein Drittel der Erwachsenen AD-Patient:innen entwickelt jedoch eine Typ IV-Allergie gegen Bestandteile ihres dauerhaft verwendeten Emollients. Die allergisch wirksamen Stoffe sind meistens Emulgatoren, Konservierungsstoffe und Duftzusätze. Zusammengesetzt sind Emollientien meist aus einem Feuchthaltemittel, welches

das SC befeuchtet und einem Versiegelungsmittel, das Verdunstung verhindern soll. Harnstoff als Feuchthaltemittel reduziert das AD-Rückfallsrisiko signifikant.(59)

Eine Variante der Emollientien, die sogenannten „Emollientien Plus“, beinhaltet noch Zusatzstoffe, die vermutlich pharmakologisch aktiv sind, wie Flavonoide, Saponine, Riboflavine, Bakterienlysate und synthetische Mentholderivate. Kinder, die jünger als 2 Jahre sind sollten nicht mit Emollientien behandelt werden, die Pflanzenproteine mit hohem allergischen Potential beinhalten. In diese Kategorie fallen Erdnüsse, Weizen und Hafer. Erwachsene Patient:innen sollen mindestens 30g Emollients pro Tag oder 1kg pro Monat auftragen. In der kalten Jahreszeit soll sogar noch mehr Emollients aufgetragen werden, da niedrige Temperaturen die Haut austrocknen lassen. Der beste Zeitpunkt dafür ist nach dem Waschen der Haut, wenn diese nach dem Abtrocknen noch leicht feucht ist. (59)

Vor allem der das atopische Ekzem am Kopf des Säuglings, umgangssprachliche Milchschorf genannt, das in den ersten Lebensmonaten auftritt, lässt sich gut mit Emollientien alleine behandeln.(59)

5.2.1.2.1 Nebenwirkungen der Emollientien

Harnstoff sollte bei Säuglingen (unter einem Jahr) gar nicht und bei Kleinkindern (1-3 Jahre) in geringerer Dosis als bei Erwachsenen verwendet werden, da er Hautirritationen oder sogar Nierendysfunktionen hervorrufen kann. Als Alternative zu Harnstoff kann in diesen Fällen auf Glycerol ausgewichen werden. Eine weitere Einschränkung, die Kinder jünger als 2 Jahre betrifft, gilt für Propylenglykol. Es wirkt in dieser Altersgruppe irritierend und sogar toxisch. Darüber hinaus birgt die alleinige Verwendung von Emollientien bei akuter AD das Risiko disseminierter bakterieller und viraler Infektionen. Emollientien sollten deshalb bei akuter AD mit topischen Glukokortikoiden kombiniert werden.(67) Eine recht unerwartete Nebenwirkung der Emollientien und anderer Basistherapeutika ist die bakterielle Superinfektion der AD. Die Behälter von Cremes und Salben sind in 53% der Fälle kontaminiert, in 25% sogar mit *S. aureus*. Um diese Infektionsquelle zu vermeiden, sollten die Produkte nach Anbruch im Kühlschrank gelagert werden, statt offener

Behälter sollten Spender mit einer Pumpvorrichtung oder Flaschen mit Quetschmechanismus verwendet werden. Direkter Kontakt der Hände mit dem Produkt ist zu vermeiden, auch das Umfüllen des Produktes ist zu unterlassen. Nicht zuletzt gilt es, dass zwei Personen sich nicht einen Behälter teilen sollen.(68)

5.2.2 Topische antiinflammatorische Therapie

5.2.2.1 Allgemeines zur topischen Therapie

Topische Therapie kann nur lindernd wirken, wenn sie in genügender Wirkstärke, ausreichender Dosis und mit der richtigen Applikationsart angewandt wird. Sie sollte, vor allem im Fall von Salben, nur auf feuchter (=nicht trockener) Haut angewandt werden. Wenn Patient:innen das Auftragen topischer Mittel wegen akut nässender oder erosiver Läsionen nicht tolerieren, können sie mit feuchten Umschlägen kombiniert mit Glukokortikoiden bis zum Sistieren des Nässens behandelt werden.(67) In jedem Fall sollten topisch wirkende Präparate erst nach Reinigung der Haut aufgetragen werden.(66)

5.2.2.2 Möglichkeit der proaktiven Therapie

Neben der reaktiven Therapie (hierbei wird erst im Fall einer aufgetretenen Verschlechterung ein topisches antiinflammatorisches Medikament verabreicht) gibt es auch die proaktive. Bei ihr werden über einen längeren Zeitraum niedrigdosierte antiinflammative Präparate für gewöhnlich zweimal wöchentlich auf zuvor von AD befallene Haut aufgetragen. In Studien konnten mit dieser Therapievariante der Zustand, der von AD befallenen Areale signifikant verbessert werden und die Zahl neu aufgetretener Schübe ebenfalls signifikant gesenkt werden. Allgemein stieg die Lebensqualität der Patient:innen. Psychologisch hat dieses Therapieschema auch für Patient:innen den Vorteil, dass es ihnen scheint, sie selbst würden die Krankheit kontrollieren und nicht die Krankheit sie. Zusätzlich können Kontrolltermine zu fixen Terminen ausgemacht werden und müssen nicht dann stattfinden, wenn es gerade zu einem akuten Schub kommt, wie es bei reaktiver Therapie der Fall ist.(66)

5.2.2.3 Topische Therapie mit Glukokortikoiden

5.2.2.3.1 Indikationen

Topische Glukokortikoide (TGKK) gibt es in vier Wirkstärkeklassen (schwach, mittelstark, stark, sehr stark) und verschiedenen Arzneiformen (Cremes, Salben, Lotios, Schäume). Die stärkste Klasse wird für AD-Therapie gewöhnlich nicht benutzt. TGKK sind die antiinflammatorische Erstlinientherapie bei AD. Bei einem Krankheitsschub sollten für 3-5 Tage starke TGKK großzügig verabreicht werden, zur Behandlung der Grundaktivität der AD aber in niedrigstmöglicher Dosis zusammen mit Emollientien. Gesenkt werden soll die Dosis, die bei einem Schub gegeben wird, erst, wenn der AD-bedingte Juckreiz verschwunden ist. Die monatliche Dosis, die für die Kontrolle einer milden AD (=Erreichen von SCORAD-Werten <15–20) ausreicht, liegt beispielsweise bei 15g für Kleinkinder, 30g für Kinder und 60-90g für Erwachsene.(59)

Eine allgemein akzeptierte Richtlinie für die genaue Handhabung der TGKK bei AD existiert leider nicht. TGKK der Wirkstärkeklassen 1 und 2 werden bevorzugt für die AD-Therapie herangezogen. Klasse 3 und selten auch 4 sind nur bei der kurzen Therapie akuter lichenifizierter bzw. exazerbierter Ekzeme indiziert. TGKK sind nicht als Dauermedikation anzuwenden. Dosissteigerungen bei ungenügendem Anschlag der Therapie ist zu empfehlen.

Eine weitere Indikation der TGKK ist eine ein- oder zweimal täglich durchzuführende Rezidivprophylaxe für drei bis vier Monate nach Abheilung betroffener Areale.(61)

5.2.2.3.2 Applikation

TGKK können als Creme, Salbe, Lotion und Schaum verabreicht werden. Je nach Alter, Applikationsort und individueller Hautbeschaffenheit (behaart, eher fettig, eher trocken) sollte eine passende Darreichungsform gewählt werden.(59)

Dass eine zweimal tägliche Anwendung der TGKK der einmaligen therapeutisch überlegen ist geht aus der aktuellen Studienlage nicht hervor. Sicher ist jedoch,

dass eine dreimalige Anwendung pro Tag gegenüber der zweimaligen keine Vorteile bringt.(61)

5.2.2.3.3 Nebenwirkung

Nebenwirkungen, die bei Anwendung von TGKK häufig auftreten sind Atrophie der Haut und Bildung von Teleangiektasien, Auftreten von Hautinfektionen durch die immunsupprimierende Wirkung, Kontaktallergie, Striae distensae und periorale Rosazea-artige Dermatitis.

Allgemein gilt, dass im Gesicht, im Genitalbereich und den Beugen eine vermehrte Aufnahme der TGKK erfolgt, weshalb hier besonders auf das Auftreten von Nebenwirkungen geachtet werden sollte. Weiters sollte man bei der Behandlung von Säuglingen und Kleinkindern verstärkt auf mögliche Nebenwirkungen achten, da sie besonders gefährdet sind. Lokale Hautverdünnung können nach sechs Wochen Dauertherapie auftreten, sind aber innerhalb von vier Wochen reversibel.(61)

TGKK sollen nicht länger als einen Monat lang täglich im Gesicht angewandt werden, da sie die im Gesicht von vornherein dünne Hautbarriere nochmals anfälliger machen und zu einer perioralen Rosazea-artigen Dermatitis und Bildung von Telangiektasien führen können. Werden TGKK an der Innenseite der Oberschenkel, auf den Oberarmen oder der weiblichen Brust für längere Zeit angewandt, kann es vor allem bei Jugendlichen zur Entstehung von Dehnungsstreifen kommen. Eine passagere Suppression der Nebennierenrindenproduktion von Cortisol wird sehr selten, und wenn dann nur bei TGKK der Wirkstärkeklassen 3 und 4 beobachtet. Abzuschwächen ist dieser Effekt durch die Gabe von TGKK mit kurzer Halbwertszeit.(59)

Eine Kontrolle der Nebennierenrindenfunktion empfiehlt sich bei einem Erwachsenen erst ab einer Dosis von >50g Clobetasolpropionat pro Woche.(61)

Die Folgen beziehungsweise persistierender Symptome der unzureichenden Therapie der AD sind jedoch gravierender als die Nebenwirkungen einer angemessenen TGKK-Therapie. (59)

Das Absetzen der TGKK sollte ausschleichend erfolgen, da es bei abruptem Absetzen zu einem Wiederaufflammen der Läsion kommen kann.(66)

5.2.2.3.4 Kombinationstherapien

Eine wirksamkeitssteigernde Kombination der TGKK ergibt sich mit okklusiv wirkenden feuchten Umschlägen. Dabei wird die TGKK-Creme auf das zu behandelnde Areal aufgetragen, darüber eine feuchte Baumwollbandage gewickelt und darüber nochmals eine trockene Baumwollbandage. Alternativ zum Auftragen der Creme kann der Wirkstoff auch in dem Wasser aufgelöst werden, mit dem der innere Umschlag angefeuchtet wird. Sehr wichtig beim Verordnen der verhältnismäßig aufwändigen Therapie mit feuchten Umschlägen ist es, den/die Patient:in gut einzuschulen.(66) Die erhöhte Wirkung der topischen Therapie in Kombination mit feuchten Umschlägen erklärt sich durch die verbesserte Permeabilität der Haut. Eine weitere existierende Kombination ist die mit einem topischen Antibiotikum. Der therapeutische Nutzen dieser Kombination bei klinisch nicht deutlich superinfizierten Läsionen konnte aber nicht bewiesen werden. Keratolytika und Keratinoplastika, zu denen der Harnstoff gehört, können zusätzlich bei stark verkrusteten Läsionen eingesetzt werden und verstärken die Wirkung der TGKK nochmals durch die erhöhte Durchlässigkeit der Haut.(61)

5.2.2.3.5 Kontraindikationen

Kontraindiziert sind TGKK bei der Behandlung bakterieller Entzündungen, Impetiginisierungen, Furunkeln und Karbunkeln, Cellulite, Erysipeln, Lymphangitis und Erythrasma. Relative Kontraindikationen sind Candida- und Dermatophyteninfektionen.(69)

5.2.2.3.6 Glukokortikoidphobie

Glukokortikoidphobie bezeichnet die übermäßigen (teilweise irrationalen) Befürchtungen und Ängste, die Patient:innen oder deren Eltern wegen einer Behandlung mit topischen Glukokortikoiden haben. Es ist das wichtigste Phänomen, das die Adhärenz senkt.

Um dem entgegenzuwirken, gilt es, die Patient:innen dahingehend aufzuklären, dass Glukokortikoide bei korrektem topischen Gebrauch nur in sehr seltenen Fällen schwere Nebenwirkungen wie ein Cushing Syndrom oder permanente Hautatrophie verursachen. Die Befürchtung von Eltern, das Wachstum ihres Kindes könnte verzögert werden, ist größtenteils unbegründet, da solche Nebenwirkungen nur eintreten, wenn sehr große Mengen TGKK angewandt werden. Sollte es im Ausnahmefall doch dazu kommen, kann versichert werden, dass der Rückstand nach Absetzen der TGKK wieder aufgeholt wird. (70)

Hilfreich ist, den Patient:innen den Therapieplan nicht nur mitzugeben, sondern ihn auch zu besprechen und dabei aufkommende Fragen gleich zu beantworten. Zum Abschluss des Gesprächs soll mittels Nachfragen noch ein letztes Mal kontrolliert werden, ob der Patient/die Patientin die geplante Therapie wirklich verstanden hat und instande ist, sie umzusetzen.(70) In einer Studie zeigte sich eine Reduktion der Glukokortikoidphobie um 43,2% (mittels Fragebogen ermittelt) nach einem 10-15 minütigen Aufklärungsgespräch mit einem Dermatologen.(71)

Risikofaktoren, dass Eltern eine Glukokortikoidphobie zu entwickeln sind ein hoher Bildungsstand, ein Patient:innenalter zwischen 5 und 11, ein hoher SCORAD, Schwierigkeiten beim Gebrauch von Emollientien und TGKK sowie ein hoher DLQI (Dermatologischer Lebensqualitätsindex, höhere Werte bedeuten eingeschränkte Lebensqualität).(72)

5.2.2.4 Topische Calcineurininhibitoren

5.2.2.4.1 Indikationen

TCI sollen alternativ zu TGKK zum Einsatz kommen, wenn die Anwendung von TGKK nicht möglich ist oder zu lange andauern würde. Da sie keine Hautatrophie verursachen, sind sie statt TGKK in Atrophie-gefährdeten Bereichen wie dem Gesicht, Intertrigines, Genitalbereich und Capillitium von Säuglingen zu verwenden. Da eine Zulassung aber erst für Patient:innen älter als drei Jahre vorliegt, ist der Einsatz bei Säuglingen und Kleinkindern nur bei schweren Fällen nach umfangreicher Aufklärung der Eltern in Betracht zu ziehen. Die Stärke von Pimecrolimus (im Kontext der AD) entspricht in etwa der von schwachen TGKK. Tacrolimus ist hingegen vergleichbar mit mittelstarken bis starken TGKK. TCI verlieren auch nach langer Zeit ihre Wirkung nicht. Zur Rezidivprophylaxe kann eine drei bis viermonatige zweimal wöchentliche Nachbehandlung mit TCI durchgeführt werden.(61)

5.2.2.4.2 Nebenwirkungen

Die am weitesten verbreitete Nebenwirkung von topischem Tacrolimus ist ein lokales Brennen. Es tritt bei Erwachsenen in 23% der Fälle auf, bei jüngeren Patient:innen in 14%. Bei Pimecrolimus hingegen berichten Patient:innen eher von einem Wärmegefühl als von einem Brennen. Dem Hautbrennen kann aber mit der Anwendung von 500mg ASS-Salbe eine Stunde vor TCI-Applikation entgegengewirkt werden. Nur Tacrolimus kann bei topischer Anwendung im Blut nachgewiesen werden. Die erreichten Konzentrationen sind aber deutlich unter denen, die erfahrungsgemäß zu Symptomen führen würden. Darüber hinaus steigt das Risiko für virale Infektionen der Haut (allen voran Herpes) leicht an, das Risiko für bakterielle Infektionen dagegen ist nicht erhöht. Sollte im behandelten Hautareal eine virale Infektion erfolgen ist die TCI-Therapie zu unterbrechen.(61) Während der Behandlung ist auf ausreichenden Sonnenschutz zu achten, eine UV-Therapie sollte vermieden werden.(73)

5.2.3 Antipruriginöse Externa

Die deutschen Leitlinien für AD führen nur zwei Präparate an, die als antipruriginöse Externa empfohlen werden können. Zubereitungen, meist Salben oder Badezusätze, mit Schieferöl (Bituminosulfate) sind sehr gut verträglich und wurden in Studien erfolgreich auf ihre Wirkung hin untersucht. In speziellen Fällen (beispielsweise chronisch lichenifizierte Ekzeme bei Erwachsenen) ist es auch möglich, Steinkohleteer beinhaltende Präparate zu applizieren.(61) Daneben gibt es in den europäischen Leitlinien noch eine Reihe weiterer Pharmaka, die neben ihrer Hauptwirkung zusätzlich noch juckreizstillend wirken. Die Gabe von TGKK wird empfohlen, um Juckreiz in der Anfangsphase der Exazerbation zu behandeln. Auch TCI lindern Juckreiz und sollen speziell bei längerfristigem Einsatz, wenn es um Juckreizstillung bis zum Abheilen der AD geht, verwendet werden. Explizit keine Empfehlung gibt es für Antihistaminika.(67)

5.2.4 Antimikrobielle und antiseptische Substanzen

Grundsätzlich ist eine lokale antibiotische Therapie nur dann anzuwenden, wenn die Krankheit nicht auf TGKK und TCI angesprochen hat oder wenn eine evidente Superinfektion vorliegt. Cephalosporine der ersten Generation wie beispielsweise Cephalexin bieten sich unter Berücksichtigung der aktuellen Resistenzlage an.(61)

Bei Ausbleiben des Therapieerfolgs bei Therapie mit TGKK und TCI kann ein Behandlungsversuch mit topischen Antiseptika gemacht werden. Unter diesen hervorzuheben ist Natriumhypochlorid in einer Konzentration von 0,005%, da es die Zusatzeffekte hat, die Proliferation und die Dicke der Epidermis zu erhöhen.(68)

Eine Langzeitanwendung topischer Antibiotika muss unbedingt vermieden werden, da es ansonsten zu Resistenzbildungen und bei manchen topischen Antibiotika auch zu Resistenzentwicklung kommen kann. Die kurze Gabe systemischer Antibiotika bei AD ist nur dann gerechtfertigt, wenn die Haut deutlich klinisch sichtbar infiziert ist. Eine antimykotische Therapie ist zu erwägen, wenn AD-Patient:innen an einer Kopf-, Hals oder schulterbetonten AD erkrankt sind.(61)

5.2.5 Antivirale Therapie

Antivirale Behandlung kann bei AD notwendig werden, da AD-Patient:innen anfälliger für virale Infektionen sind. Einen Notfall stellt die disseminierte Herpes Simplex-Infektion dar, das Eczema herpeticatum. Seine Behandlung muss sofort nach Stellen der Diagnose begonnen werden. Die Therapie besteht aus der systemischen Gabe von Virostatika (Aciclovir oder Valaciclovir). TCI müssen sofort abgesetzt werden, TGKK nicht. Die Infektion mit Varicella Zoster an sich ist auch bei AD nicht ausgeprägter als im Normalfall. Da sie aber das Risiko für Superinfektionen durch Bakterien erhöht, sollte auf jeden Fall die Möglichkeit der Varizellenimpfung genutzt werden. Auch eine Infektion mit dem normalerweise selbstlimitierenden Molluscum Contagiosum Virus ist bei AD aktiv zu behandeln. Topisch anwendbar sind Cantharidin, Kaliumhydroxid, Tretinoincreme oder Cidofovir. Alternativ zur medikamentösen Therapie sind auch Kryotherapie und Kürettage möglich. Coxsackieviren lösen das Eczema coxsackium aus, das symptomatisch mit TGKK und feuchten Umschlägen behandelt wird.(68)

5.2.6 Antihistaminika

H1-Antihistaminika zeigten sich in klinischen Studien nicht sehr wirksam bei der Behandlung von Juckreiz bei AD. Bei schweren akuten Schüben ist die Anwendung in Kombination mit anderen Präparaten jedoch vertretbar. Die Sedierung der H1-Antihistaminika, eigentlich eine unerwünschte Nebenwirkung kann bei juckreizbedingten Schlafstörungen genutzt werden.(61)

5.2.7 Mastzellstabilisatoren

Mastzellstabilisatoren wie Cromoglycinsäure lindern den Juckreiz bei AD nicht.(61)

5.2.8 Spezifische Immuntherapie

Bei Patient:innen, die eine Desensibilisierungstherapie (gegen allergische Rhinitis, allergisches Asthma) durchführen lassen und gleichzeitig an einer AD leiden kann sich die AD durch die Therapie mitverbessern. Allein aufgrund einer AD kann eine Desensibilisierungstherapie nur dann gerechtfertigt sein, wenn es den begründeten

Verdacht auf ein aerogen getriggertes Ekzem gibt und die Sensibilisierung nachgewiesen wurde.(61)

5.2.9 Systemtherapie

5.2.9.1 Systemische Immunsuppression

Systemische Immunsuppressionstherapie kommt zum Einsatz, wenn die topische Behandlung kombiniert mit Phototherapie keine ausreichende Wirkung zeigt. Außerdem kommt eine systemische Immunsuppression in Frage, wenn der/die PatientIn großflächige Ekzeme hat, die nur mit starken TGKK kontrollierbar sind. In diesem Fall erreicht man mit systemischer Therapie eine Reduktion der TGKK-Menge. Vor Einleitung einer systemischen Immunsuppressionstherapie muss jedoch abgeklärt werden, ob die Diagnose korrekt gestellt ist (Differentialdiagnose: T-Zell Lymphom) und das Fehlen des Therapieerfolgs nicht an fehlender Adhärenz seitens der/des Patient:in liegt.(59)

Die verschiedenen Immunsuppressiva, die zur Verfügung stehen, können in zwei Kategorien eingeteilt werden. Einerseits schnell wirksame, wie Glukokortikoide und Cyclosporin A, die zur Behandlung von Schüben eingesetzt werden. Andererseits langsam wirkende, wie Methotrexat, Azathioprin und Mycophenolat Mofetil.(59)

5.2.9.2 Orale Glukokortikoide

Die Gabe oraler Glukokortikoide ist indiziert, wenn ein akuter AD-Schub unterbrochen werden soll. Bei Kindern und Jugendlichen sollten orale Glukokortikoide jedoch nur in Ausnahmefällen gegeben werden. Wegen der Nebenwirkungen einer systemischen Glukokortikoidgabe sollen diese nur für wenige Wochen verabreicht werden und für die Langzeitbehandlung von einem anderen Präparat abgelöst werden. Die empfohlene Dosis beträgt $\leq 0,5\text{mg/kg}$ Körpergewicht Prednisolonäquivalent. (74)

5.2.9.3 Dupilumab

Der monoklonale Antikörper Dupilumab blockiert den Typ 1 Rezeptor des IL-4 und den Typ 2 Rezeptor von IL-4 und -13. Diese beiden Rezeptoren tragen stark zur

Entzündung bei AD bei. Dupilumab ist bei der Behandlung von chronischer, moderater bis schwerer AD ab 12 Jahren indiziert. Unter 12 Jahren ist eine off-label Therapie möglich. Topische antientzündliche Behandlung ist begleitend bei manifesten ekzematösen Läsionen einzusetzen.(74)

5.2.9.4 Orales Ciclosporin A

Ciclosporin A ist für eine kurzzeitige und auch mittelfristige Therapie schwerer chronischer AD geeignet, bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren jedoch nur als off-label Therapie bei schweren therapieresistenten Verläufen. Zunächst wird mit einer in zwei Einzeldosen halbierten Gesamtdosis von 2,5-5 mg/kg Körpergewicht/Tag behandelt. Nachdem eine umfangreiche Verbesserung des Zustandsbildes der AD erreicht wurde, soll die Dosis Schritt für Schritt alle zwei Wochen um 0,5-1 mg/kg Körpergewicht/Tag vermindert werden, bis eine individuelle Erhaltungsdosis erreicht wird. Tritt eine signifikante Verbesserung der AD ein kann nach 4-6 Monaten ein Auslassversuch gemacht werden, bei weiterbestehender schwerer AD kann die Behandlung auch länger als 6 Monate dauern. Die wichtigste Nebenwirkung von Ciclosporin A ist dessen Nephrotoxizität. Stark gefährdet für diese Nebenwirkung sind Patient:innen, die mehr als 5mg/kg Körpergewicht einnehmen, erhöhte Serumkreatininwerte aufweisen und älter sind. Auch eine längere Behandlungsdauer ist diesbezüglich problematisch. Um mögliche Schäden zu minimieren, müssen deshalb vor Behandlungsbeginn Blutdruck und Nierenfunktion untersucht werden und während der Therapie weiter engmaschig kontrolliert werden. Von einer Kombination mit einer Phototherapie wird abgeraten, da Ciclosporin A das Risiko für Hautkrebs erhöht. Aus diesem Grund sollen sich Patient:innen während der Therapie immer bestmöglich vor UV-Strahlung schützen.(74)

5.2.9.5 Orales Mycophenolat Mofetil

Mycophenolat Mofetil wird in seltenen, schweren Fällen von AD off-label als Erhaltungstherapie verordnet. Die starke Teratogenität von MMF bedingt aber dessen Kontraindikation bei Patient:innen mit Kinderwunsch. Vor Beginn einer

Therapie müssen Frauen im gebärfähigen Alter deshalb einen negativen Schwangerschaftsbescheid vorweisen können. Auch während der Therapie und weitere sechs Wochen danach ist eine hochwirksame Verhütungsmethode unabdingbar. Männer sollen während der Behandlung und 90 Tage danach Kondome benutzen. Zur noch größeren Sicherheit ist ihren Frauen für diesen Zeitraum ebenfalls zu einer hochwirksamen Verhütungsmethode zu raten.(74)

5.2.9.6 Orales Methotrexat

Methotrexat kann als Off-Label Medikament bei AD verwendet werden, sein eigentliches Therapiegebiet ist aber die Psoriasis. Zu beachten sind die Nebenwirkungen (Nieren- und Leberschäden) und Kontraindikationen (Kinderwunsch sowohl bei Männern als auch bei Frauen).(75)

5.2.10 Ausblick auf zukünftige medikamentöse Therapien

Da die bisher zur AD-Therapie verwendeten systemischen Immunsuppressiva schwere Nebenwirkungen haben, wird weiterhin an neuen Medikamenten geforscht. Durch das immer besser werdende Verständnis für die Pathophysiologie der AD werden immer neue zelluläre Signalwege entdeckt, die potenziell unterbunden werden können. Substanzen, die sich momentan in Phase 2 oder 3-Studien befinden, sind: die IL-13-Inhibitoren Tralokinumab und Lebrikitumab.(76) Ein anderer IL-13 Inhibitor, Dupilumab, wurde sogar bereits zugelassen.(74) Weiters der IL-31-Inhibitor Nemolizumab, ein Antikörper gegen das auf antigenpräsentierenden Zellen co-stimulierende Molekül OX-40, das für T-Zell Expansion verantwortlich ist. Eine andere große Substanzklasse ist die der Januskinase-Inhibitoren. Die intrazellulären Januskinase (JAK)-Proteine aktivieren STAT-Proteine und verursachen so eine erhöhte Genexpression von inflammatorischen Mediatoren. Sich in Studien befindende JAK-Inhibitoren sind Baricitinib (JAK 1 und 2), Abrocitinib und Upadacitinib (beide JAK 1).(76)

5.3 Nichtmedikamentöse Therapieverfahren

5.3.1 Phototherapie

Bei der Phototherapie kommen mehrere Strahlenspektren zum Einsatz:

- UVB (Breitbandspektrum, 280-320nm)
- UVB (Schmalbandspektrum, 311-313nm)
- UVA (320-400nm)
- UVA-1 (340-400nm)
- PUVA und Balneo PUVA

Dabei ist es möglich, die Phototherapie mit topischen Glukokortikoiden zu kombinieren. Nebenwirkungen einer Phototherapie ist akut die erhöhte Anfälligkeit für Herpes-Simplex-Rezidive, die bei AD-Patient:innen zu einem Eczema herpeticatum führen können. Langfristig besteht die Gefahr der verfrühten Hautalterung und (vor allem bei PUVA) der Krebsentstehung (vor allem von Plattenepithelkarzinomen). Zur Anwendung kommen kann Phototherapie bei akuter AD bei Patient:innen älter als 18 Jahre (in einzelnen Fällen auch schon ab 12).(61) Ein erwünschter Nebeneffekt ist die juckreizstillende Wirkung der Phototherapie (vor allem von Engspektrum-UVB und UVA1-Licht).(67) Die Phototherapie sollte allerdings nicht als erste Maßnahme bei einem akuten Schub eingesetzt werden. Dieses Vorgehen kann, vor allem bei nässender AD, die Situation sogar verschlechtern. Der richtige Zeitpunkt, um eine Phototherapie zu beginnen ist deswegen ein paar Tage nach dem Beginnen der Therapie mit anderen Mitteln.(59)

5.3.2 Klimatherapie

Klimatherapie ist Teil der dritten Therapiestufe von AD und kommt ergänzend zu den dort angeführten Interventionen zur Anwendung. Der/Die Patient:in verbringt dabei 1–3 Monate im Hochgebirge oder am Meer. Studien liefern gute Ergebnisse mit Reduktion des SCORAD und des Verbrauchs von TGKK für die Klimatherapie im alpinen Klima, sämtliche Studien sind aber evidenztechnisch von niedriger Qualität.(77) Zurückzuführen sind die positiven Effekte der Klimatherapie im

Hochgebirge auf die ganzjährig hohe UV-Strahlung, Abwesenheit von Hausstaubmilbenallergenen, Pollenallergenen sowie Schimmelpilzsporen und nicht zuletzt wegen der Ruhe und psychischen Entspannung, die die Patient:innen fern des Alltags und der Arbeit erfahren. Kliniken für Klimatherapie gibt es beispielsweise in Davos in der Schweiz auf 1605m (78) oder in Oberjoch in Südbayern auf 1200m.(77)

5.3.3 Schulung des/der Patient/in

Die Schulung der Patient:innen hat nicht nur deren Information zum Ziel, sondern vor allem die Steigerung der Adhärenz und das Beibringen gewisser Fertigkeiten, mit denen die Zahl der Arztbesuche verringert und das Arzt-Patient-Verhältnis verbessert werden. Die Adhärenz der Patient:innen ist der wichtigste Faktor, der zum Erfolg einer Therapie nötig ist. Ohne sie steht und fällt die Therapie. Der Grund für ein Therapieversagen bei 50% der Patient:innen, die an ein spezialisiertes Zentrum weitergeleitet wurden, war schlicht und ergreifend das Nichtanwenden der verordneten Therapie durch den/die PatientIn. Die Gründe für fehlende Adhärenz sind vielfältig: Stress kann eine Verschlechterung der Symptomatik hervorrufen und der Zyklus aus Jucken und Kratzen ist sehr anfällig für Verschlechterungen durch psychologisch belastende Ereignisse und kann zu einem selbsterhaltenden Problem werden. Depressionen und Angststörungen sind Komorbiditäten der AD und bedingen auch eine niedrige Adhärenz.(68)

Um die Adhärenz von AD-Patient:innen zu gewährleisten muss grundsätzlich eine umfangreiche Aufklärung erfolgen und im Fall der verschlechternden Zustände diese beseitigt werden. Bei übermäßigem Stress und psychologisch exazerbiertem Juck-Kratz-Zyklus helfen psychotherapeutische Therapien wie Verhaltenstherapie, Autogenes Training und Erlernen von Entspannungsmethoden. Die Depression ist wie herkömmliche Depressionen zu behandeln.(68)

Patient:innen ist darüber hinaus die Möglichkeit des Besuchs einer Selbsthilfegruppe zu zeigen, da sie erwiesenermaßen davon profitieren können.(61)

5.3.4 Diäten

Die Idee der Eliminationsdiäten beruht auf dem Grundgedanken, dass 1/3 der Kinder mit AD eine Nahrungsmittelallergie hat. Dabei gibt es drei Reaktionsmuster. Wie auch bei normalen Allergien des Soforttyps kann es nach bis zu zwei Stunden nach Nahrungsmittelaufnahme zu Urtikaria, Angioödem, Juckreiz und anderen anaphylaktischen Reaktionen kommen. Die zweite Variante ist gekennzeichnet durch nach 6–48 Stunden auftretende isolierte Schübe von Ekzemen an den Prädilektionsstellen von AD. Als dritte Möglichkeit können die beiden ersten kombiniert nacheinander auftreten. Dieser dritte Reaktionstyp macht 40% der Nahrungsmittelallergien bei AD aus. Wenn das auslösende Allergen bekannt ist, ist es sinnvoll und richtig, dieses nicht mehr zuzuführen. Eine Eliminationsdiät ohne vorheriges Erfassen eines auslösenden Allergens ist allerdings nicht sinnvoll und sollte nicht gemacht werden.(68) Sie kann den Patienten sogar schaden und birgt bei Kindern das Risiko schwerwiegender Mangelernährung.(41)

5.3.5 Psychologische Behandlung

AD geht mit psychiatrischen Komorbiditäten einher. Eine Studie fand heraus, dass die Odds-Ratio für AD-Patient:innen, an einer psychiatrischen Komplikation zu leiden, erhöht ist. Die Odds-Ratios betragen für Depression 3,27, für Angststörungen 2,01 und für Suizidgedanken 1,32.(79) Diese Faktoren beeinflussen den klinischen Verlauf der AD negativ.(68)

6 Fazit

Wie im Vorfeld erwartet wurde im Zuge der Arbeit an dieser Diplomarbeit kein neues Wissen geschaffen, da das Ziel das Zusammenfassen des aktuellen Standes der Medizin war. Dies ist teilweise gelungen. Am besten erfüllt dieses Kriterium wahrscheinlich das Kapitel über die Pathophysiologie der AD. Vermutlich liegt dies daran, dass der Anspruch, den aktuellen Stand wiederzugeben, bei einer recht exakten wissenschaftlichen Disziplin wie der Pathophysiologie (im Vergleich mit den Kapiteln zu Therapie oder Diagnostik) leichter fällt, da sie klassisch naturwissenschaftliche Disziplinen wie Chemie und Molekularbiologie in sich

vereint. Die pathophysiologischen Vorgänge, die sich bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von AD abspielen sind aber bei weitem noch nicht vollständig aufgeklärt, weshalb die vorliegende Arbeit nur eine Momentaufnahme der wissenschaftlichen Erkenntnis zum jetzigen Zeitpunkt darstellt, die in wenigen Jahren möglicherweise wieder um einige Aspekte ergänzt werden wird.

Schwieriger gestaltete es sich bei der Literaturrecherche, den aktuellen Stand in Therapie oder Diagnostik zu ermitteln. Bei der Therapie waren die Leitlinien verschiedener Gesellschaften überwiegend deckungsgleich, ich entschied mich also, die deutsche Leitlinie der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.) zu verwenden, sie mithilfe der europäischen Leitlinie zu ergänzen und mit diversen Artikeln aus Fachzeitschriften abzurunden. Im Gegensatz zur strikt wissenschaftlichen Pathophysiologie schien mir bei der Therapie, dass hier auch immer persönliche Präferenzen der Autoren ein wenig in die Therapieempfehlungen miteinfließen. Nicht umsonst gibt es eine Vielzahl an Publikationen, die sich mit ähnlichen Aspekten der Therapie der AD beschäftigen und jeweils eine marginal andere Vorgehensweise vorschlagen.

Die im Therapiekapitel angeschnittene Behandlung mit Antikörpern gegen Interleukine und Inhibitoren der Januskinase wird in naher Zukunft wahrscheinlich große Fortschritte erzielen, sodass dieser Teil der Arbeit wohl das früheste Ablaufdatum in Sachen Aktualität besitzt. Die ausführlicher beschriebene Basistherapie der AD mit Emollientien und Glukokortikoiden sollte jedoch nicht so schnell ihre Daseinsberechtigung verlieren.

Der unexakteste von diesen drei großen Themenbereichen ist jedoch die Diagnose. Dies liegt sicher auch daran, dass es sehr schwer ist, bis auf die großen Leitsymptome (Xerosis, Juckreiz, Ekzem) und die Lokalisation der Hautveränderungen gemeinsame Kriterien für alle AD-Ausprägungen festzulegen. Es bleibt hier letztlich immer dem Ermessen des diagnostizierenden Arztes überlassen, ob er die Diagnose AD stellt oder nicht. Algorithmen zur Diagnostik, wie man sie etwa vom akuten Koronarsyndrom kennt, existieren für die AD schlichtweg

nicht. Für das Diagnostikkapitel habe ich deshalb alle Informationen, die ich finden konnte und die mir nützlich erschienen, zusammengetragen. Um einen typischen Fall von AD zu diagnostizieren sind sie mehr als ausreichend, für kompliziertere Fälle, die nicht offensichtlich auf AD hinweisen, kann man aber gar keine perfekte Diagnostikanleitung erstellen. In diesem Fall ist das geschulte Auge eines Dermatologen wahrscheinlich mehr wert als jeder Leitfaden.

Als wesentlichen Succus dieser Arbeit gelten die beiden entstandenen Kurzleitfäden mit den wichtigsten Eckpunkten zu Diagnostik und Therapie der AD. (Abb. 23 und 24). Diese Merkblätter können im Alltag eine nützliche Kurzanleitung für Nicht-Dermatolog:innen zur Diagnose und zur Einleitung erster Therapieschritte der AD sein.

Leitfaden zur Diagnostik der atopischen Dermatitis für Hausärzte

Anamnestisch hinweisend:

- Früher aufgetretene Ekzeme
- Nahrungsmittelallergien
- Asthma bronchiale
- Allergische Rhinokonjunktivitis
- Positive Familienanamnese für Atopie

Leitsymptome:

- Starker Juckreiz
 - Trockene Haut
 - Ekzeme
- Polymorphes Ekzem, je nach Stadium andere Morphologie, Lichenifikation nimmt mit Alter zu, oft Kratzartefakte



Prädiposition für AD:
trockene Haut

Akute AD:
nässende Papulovesikeln
diffuse erythematöse Flecken

Subakute AD:
rote, trockene,
schuppige Haut

Chronische AD:
unscharf begrenzt
schuppige Flecken
lichenifizierte Plaques








Verteilungsmuster

- Säuglinge:**
- Extensorseiten
 - Gesicht & Stamm
 - ohne Gesichtsmittellinie
 - ohne Windelregion
 - akute Läsionen
- Kinder:**
- Flexorenfalten
 - Hals
 - Handgelenk
 - Hautfalten
 - Augenlider
- Erwachsene:**
- Hände
 - Augenlider
 - Nacken
 - Hals
 - Knöchel
 - diffus
 - symmetrisch



Bildquelle: Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. Lancet. 2016;387(10023):1105-22.

Differentialdiagnosen

<p>Seborrhoische Dermatitis Fettige, lachsrote Haut Häufigste DD bei Kleinkindern Juckreiz nicht obligat Nasolabialfalte, Schweißbrinnen, Kopfhaut</p> 	<p>Pilzinfektion Jede erythematöse Effloreszenz verdächtig Oft ringförmig Nachweis mit Pilzbefund</p> 	<p>Kontaktdermatitis Kann wie AD aussehen Anamnese zur Lokalisation und zur Exposition mit allergenen Stoffen Abdruck des Allergens mit scharfer Grenze</p> 
<p>Scabies Starker Juckreiz vermehrt nachts (Bettwärme!) Linear-papulöse Effloreszenzen als Reaktion auf den Milbenkot Bis 7 Tage nach Therapie postscabiöses Ekzem auf Milbenkot möglich Milbennachweis im Auflichtmikroskop</p> 	<p>Psoriasis Kann AD imitieren Oft Juckreiz Nagelbeteiligung Erythemasquamöse Plaques Ausschluss mit Auflichtmikroskop oder Biopsie</p> 	<p>Arzneimittlexantheme Medikamentenstatus erheben Bei Patienten mit Polypharmazie</p>  <p>Kutaner T-Zell-Lymphom Erstmanifestation im Alter Therapieresistenz Ausschluss mit Biopsie</p> 

Quelle der Icons: icons8.de

Abbildung 23: Leitfaden zur Diagnostik der atopischen Dermatitis für Hausärzt:innen
92

<u>Leitfaden zur Therapie der Atopischen Dermatitis für Hausärzte</u>	
Prinzip der Stufentherapie: Einordnung des Patienten je nach Symptomsschwere	
1. Stufe: Trockene Haut/Prädisposition für AD Aufklärung des Patienten über seine Prädisposition. Rückfettende topischen Basistherapeutika phasengerecht anwenden: feucht auf feuchte Haut fett auf trockene Haut Über ausreichende Menge informieren → <i>finger tip unit method</i> Regelmäßiges Waschen. Präventionsmaßnahmen umsetzen. Immer auf subakute Ekzeme bei bekanntem AD-Patienten achten! Bei Verschlechterung zusätzlich ↓ Bei Verbesserung ↑	<u>Kriterien der Schwere</u> Fläche, Erythem, Exkoriation, Ödem, Lichenifikation, Nässen, Trockenheit, Juckreiz, Schlaflosigkeit durch Juckreiz
2. Stufe: Leichte/vorübergehende Ekzeme Topische Glukokortikoide der Wirkstärke 1-2 Therapieziel ist immer Ekzemfreiheit → potente Therapie bis zur kompletten Abheilung indiziert Danach zeitlich begrenzte Intervalltherapie und dauerhafte Basistherapie (Stufe 1) Arzneiform (Creme, Salbe, Lotion, Schaum) an Lokalisation und Hautzustand anpassen Aufklären über ausreichende Menge („eine Tube <i>soll nach einer Woche leer sein</i> “) und korrekte Anwendung Vereinbaren von zeitnahen Kontrollterminen (wöchentliche Rezeptausstellung) Absetzen erfolgt ausschleichend, eine dauerhafte tägliche Glukokortikoidbehandlung ist nicht empfohlen. Topische Glukokortikoide nach Wirkstärke Klasse 1: Ekzemsalbe F Agepha, Kühlprednon Klasse 2: Emovate, Decoderm, Volon A Klasse 3: Diproderm, Betnovate, Nerisona, Elocon, Advantan	<u>Glukokortikoidangst</u> Kann Adhärenz stark senken → Betonon der Notwendigkeit der Entzündungshemmung Erklären des Wirkmechanismus (systemische NW bei topischer Therapie sehr selten) Entzündung der Haut schädlicher als Nebenwirkungen! <u>Prävention</u> Bei bekannter Neigung sind zu vermeiden: • Kratzen • Tiere mit Fell • Anliegende Kleidung • Hausstaubmilbenkontakt → viel Lüften, regelmäßig Staub wischen, keine Teppiche, Milbenüberzüge für das Bett Jugendliche vor ihrer Berufswahl über ihre Disposition informieren (Exazerbation bei Arbeiten in feuchter, schmutziger Umgebung!) <u>Bei Superinfektion</u> In jedem Stadium bei einer Superinfektion: zusätzlich antibiotische, antifungale oder antivirale Substanzen <u>Bei Nichtanschlagen der Therapie</u> Adhärenz des Patienten ausreichend? Anwendungsfehler durch Patient? Diagnose korrekt gestellt? → Facharzt zur Diagnosesicherung/Therapieeskalation <u>Adjuvante Therapie</u> Bei großen Krusten: Keratolytika (Salizylsäure/Harnstoff) Gegen Juckreiz in der Akutphase: Antihistaminika per os
3. Stufe: Moderate oder rezidivierende Ekzeme Nicht mehr reaktive sondern proaktive (präventive) Therapie, um Ekzemfreiheit zu erhalten. Topische Glukokortikoide der Wirkstärke 2-3 und topische Calcineurininhibitoren. Phototherapie mit UVB 311nm (nur für Erwachsene auch UVA1) empfohlen. Psychosomatische Betreuung ist ab dieser Stufe in Betracht zu ziehen. Bei Verschlechterung zusätzlich ↓ Bei Verbesserung ↑	<u>Bei Superinfektion</u> In jedem Stadium bei einer Superinfektion: zusätzlich antibiotische, antifungale oder antivirale Substanzen <u>Bei Nichtanschlagen der Therapie</u> Adhärenz des Patienten ausreichend? Anwendungsfehler durch Patient? Diagnose korrekt gestellt? → Facharzt zur Diagnosesicherung/Therapieeskalation <u>Adjuvante Therapie</u> Bei großen Krusten: Keratolytika (Salizylsäure/Harnstoff) Gegen Juckreiz in der Akutphase: Antihistaminika per os
4. Stufe: Persistierende, ausgeprägte Ekzeme Stationäre Behandlung an einer Fachabteilung mit systemischer Immunsuppression und Immuntherapie.	

Quelle: der Icons8.de

Abbildung 24: Leitfaden zur Therapie der atopischen Dermatitis für Hausärzt:innen

7 Literaturverzeichnis

1. van Smeden J, Bouwstra JA. Stratum Corneum Lipids: Their Role for the Skin Barrier Function in Healthy Subjects and Atopic Dermatitis Patients. *Curr Probl Dermatol.* 2016;49:8-26.
2. Lüllmann-Rauch R, Asan E. Taschenlehrbuch Histologie. 5., vollständig überarbeitete Auflage ed. Stuttgart ; New York: Georg Thieme Verlag; 2015.
3. Kim Y, Lim KM. Skin barrier dysfunction and filaggrin. *Arch Pharm Res.* 2021;44(1):36-48.
4. Kezic S, Jakasa I. Filaggrin and Skin Barrier Function. *Curr Probl Dermatol.* 2016;49:1-7.
5. Tsakok T, Woolf R, Smith CH, Weidinger S, Flohr C. Atopic dermatitis: the skin barrier and beyond. *Br J Dermatol.* 2019;180(3):464-74.
6. Horrobin DF. Fatty acid metabolism in health and disease: the role of delta-6-desaturase. *Am J Clin Nutr.* 1993;57(5 Suppl):732S-6S; discussion 6S-7S.
7. Simon D, Eng PA, Borelli S, Kägi R, Zimmermann C, Zahner C, et al. Gamma-linolenic acid levels correlate with clinical efficacy of evening primrose oil in patients with atopic dermatitis. *Adv Ther.* 2014;31(2):180-8.
8. Verdier-Sévrain S, Bonté F. Skin hydration: a review on its molecular mechanisms. *J Cosmet Dermatol.* 2007;6(2):75-82.
9. Anderson JM, Van Itallie CM. Physiology and function of the tight junction. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2009;1(2):a002584.
10. Takai T, Ikeda S. Barrier dysfunction caused by environmental proteases in the pathogenesis of allergic diseases. *Allergol Int.* 2011;60(1):25-35.
11. Berroth A, Kühnl J, Kurschat N, Schwarz A, Stäb F, Schwarz T, et al. Role of fibroblasts in the pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(6):1547-54.

12. Sroka-Tomaszewska J, Trzeciak M. Molecular Mechanisms of Atopic Dermatitis Pathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(8).
13. Nedoszytko B, Reszka E, Gutowska-Owsiak D, Trzeciak M, Lange M, Jarczak J, et al. Genetic and Epigenetic Aspects of Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(18).
14. Bin L, Leung DY. Genetic and epigenetic studies of atopic dermatitis. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2016;12:52.
15. Mu Z, Zhang J. The Role of Genetics, the Environment, and Epigenetics in Atopic Dermatitis. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1253:107-40.
16. Sonkoly E, Janson P, Majuri ML, Savinko T, Fyhrquist N, Eidsmo L, et al. MiR-155 is overexpressed in patients with atopic dermatitis and modulates T-cell proliferative responses by targeting cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(3):581-9.e1-20.
17. van Smeden J, Janssens M, Kaye EC, Caspers PJ, Lavrijsen AP, Vreeken RJ, et al. The importance of free fatty acid chain length for the skin barrier function in atopic eczema patients. *Exp Dermatol.* 2014;23(1):45-52.
18. Murota H, Yamaga K, Ono E, Katayama I. Sweat in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Allergol Int.* 2018;67(4):455-9.
19. Ono E, Murota H, Mori Y, Yoshioka Y, Nomura Y, Munetsugu T, et al. Sweat glucose and GLUT2 expression in atopic dermatitis: Implication for clinical manifestation and treatment. *PLoS One.* 2018;13(4):e0195960.
20. Imayama S, Shimosono Y, Hoashi M, Yasumoto S, Ohta S, Yoneyama K, et al. Reduced secretion of IgA to skin surface of patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1994;94(2 Pt 1):195-200.
21. Oh J, Byrd AL, Park M, Kong HH, Segre JA. Temporal Stability of the Human Skin Microbiome. *Cell.* 2016;165(4):854-66.

22. Paller AS, Kong HH, Seed P, Naik S, Scharschmidt TC, Gallo RL, et al. The microbiome in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(1):26-35.
23. Geoghegan JA, Irvine AD, Foster TJ. Staphylococcus aureus and Atopic Dermatitis: A Complex and Evolving Relationship. *Trends Microbiol*. 2018;26(6):484-97.
24. Totté JE, van der Feltz WT, Hennekam M, van Belkum A, van Zuuren EJ, Pasmans SG. Prevalence and odds of Staphylococcus aureus carriage in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2016;175(4):687-95.
25. Schlievert PM, Case LC, Strandberg KL, Abrams BB, Leung DY. Superantigen profile of Staphylococcus aureus isolates from patients with steroid-resistant atopic dermatitis. *Clin Infect Dis*. 2008;46(10):1562-7.
26. Kantor R, Silverberg JI. Environmental risk factors and their role in the management of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(1):15-26.
27. Vivier E, Artis D, Colonna M, Diefenbach A, Di Santo JP, Eberl G, et al. Innate Lymphoid Cells: 10 Years On. *Cell*. 2018;174(5):1054-66.
28. Kashiwakura J, Otani IM, Kawakami T. Monomeric IgE and mast cell development, survival and function. *Adv Exp Med Biol*. 2011;716:29-46.
29. Kelly BT, Grayson MH. Immunoglobulin E, what is it good for? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;116(3):183-7.
30. Badloe FMS, De Vriese S, Coolens K, Schmidt-Weber CB, Ring J, Gutermuth J, et al. IgE autoantibodies and autoreactive T cells and their role in children and adults with atopic dermatitis. *Clin Transl Allergy*. 2020;10:34.
31. Reich K, Deinzer J, Fiege AK, von Gruben V, Sack AL, Thraen A, et al. Panimmunoglobulin and IgE-selective extracorporeal immunoabsorption in patients with severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(6):1882-4.e6.

32. Yosipovitch G, Berger T, Fassett MS. Neuroimmune interactions in chronic itch of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(2):239-50.
33. Luo J, Feng J, Liu S, Walters ET, Hu H. Molecular and cellular mechanisms that initiate pain and itch. *Cell Mol Life Sci*. 2015;72(17):3201-23.
34. Silverberg JI, Hanifin J, Simpson EL. Climatic factors are associated with childhood eczema prevalence in the United States. *J Invest Dermatol*. 2013;133(7):1752-9.
35. Stefanovic N, Flohr C, Irvine AD. The exposome in atopic dermatitis. *Allergy*. 2020;75(1):63-74.
36. Kantor R, Kim A, Thyssen JP, Silverberg JI. Association of atopic dermatitis with smoking: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(6):1119-25.e1.
37. Perkin MR, Craven J, Logan K, Strachan D, Marrs T, Radulovic S, et al. Association between domestic water hardness, chlorine, and atopic dermatitis risk in early life: A population-based cross-sectional study. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(2):509-16.
38. Törmä H, Lindberg M, Berne B. Skin barrier disruption by sodium lauryl sulfate-exposure alters the expressions of involucrin, transglutaminase 1, profilaggrin, and kallikreins during the repair phase in human skin in vivo. *J Invest Dermatol*. 2008;128(5):1212-9.
39. Richards M, Ferber J, Chen H, Swor E, Quesenberry CP, Li DK, et al. Caesarean delivery and the risk of atopic dermatitis in children. *Clin Exp Allergy*. 2020;50(7):805-14.
40. Papathoma E, Triga M, Fouzas S, Dimitriou G. Cesarean section delivery and development of food allergy and atopic dermatitis in early childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(4):419-24.
41. Werfel T, Schwerk N, Hansen G, Kapp A. The diagnosis and graded therapy of atopic dermatitis. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111(29-30):509-20, i.

42. Schmitt J, Schmitt NM, Kirch W, Meurer M. [Significance of atopic dermatitis in outpatient medical care. Analysis of health care data from Saxony]. *Hautarzt*. 2009;60(4):320-7.
43. Kulthanan K, Tuchinda P, Nitiyarom R, Chunharas A, Chantaphakul H, Aunhachoke K, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of atopic dermatitis. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2021;39(3):145-55.
44. Deleuran M, Vestergaard C. Clinical heterogeneity and differential diagnosis of atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2014;170 Suppl 1:2-6.
45. Silvestre Salvador JF, Romero-Pérez D, Encabo-Durán B. Atopic Dermatitis in Adults: A Diagnostic Challenge. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2017;27(2):78-88.
46. Narla S, Silverberg JI. Dermatology for the internist: optimal diagnosis and management of atopic dermatitis. *Ann Med*. 2021;53(1):2165-77.
47. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016;387(10023):1109-22.
48. Baron SE, Cohen SN, Archer CB. Guidance on the diagnosis and clinical management of atopic eczema. *Clin Exp Dermatol*. 2012;37 Suppl 1:7-12.
49. Robinson CA, Love LW, Farci F. Nummular Dermatitis. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
50. Silverberg NB. Typical and atypical clinical appearance of atopic dermatitis. *Clin Dermatol*. 2017;35(4):354-9.
51. Fleming P, Yang YB, Lynde C, O'Neill B, Lee KO. Diagnosis and Management of Atopic Dermatitis for Primary Care Providers. *J Am Board Fam Med*. 2020;33(4):626-35.
52. Eichenfield LF, Stein Gold LF. Practical strategies for the diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *Semin Cutan Med Surg*. 2017;36(2 Suppl 2):S36-s8.

53. Fishbein AB, Silverberg JI, Wilson EJ, Ong PY. Update on Atopic Dermatitis: Diagnosis, Severity Assessment, and Treatment Selection. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(1):91-101.
54. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology.* 1993;186(1):23-31.
55. [Available from: https://klinikum-bremerhaven.de/files/klinikum-bhv/download/patienten-und-besucher/patientenservice-und-downloadbereich/Hautklinik_Formular_SCORAD_AGNES_Reinkenheide.pdf.
56. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol.* 1994;19(3):210-6.
57. A Y Finlay GKK. 1992 [Available from: <https://www.cardiff.ac.uk/medicine/resources/quality-of-life-questionnaires/dermatology-life-quality-index>.
58. Sunderkötter C, Wohlrab J, Hamm H. Scabies: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2021;118(41):695-704.
59. Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A, Paul C, Thyssen JP, de Bruin-Weller M, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(12):2717-44.
60. Roudit C, Frei R, Loss G, Büchele G, Weber J, Depner M, et al. Development of atopic dermatitis according to age of onset and association with early-life exposures. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(1):130-6.e5.
61. Werfel T, Aberer W, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T, Diepgen T, et al. Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis]. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016;14(1):e1-75.
62. Diepgen TL. Occupational skin diseases. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2012;10(5):297-313; quiz 4-5.

63. Traidl S, Werfel T. Atopische Dermatitis und internistische Komorbiditäten. *Internist (Berl)*. 2019;60(8):792-8.
64. Tamagawa-Mineoka R, Katoh N. Atopic Dermatitis: Identification and Management of Complicating Factors. *Int J Mol Sci*. 2020;21(8).
65. Fontanini C, Berti I, Monasta L, Longo G. DermaSilk in long-term control of infantile atopic dermatitis: a double blind randomized controlled trial. *G Ital Dermatol Venereol*. 2013;148(3):293-7.
66. Gelmetti C, Wollenberg A. Atopic dermatitis - all you can do from the outside. *Br J Dermatol*. 2014;170 Suppl 1:19-24.
67. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(5):657-82.
68. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(6):850-78.
69. Gabros S, Nessel TA, Zito PM. Topical Corticosteroids. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.

70. Li AW, Yin ES, Antaya RJ. Topical Corticosteroid Phobia in Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *JAMA Dermatol*. 2017;153(10):1036-42.
71. Lee JY, Her Y, Kim CW, Kim SS. Topical Corticosteroid Phobia among Parents of Children with Atopic Eczema in Korea. *Ann Dermatol*. 2015;27(5):499-506.
72. Dufresne H, Bataille P, Bellon N, Compain S, Deladrière E, Bekel L, et al. Risk factors for corticophobia in atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(12):e846-e9.

73. Fachinformation [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/protopic-epar-product-information_de.pdf].
74. Worm M, Francuzik W, Kraft M, Alexiou A. Aktualisierung „Systemtherapie bei Neurodermitis“ zur S2k-Leitlinie Neurodermitis. J Dtsch Dermatol Ges. 2020;18(10):1085-93.
75. Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T, et al. [Not Available]. J Dtsch Dermatol Ges. 2021;19(1):151-69.
76. Newsom M, Bashyam AM, Balogh EA, Feldman SR, Strowd LC. New and Emerging Systemic Treatments for Atopic Dermatitis. Drugs. 2020;80(11):1041-52.
77. Fieten KB, Weststrate AC, van Zuuren EJ, Bruijnzeel-Koomen CA, Pasmans SG. Alpine climate treatment of atopic dermatitis: a systematic review. Allergy. 2015;70(1):12-25.
78. Steiner C. Neurodermitis und Psoriasis: Was bringt die stationäre Therapie im Hochgebirgsklima mehr? Praxis (Bern 1994). 2009;98(23):1373-6; quiz 4, 6.
79. Dalgard FJ, Gieler U, Tomas-Aragones L, Lien L, Poot F, Jemec GBE, et al. The psychological burden of skin diseases: a cross-sectional multicenter study among dermatological out-patients in 13 European countries. J Invest Dermatol. 2015;135(4):984-91.