

**Diplomarbeit**

**Atopische Dermatitis im Kindes- und Jugendalter  
Klinik, Diagnostik und Therapie**

eingereicht von

**Rafael Arztmann**

zur Erlangung des akademischen Grades

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

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz  
Klinische Abteilung für allgemeine Pädiatrie**

unter der Anleitung von

**Ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Siegfried Gallistl**

Graz, 13.10.2024

## **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.

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

Graz, am 13.10.2024

Rafael Arztmann eh.

## Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich von Herzen bei all den Menschen bedanken, die mich während meiner Studienzeit und der Erstellung dieser Diplomarbeit unterstützt haben.

Ein großer Dank gilt meinem Betreuer, Herrn Ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Siegfried Gallistl, für seine Geduld und seine inspirierenden Anregungen in der Themenfindung. Ohne seine kompetente Begleitung wäre die Fertigstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

Ganz besonders möchte ich meinen Eltern, Gerhard und Brigitte, danken. Ihr habt mir während meines gesamten Studiums stets den Rücken freigehalten, mich bedingungslos unterstützt und mir durch euer Vertrauen den Mut gegeben, meinen Weg zu gehen. Ohne eure Unterstützung würde ich jetzt nicht da stehen, wo ich bin. Meinem Bruder Florian danke ich für seine Unterstützung und dafür, dass er immer ein offenes Ohr für mich hatte. Deine Ermutigungen und deine positive Art haben mir in vielen Momenten Motivation gegeben.

Ein großer Dank gilt auch meinen Freunden Tamara, Laura, Chiara, Fabian und Matthias. Ihr wart in den vergangenen Jahren nicht nur eine große Stütze, sondern auch meine persönliche Insel im Studienalltag. Danke, dass ihr immer für mich da wart und die schönen und lustigen Momente des Lebens mit mir geteilt habt.

## Zusammenfassung

Die atopische Dermatitis im Kindes- und Jugendalter ist die häufigste chronische Hauterkrankungen in dieser Altersgruppe. AD belastet sowohl die PatientInnen als auch deren Familien erheblich und führt zu Herausforderungen im medizinischen und sozialen Bereich.

AD eine multifaktorielle Erkrankung, bei der genetische Veranlagung, immunologische Dysregulationen und Umweltfaktoren eng miteinander verknüpft sind. Besonders genetische Mutationen, wie z.B. die FLG-LoF-Mutation, die eine Störung der Hautbarriere verursacht, spielen eine zentrale Rolle. Diese Defekte führen dazu, dass betroffene Kinder und Jugendliche anfälliger für Hautinfektionen und Allergien sind. Zudem zeigt sich bei AD eine spezifische Immunantwort, bei der eine Überaktivierung der Th2-Zellen und eine verstärkte Produktion entzündungsfördernder Zytokine wie IL-4 und IL-13 die Hautbarriere weiter schwächen. Umweltfaktoren wie Luftverschmutzung, Klimafaktoren und moderne Lebensstile tragen wesentlich zur Verschlechterung der Symptome bei und beeinflussen die Krankheitsprävalenz. Diese Zusammenhänge verdeutlichen, wie wichtig ein umfassendes Verständnis der äußeren Einflüsse auf die Erkrankung für eine wirksame Prävention und Therapie ist.

Therapeutisch stehen mittlerweile vielversprechende neue Ansätze zur Verfügung, wie der Einsatz von Biologicals und Januskinaseinhibitoren. Diese haben sich vor allem bei schweren Krankheitsverläufen als effektiv erwiesen. Dennoch bleibt AD weiterhin eine herausfordernde Krankheit, deren Ursachen und Mechanismen noch nicht vollständig verstanden sind. Künftige Forschung ist daher unerlässlich, um ein tieferes Verständnis der komplexen Krankheitsursachen zu gewinnen und individualisierte Therapien zu entwickeln, die die Lebensqualität der PatientInnen nachhaltig verbessern können.

## **Abstract**

Atopic dermatitis in childhood and adolescence is the most common chronic skin disease in this age group. AD significantly impacts both patients and their families, leading to medical and social challenges. AD is a multifactorial disease in which genetic predisposition, immunological dysregulation and environmental factors are closely connected. Genetic mutations, such as the FLG-LoF-mutation, which disrupts the skin barrier, play a central role. These defects make affected children and adolescents more susceptible to skin infections and allergies. Additionally, AD presents a specific immune response characterized by the overactivation of Th2-cells and increased production of pro-inflammatory cytokines such as IL-4 and IL-13, further weakening the skin barrier. Environmental factors, including air pollution, climate conditions, and modern lifestyles, contribute significantly to worsening symptoms and influence disease prevalence. These connections highlight the importance of understanding the external influences on AD for effective prevention and treatment.

Therapeutically, promising new approaches are now available, such as the use of biologicals and Janus kinase inhibitors. These have proven to be particularly effective in severe cases of the disease. However, AD remains a challenging condition, with its causes and mechanisms still not fully understood. Ongoing research is therefore essential to gain deeper insights into the complex causes of the disease and to develop individualized therapies that can sustainably improve patients' quality of life.

# Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung .....	II
Danksagungen .....	III
Zusammenfassung .....	IV
Abstract .....	V
Inhaltsverzeichnis .....	VI
Abkürzungsverzeichnis .....	VIII
Abbildungsverzeichnis .....	X
Tabellenverzeichnis .....	XI
1 Einleitung .....	1
1.1 Zielsetzung .....	2
1.2 Material und Methoden .....	2
2 Epidemiologie .....	3
3 Grundlagen: Aufbau und Funktion der Haut .....	6
4 Ätiopathogenese .....	9
4.1 Genetik in der AD .....	10
4.1.1 Störung der Hautbarriere durch Genmutationen .....	10
4.1.2 Immunologische Dysregulation durch Genmutationen .....	17
4.2 Risikofaktoren .....	21
4.2.1 In-utero Risikofaktoren .....	22
4.2.2 Irritantien und Pruritogene .....	24
4.2.3 Hygiene-Hypothese .....	25
4.2.4 Klimafaktoren .....	26
4.2.5 Luftverschmutzung .....	27
4.2.6 Weitere Risikofaktoren .....	28
5 Klinik der AD .....	29
5.1 Pruritus .....	30
5.2 Ekzem .....	31
5.3 Sekundäre Infektionen .....	32
5.3.1 Bakterielle Infektionen .....	32
5.3.2 Virale Infektionen .....	33
5.4 Mentale Gesundheit von Kindern und Jugendlichen mit AD .....	34

5.5	Weitere Komorbiditäten .....	35
5.6	Relevante Differentialdiagnosen.....	36
6	Diagnostik .....	39
6.1	Diagnostische Leitlinien .....	39
6.2	Tools zur Bewertung des Schweregrades einer AD .....	40
7	Biomarker .....	42
8	Therapie der AD im Kindes- und Jugendalter.....	45
8.1	Topische Therapiemöglichkeiten .....	46
8.1.1	Basistherapie.....	46
8.1.2	Topische Kortikosteroide (TCS) .....	48
8.1.3	Topische Calcineurininhibitoren (TCI).....	49
8.1.4	Neue topische Therapieansätze.....	50
8.2	Phototherapie .....	52
8.3	Systemische Therapiemöglichkeiten .....	54
8.3.1	Systemische Kortikosteroide und DMARDs .....	55
8.3.2	Biologicals und systemische JAK-Inhibitoren.....	56
9	Schlussfolgerung .....	60
10	Literaturverzeichnis .....	61

## Abkürzungsverzeichnis

<b>ACD</b>	allergic contact dermatitis
<b>AD</b>	Atopische Dermatitis
<b>ADAMTSL4</b>	a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs
<b>AMP</b>	antimikrobielle Peptide
<b>APPLES</b>	Atopic Dermatitis and Pimecrolimus in Long-term Efficacy and Safety
<b>BB-UVB</b>	breitbandiges UVB
<b>CCL20</b>	C-C Motif Chemokine Ligand 20
<b>CYSLTR1</b>	Cysteinyl leukotriene receptor 1
<b>DMARD</b>	disease modifying antirheumatic drugs
<b>DNA</b>	desoxyribonucleinacid
<b>DSC1</b>	Desmocollin 1
<b>EC</b>	Eczema coxsackium
<b>EDC</b>	epidermal differentiation complex
<b>EH</b>	Eczema herpeticum
<b>EMSY</b>	Epigenetisches Modulierungs- und Signaltransduktionsprotein
<b>EV</b>	Eczema vaccinatum
<b>FcεRI</b>	high-affinity IgE receptor
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>FLG</b>	Filaggrin-Gen
<b>FTU</b>	Fingertip-Unit-Regel
<b>GARP</b>	Glycoprotein-A repetitions predominant protein
<b>HSV</b>	Herpes Simplex Virus
<b>IL</b>	Interleukin
<b>ISD</b>	infantile seborrheic dermatitis
<b>IVL</b>	Involucrin
<b>JAK</b>	Januskinase
<b>KI</b>	Konfidenzintervall
<b>KIF3A</b>	kinesin family member 3A
<b>KLK7</b>	Kallikrein-related peptidase 7
<b>KLKs</b>	Kallikrein-related Peptidasen
<b>LEKTI</b>	Lympho-epithelial Kazal-type-related inhibitor
<b>LoF</b>	Loss-of-Function
<b>LRRC32</b>	leucine rich repeat containing 32
<b>MC</b>	Molluscum contagiosum
<b>MMP9</b>	Matrix Metalloproteinase-9
<b>MTX</b>	Methotrexat
<b>NB-UVB</b>	schmalbandiges UVB
<b>ND</b>	nummular dermatitis
<b>NOD</b>	Nucleotide Binding Oligomerization Domain Containing
<b>NRS</b>	Numerical Rating Scale
<b>OR</b>	Odds Ratio
<b>PAR2</b>	Protease-aktivierter Rezeptor 2
<b>PDE</b>	Phosphodiesterase

<b>PEER</b>	Pediatric Eczema Elective Registry
<b>PPAR</b>	Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor
<b>PRR</b>	pattern recognition receptor
<b>QoL</b>	Quality of Life
<b>RNA</b>	ribonucleinacid
<b>S. aureus</b>	Staphylococcus aureus
<b>SB</b>	Stratum basale
<b>SC</b>	Stratum corneum
<b>SERPINB7</b>	Serpin family B member 7
<b>SFTP</b>	S100 fused type proteins
<b>SG</b>	Stratum granulosum
<b>SNP</b>	single nucleotide polymorphism
<b>SP</b>	Serinprotease
<b>SPINK5</b>	Serinprotease-Inhibitor Kazal-Typ 5
<b>SS</b>	Stratum spinosum
<b>STAT</b>	signal transducer and activator of transcription
<b>TARC</b>	Thymus- und Aktivierungs-reguliertes Chemokin
<b>TCI</b>	topische Calcineurininhibitoren
<b>TCS</b>	topische Kortikosteroide
<b>TEWL</b>	trans-epidermal water loss
<b>Th</b>	T-Helfer-Zelle
<b>TLR</b>	Toll-like-Rezeptor
<b>TReg</b>	regulatorische T-Zelle
<b>TRPV1</b>	Transient Receptor Potential Vanilloid 1
<b>TSLP</b>	Thymic Stromal Lymphopoietin

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Verteilung der AD-Fälle bei Kindern unter 5 Jahren im Jahr 2019 in Europa. Geschlechterspezifische Unterschiede [9] .....	4
Abbildung 2: Evolution von Profilaggrin zu Filaggrin während der epidermalen Differenzierung [16].....	11
Abbildung 3: Das humane FLG-Gen [17].....	12
Abbildung 4: Therapieempfehlungen der AD im pädiatrischen Setting [1] .....	45
Abbildung 5: Wirkmechanismen neuer systemischer AD-Medikamente [85] .....	56

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Ärztlich diagnostizierte 1-Jahres Prävalenz von AD bei Kindern und Jugendlichen ab dem Jahr 2000 nach Kontinenten [8].....	3
Tabelle 2: Potenziell beteiligte Gene in der Entstehung der AD [15].....	10
Tabelle 3: Umwelteinflüsse, die bei der Entstehung einer AD eine Rolle spielen [41] .....	22
Tabelle 4: UK Working Party Kriterien zur Diagnose der AD [73].....	40
Tabelle 5: Klassifikation von Biomarkern [76].....	43
Tabelle 6: Klassifikation topischer Kortikosteroide [82].....	48

# 1 Einleitung

Die Atopische Dermatitis (AD) stellt eine der häufigsten Dermatosen im Kindes- und Jugendalter dar, die sowohl die betroffenen jungen PatientInnen als auch ihre Familien vor erhebliche Herausforderungen stellt. Die Erkrankung kann nicht nur die Lebensqualität der betroffenen Kinder und ihrer Familien beeinträchtigen, sondern auch zu erheblichen Belastungen des Gesundheitssystems führen. Die Behandlung von AD erfordert oft regelmäßige Arztbesuche, teure Medikamente und eine sorgfältige Hautpflege, was sowohl finanzielle als auch zeitliche Ressourcen in Anspruch nimmt. [1]

Bei der AD handelt es sich um eine chronisch entzündliche Hauterkrankung, welche auch eine systemische Komponente aufweist. Ihre Erstmanifestation zeigt sie typischerweise in der frühen Kindheit (zwischen dem 3. und 6. Lebensmonat). Die Erkrankung kann jedoch in jedem Lebensalter auftreten. 60% der betroffenen Kinder zeigen bereits in den ersten 12 Lebensmonaten typische Symptome. [1] Die Erkrankung ist charakterisiert durch ekzematöse Hautläsionen, welche typischerweise mit starkem Juckreiz einhergehen. [2] AD wird oft von einem komplexen Zusammenspiel genetischer, immunologischer und Umweltfaktoren (z.B. Mikroorganismen, Irritantien oder Allergene) beeinflusst. [3] Trotz der weitverbreiteten Prävalenz der AD (10% bei Kleinkindern unter 2 Jahren in Deutschland) bleiben die genauen Ursachen und Mechanismen ihrer Entstehung und Manifestation weiterhin Gegenstand intensiver Forschung. [4]

Im Zuge des Fortschritts in der Medizin und der stetigen Weiterentwicklung von Diagnostik- und Therapiemethoden haben sich in den letzten Jahren zahlreiche neue Ansätze und Erkenntnisse herausgebildet, die einen entscheidenden Einfluss auf die Behandlung und Lebensqualität der betroffenen jungen PatientInnen haben könnten. Diese Entwicklungen umfassen innovative diagnostische Verfahren (z.B. Biomarker), neuartige Therapien und einen verbesserten ganzheitlichen Ansatz zur Bewältigung der AD. Beispielsweise stellt die Behandlung mit dem monoklonalen Antikörper Dupilumab bei Säuglingen ab dem 6. Lebensmonat, welche an schwerer AD leiden, einen neuen und innovativen Therapieansatz dar. In einer Placebo-kontrollierten Studie konnte eine signifikante Besserung der AD-Symptomatik unter

der Behandlung mit Dupilumab im Vergleich zum Placebo festgestellt werden, mit gleichzeitig geringem Nebenwirkungsprofil. [5]

Angesichts dieser Dynamik und des wachsenden Interesses an der Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten und Lebensqualität junger Menschen mit AD ist es von großer Bedeutung, einen genaueren Blick auf die aktuellen Entwicklungen in der Ätiopathogenese, sowie der Klinik, Diagnostik und Therapie dieser Erkrankung zu werfen. Die Forschungsfrage dieser Diplomarbeit zielt daher darauf ab, herauszuarbeiten, welche neuen Erkenntnisse und Fortschritte in den letzten Jahren erzielt wurden und wie diese die Effektivität der Behandlung sowie die Lebensqualität der betroffenen jungen PatientInnen beeinflussen.

## **1.1 Zielsetzung**

Das Ziel dieser Diplomarbeit ist es, einen kompakten Überblick über die derzeitige Studienlage im Bereich der atopischen Dermatitis im Kindes- und Jugendalter zu liefern. Da sich in den letzten Jahren vor allem im Bereich der Therapie vielversprechende neue Möglichkeiten aufgetan haben, wird diesem Kapitel besondere Aufmerksamkeit gewidmet.

## **1.2 Material und Methoden**

Bei dieser Diplomarbeit handelt es sich um eine Literaturrecherche, welche sich mit dem aktuellen Wissensstand im Bereich der Ätiopathogenese, sowie der Diagnostik und Therapie der atopischen Dermatitis im Kindes- und Jugendalter beschäftigt. Durch eine gründliche Analyse und Bewertung dieser Entwicklungen anhand von aktuellen Publikationen (PubMed, Google Scholar, ...) können wichtige Erkenntnisse gewonnen werden, die nicht nur das Verständnis in Bezug auf die AD im Kindes- und Jugendalter vertiefen, sondern auch dazu beitragen, die Behandlungsmöglichkeiten für junge PatientInnen zu optimieren und ihre Lebensqualität nachhaltig zu verbessern.

## 2 Epidemiologie

Wie eingangs bereits erwähnt, ist die atopische Dermatitis eine der häufigsten Erkrankungen der Haut im Kindes- und Jugendalter und stellt in dieser Altersgruppe die häufigste chronische Dermatose dar. [6] Mit einer Prävalenz von 10-20% (je nach Studie) sind Millionen von Kindern und Jugendlichen weltweit betroffen. Im Vergleich dazu, liegt die Häufigkeit von AD bei Erwachsenen lediglich zwischen 2 und 4%. [7]

Laut einem systematischen Literaturreview aus dem Jahr 2020, welcher sich mit der Prävalenz und Inzidenz der AD im internationalen Vergleich befasst, variieren die epidemiologischen Daten, je nach geographischer Lage und ethnischer Zugehörigkeit sehr stark. Insgesamt wurden 378 Längs- und Querschnittstudien aus dem 21. Jahrhundert in den Literaturreview miteinbezogen (352 zur Prävalenz und 26 zur Inzidenz der AD). Daraus geht hervor, dass die ärztlich diagnostizierte 1-Jahres Prävalenz von AD im Kindes- und Jugendalter in Europa zwischen 1,8 und 17% liegt. Im Vergleich dazu liegt diese in Asien zwischen 0,94 und 22,6%. [8] Eine Auswahl der in den Literaturreview einbezogenen Studien und deren Ergebnisse bezogen auf die Prävalenz von AD bei Kindern und Jugendlichen entnehmen Sie aus Tabelle 1.

Study	Study type	n	Age, years (if not otherwise stated)	One-year prevalence of doctor-diagnosed AD		
				Europe %	North America %	Asia %
<b>Aberle et al. 2018 (193)</b>	Cross-sectional study	1.687	10-11	10,1		
<b>Abuabara et al. 2019 (34)</b>	Cohort study	751.655	0-17	12,3		
<b>Civelek et al. 2011 (35)</b>	Cross-sectional study	6.755	10-11			0,94
<b>Dell et al. 2010 (235)</b>	Cross-sectional study	5.493	5-9		21,4	
<b>Dogruel, et al. 2016 (79)</b>	Birth cohort study	1.377	0-12 months			4,3
<b>Harangi et al. 2007 (50)</b>	Cross-sectional study	1.454 (2002)	7-14	15,1		
		1.454 (2005)		16,1		
<b>Horak et al. 2014 (252)</b>	Cross-sectional study	16.019	Mean ± SD age 8.4 ± 1.2	13,9		
<b>Hwang et al. 2010 (255)</b>	Cohort study	277.934	<20			2
<b>Lee et al. 2016 (274)</b>	Cross-sectional study	8.947	1-18			14,3
<b>Mohn et al. 2018 (378)</b>	Cohort study	373.954	<6	17		
<b>Oak et al. 2012 (36)</b>	Cross-sectional study	37.57	Middle-school stud.			22,6
<b>Shaw et al. 2011 (306)</b>	National health survey	102.353	Children	10,7		
<b>Simpson et al. 2002 (379)</b>	GP health records	252.538	0-4	9,5		
<b>Wijga et al. 2011 (156)</b>	Survey based on general practitioner records, population surveys and a literature search	79.272	0-9	5,5		
			10-17	1,8		

SD: standard deviation.

Tabelle 1: Ärztlich diagnostizierte 1-Jahres Prävalenz von AD bei Kindern und Jugendlichen ab dem Jahr 2000 nach Kontinenten [8]

Unter allen miteinbezogenen Studien befassten sich 54 davon mit den geschlechterspezifischen Unterschieden bezogen auf die Prävalenz und Inzidenz der AD. Daraus geht hervor, dass die 1-Jahresprävalenz von AD im internationalen Vergleich bei Frauen mit 0,6 bis 24,3% etwas höher liegt als bei Männern mit 0,8 bis 17,6%. In Bezug auf die Lebenszeitprävalenz, ist diese bei Frauen (1,0 bis 35,5%) und Männern (1,4 bis 37,3%) annähernd gleich hoch. [8]

Betrachtet man die geschlechterspezifischen und regionalen Unterschiede im europäischen Vergleich, so geht hervor, dass mehr als die Hälfte der AD-Fälle bei Kindern unter 5 Jahren im Jahr 2019 in Westeuropa auftraten (56% der Fälle bei beiden Geschlechtern zusammen). Den mit Abstand geringsten Anteil weist Zentraleuropa mit nur 9% der Fälle auf. [9] Eine detaillierte grafische Darstellung entnehmen Sie aus Abbildung 1.

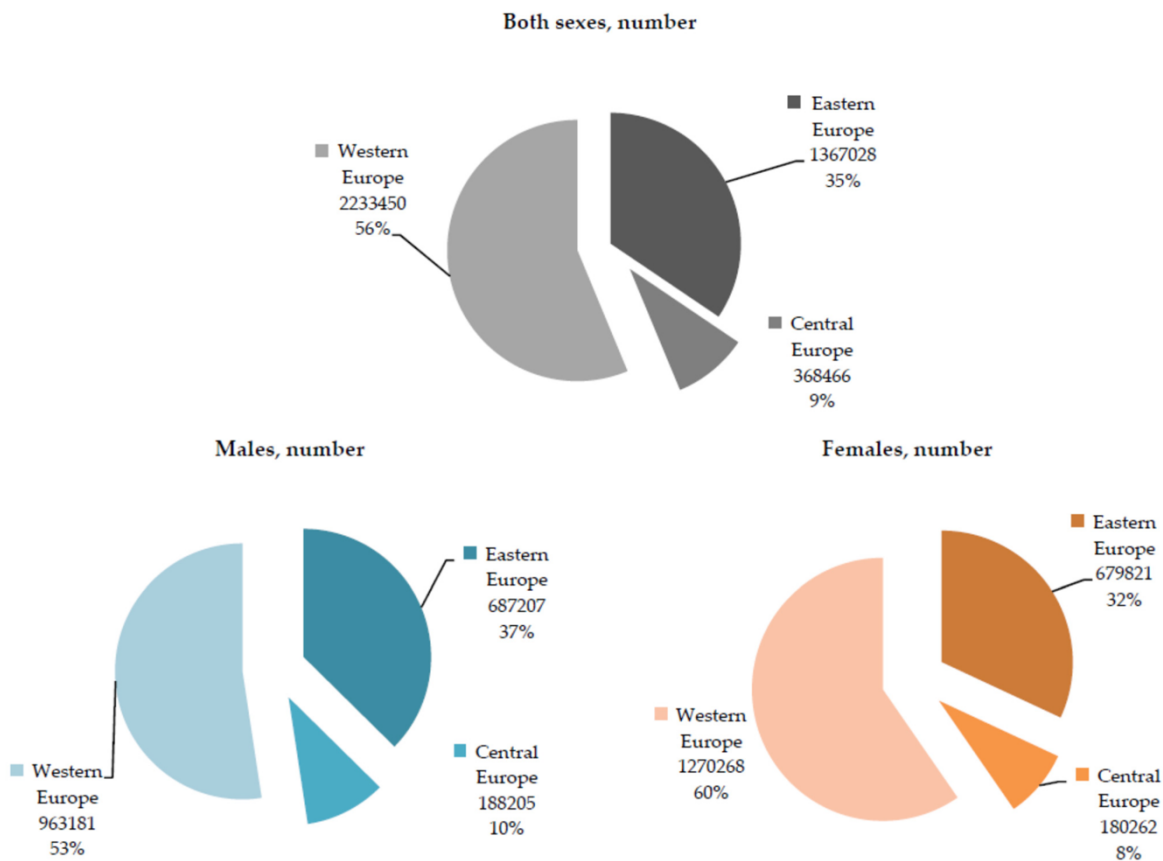


Abbildung 1: Verteilung der AD-Fälle bei Kindern unter 5 Jahren im Jahr 2019 in Europa. Geschlechterspezifische Unterschiede [9]

Laut einer US-amerikanischen Querschnittstudie aus dem Jahr 2019, welche 652 Kinder unter 5 Jahren einschloss, welche aus irgendeinem Grund eine Hausarztpraxis aufsuchten, waren 24% davon von atopischer Dermatitis betroffen. Davon wiederum litten 58% an leichter, 39% an moderater und nur 3% an schwerer Symptomatik. [10]

Wie man aus den oben angeführten Daten der verschiedenen Studien entnehmen kann, sind diese bezogen auf die Studienpopulation (Alter, Anzahl etc.) sehr heterogen und es lässt sich somit keine einheitliche Aussage über die Inzidenz und Prävalenz der atopischen Dermatitis im Kindes- und Jugendalter treffen. Zudem wird die Epidemiologie der AD von einer Vielzahl von Faktoren, wie zum Beispiel Klima, Gesundheitsversorgung im betroffenen Land und Lebensstil aber auch durch den Besitz von Hauskatzen oder die permanente Nähe zum Verkehr beeinflusst, was es umso schwieriger macht statistisch signifikante Aussagen zu tätigen. [10]

### 3 Grundlagen: Aufbau und Funktion der Haut

Die Haut (Kutis) ist mit einer Oberfläche von 1,5 bis 2m<sup>2</sup> und einem Gewicht von etwa 3kg das größte Organ des Menschen. Sie bildet als äußere Hülle des menschlichen Körpers die erste Barriere gegen externe Einflüsse. So bietet sie beispielweise Schutz gegen mechanische Reize, UV-Licht, Hitze und Kälte aber auch gegen Mikroorganismen. Neben der Schutzfunktion spielt die Haut auch eine bedeutende Rolle in der Sinneswahrnehmung, sowie bei der Regulation des Wasser- und Temperaturhaushaltes. Ebenso leistet sie einen entscheidenden Beitrag zum äußeren Erscheinungsbild eines Menschen, wodurch sie auch eine wichtige soziale Funktion erfüllt. [11]

Grundsätzlich kann man die Haut anhand ihres Oberflächenreliefs in Felderhaut und Leistenhaut unterteilen. Über 90% der Körperoberfläche sind mit Felderhaut bedeckt. Diese enthält Hautanhangsgebilde wie Schweiß-, Talg-, und Duftdrüsen, sowie Haare. Im Gegensatz dazu befindet sich Leistenhaut nur an den Palmar- und Plantarflächen und enthält lediglich kleine Schweißdrüsen. Talg- und Duftdrüsen sowie Haare fehlen jedoch. Das genetisch festgelegte Oberflächenrelief in der Leistenhaut ist für jeden Menschen individuell (Fingerabdruck) und bleibt lebenslang unverändert. [12]

Von außen nach innen setzt sich die Kutis aus der Epidermis und der Dermis zusammen. Die Epidermis, welche aus mehrschichtigem verhornten Plattenepithel besteht, unterteilt sich wiederum in vier Schichten.

Das Stratum basale (SB), welches direkt der Basalmembran aufliegt, enthält epidermale Stammzellen und ist verantwortlich dafür, dass sich die Hautzellen (Keratinocyten) ständig neu bilden können. [13] Des Weiteren befinden sich im SB die Merkelzellen, welche für die Detektion von Druck und somit für die Tastempfindung verantwortlich sind, sowie pigmentbildende Melanozyten. [14]

Die nächste Schicht, das Stratum spinosum (SS) besteht aus 2-5 Lagen polygonaler Zellen. In ihr beginnt bereits der Verhornungsprozess (Keratinisierung). Ebenfalls im SS befinden sich Langerhans-Zellen, deren Aufgabe es ist eingedrungene Antigene zu phagozytieren und diese in nahegelegenen Lymphknoten den Zellen der Immunabwehr zu präsentieren und so eine Immunreaktion auszulösen. [13]

Die Zellen der nächsten Schicht, dem Stratum granulosum (SG), enthalten in ihrem Zytoplasma eine lichtmikroskopisch sichtbare Keratohyalin granula, welche Zytokeratinfilamente, sowie Proteine wie z.B. Profilaggrin und Loricrin, enthält. Diese sind wichtige Syntheseprodukte für die Erstellung der Hornschicht und sind somit wichtig für die natürliche Barrierefunktion der Haut. Mutationen in den für diese Proteine codierenden Genen führen zu einer gestörten Proteinsynthese, wodurch es zu einer Schädigung eben dieser Hautbarriere kommt. Dies spielt laut aktuellen Forschungsergebnissen auch in der Pathogenese der AD eine große Rolle. [12, 13]

Die äußerste Hautschicht, das Stratum corneum (SC) ist die letzte Station, welche Keratinozyten in ihrer Differenzierung durchlaufen. Hier besitzen die Zellen weder Zellkern noch Zellorganellen und werden zu Korneozyten, welche mithilfe einer extrazellulären Lipidschicht aus langkettigen Ceramiden, sowie Filaggrin als Zytokeratin-vernetzendes Protein, eine wasserabweisende Schutzbarriere bilden. Das SC besteht in der Felderhaut aus etwa 25 und in der Leistenhaut aus bis zu 100 Zellschichten, welche laufend erneuert werden. Der Differenzierungsprozess den ein Keratinozyt vom SB in das SC bis zur Abschilferung durchläuft dauert in etwa 4 Wochen, das heißt die Epidermis wird in etwa einmal pro Monat komplett erneuert. In der Leistenhaut befindet sich zwischen SG und SC noch eine Übergangsschicht, das sogenannte Stratum lucidum. [11, 13, 14]

Unter der Epidermis befindet sich durch die Basalmembran getrennt die Dermis, welche wiederum aus 2 Schichten besteht: dem Stratum papillare und dem Stratum reticulare. Das Stratum papillare besteht aus lockerem Bindegewebe, welches neben Kollagen Typ I und III auch elastische Fasern sowie Immunzellen enthält. Hier befinden sich zahlreiche freie Nervenendigungen, welche unter anderem für das Schmerz- und Juckempfinden verantwortlich sind. Diese Schicht ist auch zuständig für die Versorgung der Epidermis mit Nährstoffen. Das Stratum reticulare besteht aus straffem Bindegewebe und ist vorwiegend für die mechanische Widerstandsfähigkeit der Haut zuständig. [13, 14]

Die Unterhaut (Subkutis) besteht aus lockerem Bindegewebe und verbindet die Kutis über Bindegewebszüge (Retinacula cutis) mit den darunterliegenden Strukturen wie Knochen oder Faszien. Sie enthält je nach Region einen

unterschiedlichen Anteil an Fettgewebe, welches als Energiespeicher und Druckpolster agiert, aber auch für die Regulation des Temperaturhaushaltes von Bedeutung ist. Die Subkutis wird zudem von zahlreichen Nerven und Blutgefäßen durchzogen, welche die oberen Hautschichten versorgen. [13, 14]

Bei atopischer Dermatitis ist die Differenzierung der Keratinozyten in der Epidermis vermindert, und es fehlen Bestandteile des Stratum corneum, darunter Proteine (wie Filaggrin, Loricrin, Involucrin, Claudine) und Lipide (wie Ceramid, Cholesterin, Fettsäuren). Sogar bei äußerlich unauffälliger AD-Haut ist im Vergleich zur gesunden Haut eine reduzierte Hydratation und ein erhöhter Wasserverlust, gemessen durch den transepidermalen Wasserverlust (TEWL), feststellbar. Diese Befunde unterstützen die Rolle einer gestörten Hautbarriere bei AD, da der TEWL positiv mit der Schwere der AD korreliert und möglicherweise die Entwicklung von AD vorhersagen kann. [15]

Die Haut erfüllt also eine Vielzahl von lebenswichtigen Funktionen, wobei jede ihrer Schichten einen individuellen wichtigen Beitrag dazu leistet. Kommt es nun zu pathophysiologischen Prozessen in einer oder mehreren dieser Hautschichten, wie es bei der AD der Fall ist, können diese Funktionen nicht mehr erfüllt werden und es kommt zu den typischen Symptomen wie Ekzem und starkem Juckreiz.

## 4 Ätiopathogenese

Die Ätiopathogenese der AD ist komplex und wird von vielen Faktoren beeinflusst, weshalb sie bis dato noch immer Gegenstand intensiver Forschung ist. So entsteht die Erkrankung durch Wechselwirkungen zwischen Umweltfaktoren, einer gestörten Hautbarriere, dem Hautmikrobiom und einer immunologischen Dysregulation bei PatientInnen mit einer genetischen Veranlagung für AD. [1]

Bezüglich der Pathophysiologie konnten zwischen Kindern und Erwachsenen einige Unterschiede festgestellt werden. Im Hinblick auf die Hautbarriere zeigen Kinder mit AD vermehrt FLG-LoF-Mutationen (Filaggrin-Loss-of-Function) und Defekte in der Lipidbarriere, während bei Erwachsenen mit AD vermehrt Defekte in der epidermalen Differenzierung und Verhornung auftreten. Bezüglich der Immunregulation weisen Kinder mit AD sehr hohe Zahlen an eosinophilen und neutrophilen Granulozyten in der Haut sowie eine stärkere Induktion von T-Helfer-Zellen Th2, Th9, Th17, Interleukin IL31, IL33 und angeborenen Immunmarkern auf. Im Gegensatz dazu zeigt sich bei Erwachsenen mit AD eine Verschiebung hin zur Th1-Aktivierung. [15] Sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen ist die Haut bei AD anfällig für die Besiedlung durch Pathogene (bis zu 90% der AD-Hautläsionen sind mit *S. aureus* besiedelt), was zur Progression der Erkrankung beitragen kann.[1] Kinder mit AD sind nicht nur anfällig für Hautinfektionen, sondern zeigen auch eine erhöhte Sensibilisierung gegenüber Allergenen wie Nahrungsmitteln und Inhalationsallergenen. Im Vergleich zu gesunder Haut, weist die Haut bei AD-PatientInnen eine reduzierte Hydratation, sowie einen gesteigerten transepidermalen Wasserverlust (TEWL) auf. Zusammenfassend können Mikroorganismen, Aeroallergene und Schadstoffe bei pädiatrischen PatientInnen mit AD die angeborene defekte Hautbarriere durchdringen und eine Dysregulation des Immunsystems auslösen, was zu weiteren Hautschäden, chronischer Entzündung und Juckreiz führt. [15]

Im folgenden Kapitel wird näher auf die Ätiologien sowie die pathophysiologischen Prozesse, welche zur Entstehung einer AD beitragen können, eingegangen.

## 4.1 Genetik in der AD

Potential Genetic Contributors to AD							
<b>Skin Barriere</b>							
	<b>Epidermal differentiation complex</b>	FLG, FLG2, HRNR, LCE2C, LCE4A, LCE5A, RPTN, S100A3, S100A7, S100A8, S100A16, SPRR3, SPRR4, TCHH, TCHHL1, CLDN1, Tmem79/matt, LELP1					
	<b>SP and SP inhibition</b>	SERPINB7, KLK7					
	<b>Desmosome component</b>	DSC1					
	<b>Epigenetics</b>	KIF3A methylation, PPAR $\delta$ upregulation, EMSY upregulation					
<b>Immune System</b>							
	<b>Innate immunity</b>	TLR2, TLR4, TLR9, NOD1, NOD2, DEF $\beta$ 1, IFN $\gamma$ , IFN $\gamma$ R, IRF2, SIDT2, RBBP8NL					
	<b>Cytokine-related</b>	IL4/4R, IL5, IL7R, IL9, IL10, IL12, IL13, IL18, IL31, TSLP, STAT6					
	<b>Antigen receptor signaling</b>	CARD14, LRRC32					
	<b>IgE-related</b>	Fc $\epsilon$ RI $\beta$ , ADAMTSL4					
	<b>Leukotriene-related</b>	CYSLTR1					
	<b>Epigenetics</b>	AHR upregulation, reduced IL13 methylation, reduced Ach3K9 acetylation					

Tabelle 2: Potenziell beteiligte Gene in der Entstehung der AD [15]

Tabelle 2 zeigt eine Auflistung der Gene, welche potenziell in der Entstehung der AD eine Rolle spielen. Wie man sehen kann, umfassen diese ein sehr großes Spektrum, wobei Mutationen in diesen Genen entweder zu einer Störung der natürlichen Hautbarriere oder aber zu einer immunologischen Dysregulation führen.

Im Folgenden wird auf die wichtigsten Gene und deren Mutationen näher eingegangen.

### 4.1.1 Störung der Hautbarriere durch Genmutationen

#### 4.1.1.1 Filaggrin

Das FLG-Gen ist Teil des epidermalen Differenzierungskomplexes (EDC), welcher eine 2MB (Megabasenpaare) große Region auf Chromosom 1q21 darstellt. Dieser Komplex enthält die Gene, welche für den Aufbau der natürlichen Hautbarriere zuständig sind. Der EDC besteht wiederum aus drei Genfamilien, der cornified envelope precursor family, der S100 protein family und den S100 fused type

proteins (SFTP). Zu letzterer gehört auch das FLG-Gen, welches für die Synthese von Filaggrin und dessen Vorläufer verantwortlich ist. [15]

Filaggrin ist ein basisches, histidinreiches Protein, welches im SC der Haut vorkommt und dort mit Keratinfibrillen aggregiert (mittels Disulfidbrücken), wodurch Makrofibrillen entstehen. Es gehört zu den Strukturproteinen und ist sehr wichtig für die normale Differenzierung von Keratinozyten und für die Integrität der Hautbarriere. Filaggrin verleiht dem SC also mechanische Widerstandsfähigkeit und Flexibilität. [16]

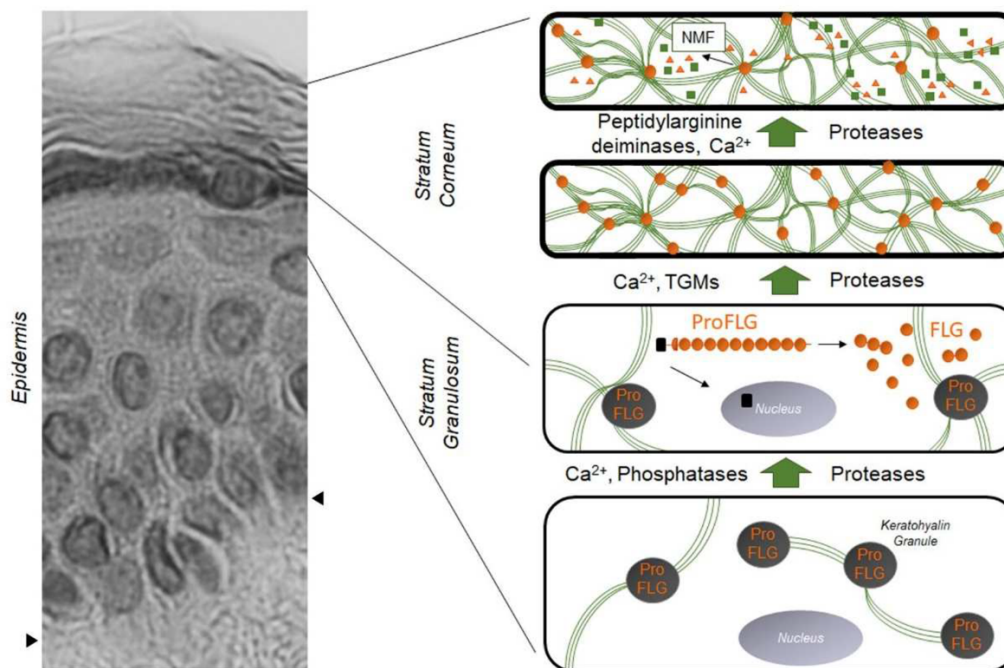


Abbildung 2: Evolution von Profilaggrin zu Filaggrin während der epidermalen Differenzierung [16]

Wie man in Abbildung 2 erkennen kann, wird der Vorläufer von Filaggrin, das Profilaggrin, im SG in der Keratohyalin granula gespeichert. Im Rahmen des Differenzierungsprozesses eines Keratinozyten wird Profilaggrin mit Hilfe von Proteasen, Phosphatasen und Calcium ins Zytoplasma freigesetzt und dort dephosphoryliert, bevor es von verschiedenen Proteasen (z.B. SASPase, Pss8) zu Filaggrinmonomeren gespalten wird (orange Punkte). Die grünen Linien stellen Keratinfibrillen dar, welche nun mit dem Filaggrin aggregieren. [13, 16]

In weiterer Folge wird Filaggrin im oberen SC durch diverse Proteasen (v.a. Bleomycin-Hydrolase und Caspase 14) in freie Aminosäuren umgewandelt. Histidin und Glutamin werden dann enzymatisch oder spontan in Trans-Urocaninsäure

(UCA) und Pyrrolidoncarbonsäure (PCA) umgewandelt. Diese Aminosäuren und Derivate sind Bestandteile des natürlichen Feuchtfaktors (NMF). Zusammen mit anderen Molekülen wie Laktat, Chlorid- und Natriumionen sowie Harnstoff gewährleisten sie eine angemessene Hydratation des SC, sowie Schutz der Haut vor den schädlichen Auswirkungen von UV-B Strahlung. [16]

Das FLG-Gen ist das meistuntersuchte und am häufigsten in der Entstehung der AD involvierte Gen. In bis zu 50% der Kinder und Jugendlichen mit moderater bis schwerer AD kann eine Mutation im FLG-Gen nachgewiesen werden, wobei die genetische Konfiguration eine Kombination aus häufigen Mutationsvarianten und sehr seltenen LoF-Mutationen zu sein scheint. [15]

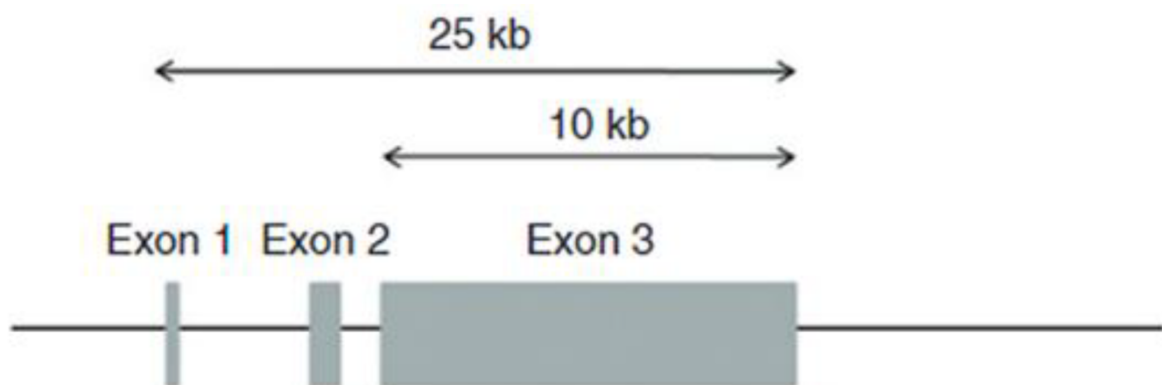


Abbildung 3: Das humane FLG-Gen [17]

Wie man in Abbildung 3 sehen kann, besteht das menschliche FLG-Gen aus drei Exons, wobei Exon 2 das Startcodon für die Translation des Proteins enthält. Die gesamte kodierende Region liegt auf dem Exon 3. Dieses besteht wiederum aus zehn, elf oder zwölf Sequenzwiederholungen, wobei Personen aufgrund allelischer Unterschiede eine oder zwei dieser drei verschiedenen Gene (zehn, elf oder zwölf Wiederholungen) haben können, von denen jede Person wiederum zwei Kopien trägt. [17] Es konnte gezeigt werden, dass Personen mit 20 Kopien (d.h. homozygot 10/10) ein signifikant höheres Risiko haben, an AD zu erkranken, als solche mit 21 bis 24 Kopien (Genotyp 10/11 bis 12/12). [16]

Aufgrund dieser individuellen genetischen Unterschiede kann es zu einer Vielzahl von LoF-Mutationen kommen, welche zu einer fehlerhaften bzw. garkeiner Synthese von Profilaggrin führen, wodurch es in weiterer Folge zu einem Mangel an Filaggrin kommt. Bis April 2023 hat das Genome Aggregation Database

(gnomAD)-Projekt 140 Varianten von FLG-Mutationen aufgelistet, welche als pathogen oder wahrscheinlich pathogen einzustufen sind. [18]

Die häufigsten Mutationen, R501X und 2282del4, sowie S3247X und R2447X, sind bei bis zu 10% der nordeuropäischen Bevölkerung vorhanden und machen 90% der bisher bekannten FLG-LoF-Mutationen aus. Basierend auf Daten des in den USA ansässigen Pediatric Eczema Elective Registry trugen Kinder weißer Ethnizität mehr als doppelt so häufig eine FLG-Mutation wie afroamerikanische Kinder. [18]

Trotz der starken Assoziation zwischen FLG-LoF-Mutationen und der Entstehung einer AD entwickeln etwa 40-50% der Mutationsträger nie ein Ekzem. Es zeigt sich also eine starke, aber unvollständige Penetranz der FLG-Mutationen, deren Auswirkungen auf die Entwicklung von AD durch ethnisch-spezifische genetische Modifikatoren, epigenetische Veränderungen oder andere Umweltfaktoren moduliert werden könnten. [16]

Es ist mittlerweile gut etabliert, dass Profilaggrin und Filaggrin mindestens drei wichtige Funktionen in den Korneozyten haben: (1) Sie sorgen für die Ausrichtung der Keratinfilamente; (2) kontrollieren die Zellform; und (3) erhalten die epidermale Textur durch die Produktion von feuchtigkeitbindenden Molekülen wie UCA und PCA. Ein Mangel an Filaggrin verändert die Ultrastruktur der Korneozyten und die Lipidschicht der Hautbarriere, was das Eindringen von exogenen Molekülen in die epidermalen Schichten erleichtert. Die Fähigkeit von Filaggrin, körperfremde Moleküle wie Allergene oder Bakterientoxine zu binden und damit ihr Eindringen zu verhindern, ist Gegenstand aktueller Forschung und bedarf weiteren Untersuchungen. Ein Filaggrin-Mangel führt auch zu einer Erhöhung des pH-Werts auf der Hautoberfläche, was die Besiedlung mit *S. aureus* begünstigt. Außerdem ist der transepidermale Wasserverlust erhöht, was zu einer starken Austrocknung der Haut (Xerosis) führt. [16]

Mutationen im Filaggrin-Gen bleiben die dominierenden genetischen Risikofaktoren für atopische Dermatitis. Zusammen mit anderen Genen, die mit dieser Erkrankung in Verbindung gebracht wurden, könnte die genetische Untersuchung und Identifizierung von Personen mit einem erhöhten Risiko für atopische Dermatitis die Entwicklung personalisierter Therapien ermöglichen. Die Manipulation genetischer Regulationsmechanismen zur Steigerung der Filaggrin-Produktion bei betroffenen

Personen könnte eine vielversprechende Behandlungsoption für die Zukunft darstellen. [19]

#### **4.1.1.2 Weitere Genmutationen des EDC**

Die genetische Grundlage der AD ist komplex und umfasst eine Vielzahl von Genen innerhalb des EDC (siehe Tabelle 2). Während das Filaggrin-Gen als Hauptakteur gilt, haben auch andere Gene des EDC eine wesentliche Bedeutung für die Entstehung und Entwicklung der Krankheit. Eine Ganzgenomsequenzierungsstudie aus dem Jahr 2020 konnte eine erhöhte Häufigkeit seltener LoF-Varianten in mehreren Genen, darunter FLG2, HRNR, LCE2C, LCE4A, LCE5A, RPTN, S100A3, S100A16, SPRR3, SPRR4, TCHH und TCHHL1, bei AD-PatientInnen nachweisen. [15, 20] Besonders auffällig ist die reduzierte Expression von FLG2 und HRNR in sowohl betroffener als auch nicht betroffener Haut von AD-PatientInnen im Vergleich zu gesunden Personen. Diese Abnahme könnte einen direkten Zusammenhang mit der gestörten Hautbarriere bei AD haben. Weitere genetische Untersuchungen haben eine Upregulation der Gene S100A7 und S100A8 und eine gleichzeitige Downregulation von FLG und Loricrin gezeigt. Diese Veränderungen deuten darauf hin, dass eine gestörte epidermale Differenzierung und ineffiziente Abwehrmechanismen möglicherweise einen alternativen Keratinisierungsweg fördern. [15] Zusätzlich könnten spezifische genetische Varianten das Risiko einer AD erhöhen. Einzelnukleotidpolymorphismen im CLDN1-Gen, das für die Aufrechterhaltung der Tight Junctions in der Haut verantwortlich ist, könnten diese Struktur schwächen und damit die Barrierefunktion der Haut beeinträchtigen. Diese genetischen Veränderungen treten besonders häufig in der äthiopischen Bevölkerung auf. [15, 21] Auch Mutationen im Transmembranprotein 79, bekannt als Tmem79 oder Mattrin, könnten die Anfälligkeit für AD erhöhen. Bei Mäusen wurde gezeigt, dass Mutationen im Tmem79/matt-Gen zu einem Dermatitis-ähnlichen Phänotyp führen, der wiederum zu einer Störung des sekretorischen Systems der lamellären Granula und einer Beeinträchtigung der Barrierefunktion des Stratum corneum führt. [22] Tmem79/matt weist eine begrenzte Sequenzhomologie zu mikrosomalen Glutathiontransferasen auf und schützt vor reaktiven Sauerstoffspezies. [15] Eine irische Studie aus dem Jahr 2020, welche

sich mit den Auswirkungen auf Haut und Lunge bei Tmem79/matt-mutierten Mäusen beschäftigte, konnte zeigen, dass Mäuse mit bestimmten Tmem79/matt-Mutationen eine IL17A-abhängige Dermatitis entwickelten, welche resistent gegenüber S. aureus-Infektionen waren. [23] Zudem wurden genetische Varianten des LELP1-Gens mit erhöhten IgE-Spiegeln, frühem Krankheitsbeginn, einer Sensibilisierung gegenüber Hausstaubmilben und einem schwereren Krankheitsverlauf in Verbindung gebracht. [15]

Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass neben FLG viele weitere Gene die Entwicklung und den Verlauf der atopischen Dermatitis beeinflussen.

#### **4.1.1.3 SERPINB7, DSC1**

Neben Defekten im EDC können auch eine gestörte Aktivität epidermaler Serinproteasen (SP) und eine Instabilität der Desmosomen zu den Defekten der Hautbarriere bei AD beitragen. SERPINB7 kodiert für einen SP-Inhibitor und DSC1 für eine Desmosomenkomponente. [15] Eine im Jahr 2021 veröffentlichte genomweite Metaanalyse der Assoziationsergebnisse zwischen Gendefekten und AD umfasst insgesamt 796661 Datensätze aus medizinischen Datenbanken von Personen aus Finnland, Estland und dem Vereinigten Königreich (22474 AD-Fälle und 774187 Kontrollen). Durch diese Metanalyse konnten Missense-Mutationen in den Genen SERPINB7 und DSC1 mit AD in Verbindung gebracht. Solche Missense-Mutationen stören höchstwahrscheinlich die ordnungsgemäße Faltung von Proteinen, welche für die mechanische Stabilität und die Barrierefunktion der Epidermis entscheidend sind. [24]

#### **4.1.1.4 SPINK5, LEKTI, KLK7**

Die übermäßige Aktivität von Proteasen, die die Barrierefunktion der Epidermis beeinträchtigen, ist ein charakteristisches Merkmal der AD. Kallikrein-related Peptidasen (KLKs) und ihre Inhibitoren, wie der Lymphoepithelial Kazal-type-related inhibitor (LEKTI), regulieren die Aktivitäten der epidermalen Serinproteasen in der gesunden Haut. [25] KLK7 ist eine Serinprotease, die an der Proteolyse extrazellulärer Corneodesmosom-Komponenten wie Desmocollin 1 und Corneodesmosin beteiligt ist, was zur Desquamation führt. Diese natürliche Abschuppung der Korneozyten ist wichtig, um die epidermale Homöostase aufrecht

zu erhalten. KLK7 wird von lamellaren Granula ausgeschieden und in der entzündeten Haut bei AD verstärkt exprimiert. [26] Gain-of-function-Mutationen in den Genen für KLKs führen in AD-Läsionen zu verstärkten Aktivitäten der epidermalen Serinproteasen, was das Eindringen von Allergenen und Mikroorganismen in die Epidermis begünstigt. Einige KLKs können zudem den Protease-aktivierten Rezeptor 2 (PAR2) auf epidermalen Keratinozyten und peripheren Nerven aktivieren, was Entzündungen und Juckreiz auslösen kann. Des Weiteren führt ein Einzelnukleotidpolymorphismus (SNP) im SPINK5-Gen, das für die Kodierung des LEKTI-Proteins verantwortlich ist, zu einer LoF-Mutation, welche bei AD-PatientInnen eine Beeinträchtigung der LEKTI-Funktion zur Folge hat. Auch dies führt wieder zu einer Aktivierung von KLKs und erleichtert wiederum das Eindringen von Allergenen und Mikroorganismen. [25]

Darüber hinaus wurde eine AACC-Insertion im SP-Gen KLK7 ebenfalls mit AD assoziiert, was die potenzielle Bedeutung direkter SP-Mutationen unterstreicht. [15]

#### **4.1.1.5 Epigenetik**

Epigenetische Veränderungen stellen spezifische genetische Phänotypen dar, die durch Umweltbedingungen hervorgerufen werden und zu Veränderungen in der Chromosomenfunktion führen, ohne dass es zu Veränderungen in der nuklearen DNA-Sequenz kommt. Zu den klassischen epigenetischen Vorgängen gehören die Methylierung von DNA, Modifikationen der Histonen-Proteine und die Regulation von nicht-kodierender RNA. Es gibt zunehmende Hinweise dafür, dass epigenetische Ereignisse an der Entstehung der atopischen Dermatitis beteiligt sind, indem sie verschiedene Signalwege beeinflussen, die wiederum zur Ausbildung einer gestörten Hautbarriere beitragen können. [27]

KIF3A (kinesin family member 3A) kodiert für eine Untereinheit der Zilienkomponente Kinesin-2 und ist sowohl für die Bildung von beweglichen als auch von unbeweglichen primären Zilien erforderlich. Einzelnukleotidpolymorphismen im Gen, welches für KIF3A kodiert, bilden Risiko-Allele, die Cytosin-Phosphat-Guanin-Stellen (CpG-Dinukleotide) erzeugen. CpG-Dinukleotide neigen dazu, modifiziert zu werden, indem an die Cytosinbase eine Methylgruppe an der 5'-Position angefügt wird. Diese starke Methylierung führt zu einer geringeren Expression des KIF3A-

Barriereproteins in Epithelzellen, wodurch es zu einem stark erhöhten TEWL kommt. Dadurch wird wiederum die natürliche Hautbarriere gestört und die Entwicklung einer AD gefördert. [15, 28]

Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren (PPARs) sind nukleäre Hormonrezeptoren, die in der Haut exprimiert werden. Es gibt drei PPAR-Isotypen, von denen PPAR $\delta$  eine Rolle bei der Regulation von Entzündungen spielt und die Proliferation sowie Differenzierung von Keratinozyten fördert. In den Läsionsstellen der Haut bei atopischer Dermatitis zeigt sich eine verstärkte Expression (Up-Regulation) von PPAR $\delta$  im Vergleich zur nichtläsionalen Haut. [29]

Eine GWAS aus dem Jahr 2019 ergab Hinweise darauf, dass EMSY, ein Transkriptionsregulator, der die Bildung der Hautbarriere fördert, möglicherweise auch an der Entstehung von AD beteiligt ist. Die Hemmung von EMSY durch siRNA-Unterdrückung in organotypischen Kulturen führt zu einer verstärkten Entwicklung der Barrierefunktion, was sich in einer erhöhten Expression struktureller und funktionaler Proteine wie Filaggrin und Filaggrin-2 sowie langkettiger Ceramide äußert. Im Gegensatz dazu führt eine Überexpression von EMSY in Keratinozyten zu einer Verringerung von Markern der Barrierebildung. Hautbiopsieproben von AD-PatientInnen zeigen eine verstärkte Färbung von EMSY im Zellkern, was mit einer erhöhten funktionellen Wirkung dieses Transkriptionskontrollproteins übereinstimmt. [30]

## **4.1.2 Immunologische Dysregulation durch Genmutationen**

### **4.1.2.1 Angeborene Immunantwort**

Bei der angeborenen Immunantwort produzieren aktivierte Keratinozyten von AD-PatientInnen im Vergleich zu gesunden Personen geringere Mengen an antimikrobiellen Peptiden (AMPs). Dies könnte durch Defekte in den Mustererkennungsrezeptoren (PRRs) vermittelt werden. Zum Beispiel erhöhen genetische Polymorphismen in den Toll-like-Rezeptoren (TLRs) das Infektionsrisiko der Haut von AD-PatientInnen. TLR2 spielt eine wichtige Rolle als PRR für *S. aureus*, und TLR2-Polymorphismen sind mit schweren Fällen von AD verbunden, die von wiederkehrenden Hautinfektionen begleitet sind. Generell zeigen Menschen mit AD eine verminderte Antwort auf die Stimulation von TLR2, was sich in einer

reduzierten Produktion von IL6, IL8, CCL20 und MMP9 äußert und das Risiko für Infektionen erhöhen kann. Eine Mutation im TLR4-Gen könnte mit einem schweren Verlauf von AD einhergehen, während TLR9-Promotorpolymorphismen mit einer beeinträchtigten Immunität in einigen Fällen von AD in Verbindung gebracht wurden. Auch Mutationen in den Genen NOD1 und NOD2 konnten mit AD in Verbindung gebracht werden. NOD1 und NOD2 kodieren für PRRs zur Erkennung von viralen und parasitären Infektionen und zur Wahrnehmung von Störungen in zellulären Prozessen wie der Regulation des Aktinzytoskeletts und der Aufrechterhaltung der Homöostase des endoplasmatischen Retikulums. [15]

Neben den bereits genannten konnten noch einige weitere Gene der angeborenen Immunabwehr mit der Entstehung einer AD in Verbindung gebracht werden. (siehe Tabelle 2)

#### **4.1.2.2 Zytokin assoziierte Gene**

Zytokin-assoziierte Gene stellen eine bedeutende Gruppe potenzieller verursachender Gene dar, deren Mutationen mit der Entstehung einer AD in Verbindung gebracht werden. AD-Läsionen zeichnen sich durch eine erhöhte Expression von Th2-Zytokinen (vor allem IL4, IL13 und IL31) aus. IL4 kann dazu führen, dass die Expression von FLG, LOR und des Involucrin-Gens (IVL) herunterreguliert wird und die Produktion von antimikrobiellen Peptiden abnimmt. Dadurch wird die Hautbarriere weiter geschwächt und die Anfälligkeit für Krankheitserreger erhöht. [15]

Die Allele 590T und 589T des IL-4-Gens können mit hohen Serum-IL-4-Spiegeln in Verbindung stehen, was das Risiko für AD bei Kindern erhöhen könnte. [31]

Wie IL-4 unterdrückt auch IL-13 die Expression von FLG, LOR und IVL stark, indem es die Signaltransduktoren und Aktivatoren der Transkription STAT6 und STAT3 aktiviert. Zusätzlich zu IL-4 und IL-13 sind vermutlich auch IL-22 und IL-17A an der Störung der Barrierefunktion beteiligt, indem sie die Expression dieser barrierelevanten Moleküle hemmen. [32]

TSLP (Thymic Stromal Lymphopoietin) aktiviert dermale dendritische Zellen, um Th2-Zellen anzuziehen, die IL4 und IL13 freisetzen. Des Weiteren aktiviert TSLP auch Typ-2-Innate Lymphoid Cells, die IL4, IL5 und IL13 produzieren. Darüber

hinaus kann TSLP durch Aktivierung kutaner sensorischer Neuronen Juckreiz verursachen. SNPs in TSLP und seinem Rezeptor IL7R können die Persistenz der AD beeinflussen. [15, 33]

#### **4.1.2.3 Weitere Immun-Gene**

Zusätzlich zu den bereits genannten, gibt es noch einige weitere Immun-Gene, welche mit der Entstehung einer AD assoziiert werden können. Darunter solche, die mit der Antigenrezeptor-Signalgebung (CARD14, LRRC32), IgE-bezogenen (FcεRIβ, ADAMTSL4) und Leukotrien-bezogenen (CYSLTR1) Funktionen in Verbindung stehen. (siehe Tabelle 2)

Das CARD14-Gen, auch bekannt als Caspase-Aktivierungs- und Rekrutierungsbereich, initiiert die Aktivierung einer Gruppe von Proteinen, die als nukleärer Faktor-Kappa-B (NF-κB) bekannt sind. Diese Proteine regulieren die Aktivität verschiedener Gene, darunter solche, die die Immunantworten und Entzündungsreaktionen des Körpers steuern. Bisher wurden CARD14-Mutationen mit verschiedenen Hauterkrankungen in Verbindung gebracht, darunter Psoriasis vulgaris und auch AD. [34]

Das LRRC32-Gen kodiert für das Transmembranprotein GARP. GARP ist ein bekannter Zelloberflächenrezeptor auf aktivierten TRegs, Thrombozyten und bestimmten Krebszellen. GARP kann die immunsuppressive Aktivität von TRegs hemmen. Diese spielen eine wichtige Rolle bei der Kontrolle von Reaktionen von Effektor-T-Zellen, B-Zellen, dendritischen Zellen, eosinophilen Granulozyten und Mastzellen, was Autoimmunität und allergische Reaktionen verhindert, Entzündungen moderiert und die Immunverträglichkeit aufrechterhält. [35]

FcεRIβ ist für die Kodierung einer Untereinheit des hochaffinen IgE-Rezeptors FcεRI verantwortlich und spielt eine Rolle beim Transport und der Signalübertragung dieses Rezeptors. ADAMTSL4 kodiert für ein potenziell-IgE-bindendes Selbstantigen bei AD und wurde mit einem erhöhten Eosinophilen-count in Verbindung gebracht, welche bei AD typischerweise erhöht sind. CYSLTR1 kodiert für einen Rezeptor für Cysteinyl-Leukotriene. Varianten in den genannten Genen können Kinder anfälliger für Asthma und AD machen. [15]

#### 4.1.2.4 Epigenetik

Auch epigenetische Veränderungen können zu einer immunologischen Dysregulation führen. (siehe Tabelle 2)

Eine schwedische Studie aus dem Jahr 2020, die sich mit epigenetischen Veränderungen in skin-homing CD4<sup>+</sup>CLA<sup>+</sup> T-Zellen von PatientInnen mit atopischer Dermatitis beschäftigte, ergab, dass epigenetische Mechanismen eine Rolle bei der Pathogenese von AD spielen, indem sie entzündliche Signalmoleküle in diesen Zellen beeinflussen und mutmaßliche Moleküle aufdecken, die an den AD-Signalwegen beteiligt sind. Es wurden signifikante Unterschiede in den DNA-Methylierungsniveaus zwischen den skin-homing CD4<sup>+</sup>CLA<sup>+</sup> T-Zellen von AD-PatientInnen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen festgestellt. Reduzierte Methylierungsniveaus im IL13-Gen in den CD4<sup>+</sup>CLA<sup>+</sup> T-Zellen von AD-PatientInnen korrelierten mit einer erhöhten Expression von IL13-mRNA in diesen Zellen. [36]

Das Arylhydrocarbonrezeptor (AHR)-System fungiert als sensibler Sensor für verschiedene kleine, xenobiotische chemische Verbindungen, die sowohl aus der Umwelt stammen als auch im Körper gebildet werden, wie Dioxine, Phytochemikalien, mikrobielle Produkte und Tryptophanphotoprodukte. Die Expression von AHR ist in der Haut reichlich vorhanden. Nach Aktivierung stärkt das AHR-System die Funktionen der Hautbarriere und beschleunigt die reife Entwicklung der Epidermis, indem es die Expression von Filaggrin hochreguliert. Gleichzeitig kann die Aktivierung von AHR zu oxidativem Stress führen. [37] Die chronische Aktivierung von AHR hat eine immuntoxische Wirkung und führt zur Expression des neurotrophen Faktors Armin, was wiederum zu Allokinese, einer verstärkten Innervation der Epidermis und Entzündungen führt. [15]

Eine Studie aus Taiwan aus dem Jahr 2019 legt nahe, dass die Epigenetik der atopischen Dermatitis auch von mikrobiellen Metaboliten wie Buttersäure (BA) beeinflusst werden könnte. BA ist ein Fermentationsprodukt von *Staphylococcus epidermidis*, welches das Wachstum von *S. aureus* in den Hautläsionen von AD-PatientInnen hemmt. Als Reaktion der humanen Keratinozyten auf das BA-Derivat BA-NH-NH-BA erhöht sich die Acetylierung von Histon H3 Lysin 9 (AcH3K9), was mit einer verringerten *S. aureus*-induzierten Produktion von proinflammatorischem IL6 und einer reduzierten Kolonisation von *S. aureus* in der Haut einhergeht. Eine

verminderte Acetylierung von Histon 3 Lysin 9 könnte daher zu einer vermehrten epidermalen Besiedlung mit *S. aureus* führen. [38]

## **4.2 Risikofaktoren**

Literaturdaten deuten darauf hin, dass die Häufigkeit von AD in Entwicklungsländern allmählich das Niveau der entwickelten Länder erreicht, in denen AD 20% der Kinder betrifft. [39] Beispielsweise berichten drei chinesische epidemiologische Erhebungen, dass die Prävalenz der atopischen Dermatitis von 0,69 % im Jahr 1998 auf 3,07 % im Jahr 2002 und 12,94 % im Jahr 2014 gestiegen ist. [40]

Dieser weltweit zunehmende Anteil von AD lässt sich nicht allein durch genetische Faktoren erklären, was darauf hindeutet, dass sich verändernde Umwelteinflüsse die Krankheit bei anfälligen Personen auslösen und/oder verschlimmern kann. Es besteht ein komplexes Zusammenspiel zwischen verschiedenen Umweltfaktoren, einschließlich der Nutzung von Körperpflegeprodukten, sowie der Exposition gegenüber Klima, Verschmutzung, Nahrung und anderen äußeren Einflüssen. Das Verständnis dieser komplexen Risikofaktoren ist entscheidend für die Entwicklung gezielter Maßnahmen zur Prävention der Krankheit bei Millionen von Menschen. Zudem benötigen PatientInnen eine Beratung zu optimalen Strategien, um die Exposition gegenüber Reizstoffen, Juckreizauslösern und anderen schädlichen Einflüssen zu minimieren. [41]

Dieser Anstieg, der mit signifikanten Unterschieden in der Prävalenz zwischen den verschiedenen Ländern einhergeht, hebt die Bedeutung von Umweltfaktoren für den Krankheitsausbruch hervor. [39]

In Tabelle 3 sind verschiedene Umweltfaktoren aufgeführt, die eine Rolle bei der Entstehung von Atopischer Dermatitis spielen können. Diese Faktoren reichen von der Exposition gegenüber bestimmten Allergenen und Schadstoffen bis hin zu klimatischen Bedingungen und Lebensstilgewohnheiten. Im folgenden Kapitel werden diese Faktoren näher erläutert, um ein besseres Verständnis ihrer jeweiligen Beiträge zur Krankheitsentwicklung und ihrer möglichen Interaktionen zu vermitteln.

<b>In utero</b>
Maternal stress
Cigarette smoke
Antibiotic exposure
Alcohol consumption
Omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids
Probiotics
<b>Skin exposures</b>
Irritants
Pruritogens
<b>Early life exposure to dirt and pathogens ('hygiene hypothesis')</b>
Farm and rural living
Manure and microbial exposure in the home
Bacterial endotoxins, helminthes, herpesviridae, farm animals, dogs, unpasteurized milk, early day care
Chickenpox infection
Respiratory syncytial virus
<b>Skin flora</b>
Staphylococcus aureus and microbial diversity
Malassezia
<b>Climate</b>
Temperature
Humidity
Ultraviolet radiation
Precipitation
<b>Air pollutants</b>
Outdoor pollutants
Indoor pollutants
Cigarette smoking
<b>Water hardness</b>
<b>Urban living</b>
<b>Diet and adiposity</b>
<b>Breast-feeding</b>
<b>Probiotics</b>
<b>Prebiotics</b>

Tabelle 3: Umwelteinflüsse, die bei der Entstehung einer AD eine Rolle spielen [41]

#### 4.2.1 In-utero Risikofaktoren

Wie bereits erwähnt wird die Entstehung der AD wird durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst, die bereits während der Schwangerschaft beginnen können. Im folgenden Kapitel werden die in-utero Risikofaktoren, die zur Entwicklung von AD beitragen können, näher erläutert. Ein besseres Verständnis dieser pränatalen Einflüsse ist entscheidend, um präventive Maßnahmen zu entwickeln und die gesundheitlichen Aussichten für Neugeborene zu verbessern. Durch die Analyse von aktuellen Papers zu Forschungsergebnissen sollen die komplexen

Zusammenhänge zwischen pränatalen Faktoren und der Entstehung von AD näher erläutern werden.

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2024, welche 22 Studien zum Thema mütterliche Stressexposition und deren Auswirkung auf das Risiko einer AD-Entstehung beim Kind untersuchte, ergab, dass AD mit mütterlichem Stress (OR 1,29, 95% KI: 1,13-1,47), mütterlicher Ängstlichkeit (OR 1,31, 95% KI: 1,18-1,46) und negativen Lebensereignissen (OR 2,00, 95% KI: 1,46-2,76) verbunden war. Eine mütterliche Depression während der Schwangerschaft zeigte ebenfalls einen Zusammenhang mit der Entstehung einer AD beim Kind (OR 1,21, 95% KI: 1,09-1,33), während für Depressionen nach der Geburt keine signifikante Verbindung festgestellt wurde. [42] Während die Mechanismen dieser Assoziation noch nicht vollständig geklärt sind, wird angenommen, dass mütterlicher Stress die Hypothalamus-Hypophysen-Achse beeinflusst und das Immunsystem des sich entwickelnden Fötus programmiert. [41]

Eine 2016 durchgeführte Metaanalyse, welche 86 Beobachtungsstudien einschloss, konnte zeigen, dass die Diagnose AD mit einer höheren Wahrscheinlichkeit bei aktivem Rauchen (OR 1,87, 95% KI: 1,32-2,63) und Passivrauchen (OR 1,18, 95% KI: 1,01-1,38) assoziiert ist, jedoch nicht mit Rauchen der Mutter während der Schwangerschaft (OR 1,06, 95% KI: 0,80-1,40). [43]

Die mütterliche Exposition gegenüber Antibiotika wird ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für AD im Kindesalter verbunden (OR 1,14, 95% KI: 1,06-1,22). Jedoch wird die vorliegende Evidenz durch signifikante Unterschiede zwischen den Studien und Verzerrungen bei der Expositions- und Ergebniseinschätzung begrenzt. Es bedarf daher zukünftiger Forschung, um herauszufinden, ob der Zeitpunkt der Exposition, die Dosis, die Anzahl der verordneten Medikamente und die Art des Antibiotikums Auswirkungen auf diese Zusammenhänge haben. [44]

Auch der Konsum von Alkohol während der Schwangerschaft führt zu einem erhöhten Risiko für das Kind eine AD zu entwickeln. In einem systematischen Review, welcher 411 Kinder von Müttern, welche während der Schwangerschaft Alkohol konsumiert haben, einschloss, entwickelten 177 von ihnen während der ersten sieben Lebensjahre eine AD. [45]

Im Gegensatz dazu können bestimmte Einflüsse während der Schwangerschaft das Risiko für Neurodermitis bei Kindern tatsächlich verringern. Dazu zählen Ernährungsfaktoren und Probiotika. Ein systematischer Review aus dem Jahr 2016 hat gezeigt, dass die Zufuhr von Omega-3 langkettigen mehrfach ungesättigten Fettsäuren während der Schwangerschaft das Risiko für AD und andere allergische Erkrankungen im ersten Lebensjahr reduzieren könnte.

Ebenfalls konnte gezeigt werden, dass der mütterliche Einsatz von Probiotika während der Schwangerschaft und/oder im Säuglingsalter mit einer geringeren Häufigkeit von AD bei ihren Kindern verbunden war. [41]

#### **4.2.2 Irritantien und Pruritogene**

Die Funktion der natürlichen intrinsischen Hautbarriere kann beeinträchtigt werden, wenn Umweltfaktoren wie Seife und Reinigungsmittel zu einer weiteren Schwächung der epidermalen Barriere führen, wodurch Reizstoffe sowie Allergene eindringen können und mit dem Immunsystem interagieren, was Entzündungen begünstigt. [41] In einer Studie mit PatientInnen, die an Neurodermitis, inaktiver Neurodermitis und allergischer Atemwegserkrankung ohne Dermatitis litten, wurde festgestellt, dass alle drei Gruppen signifikant niedrigere Reizschwellen gegenüber Natriumlaurylsulfat, einem Detergens in Reinigungsmitteln, aufwiesen. Die Mechanismen, die dieser erhöhten Empfindlichkeit bei Neurodermitis zugrunde liegen, sind vermutlich vielfältig. [46]

Neben der Beeinträchtigung der Hautbarriere können bestimmte häufige Umweltfaktoren bei PatientInnen mit atopischer Dermatitis Juckreiz auslösen oder verschlimmern, indem sie direkt oder indirekt als Pruritogene wirken. Beispielsweise berichten PatientInnen mit AD oft über verstärkten Juckreiz durch Körperpflegeprodukte mit Duftstoffen, selbst wenn bei Patch-Tests keine positiven Reaktionen auf diese Duftstoffe festgestellt wurden. In einer Studie aus dem Jahr 2015 mit 24 gesunden ProbandInnen konnte festgestellt werden, dass die Anwendung von Zimtaldehyd (einem Mitglied der Duftstofffamilie) auf der Haut schnell Juckreiz, Hyperknesie (länger anhaltender und stärkerer Juckreiz als Reaktion auf punktuelle mechanische Reize) und Alloknese (Juckreiz als Reaktion

auf leichte Berührung, die normalerweise nicht juckt) auslöst, sowie eine vasomotorische Reaktion und erhöhte Hauttemperatur. [47]

### **4.2.3 Hygiene-Hypothese**

Die Hygiene-Hypothese, welche erstmals 1989 von David Strachan aufgestellt wurde, besagt, dass eine geringere Exposition gegenüber Mikroorganismen und Infektionserregern in der frühen Kindheit das Risiko für die Entwicklung von AD und anderen allergischen Erkrankungen erhöhen kann. Durch den Kontakt mit Schmutz und Keimen wird das Immunsystem trainiert und vor allergischen Reaktionen geschützt. In industrialisierten Ländern, wo die Hygienestandards höher sind, ist die Prävalenz von Neurodermitis in den letzten Jahrzehnten gestiegen. Studien zeigen, dass Kinder, die auf Bauernhöfen oder in weniger hygienischen Umgebungen aufwachsen, seltener an Neurodermitis und anderen allergischen Erkrankungen leiden. [48]

Der Mechanismus hinter der Hygiene-Hypothese beinhaltet Komponenten des angeborenen Immunsystems, wie die Toll-like-Rezeptoren (TLRs). Nach dem Kontakt mit bakteriellen Produkten wie Muraminsäure und Endotoxin leiten TLRs die mikrobiellen Signale an das Immunsystem und regulatorische T-Zellen weiter. Wiederholte mikrobielle Exposition regt eine Th1-Antwort an, im Gegensatz zu einer Th2-vermittelten Immunantwort, die mit erhöhten IL-4- und IL-5-Spiegeln sowie Eosinophilie verbunden ist. Nach der Erkennung bakterieller Endotoxine können Th1-Zellen auf verschiedene Weise schützen: Sie verhindern Atemwegsschäden durch antivirale Abwehrmechanismen und reduzieren die abnormalen Reparaturmechanismen, die für die Hyperplasie der Schleimhäute und der glatten Muskulatur verantwortlich sind. Eine übermäßige Endotoxin-Exposition kann jedoch auch schädlich sein, wie es bei beruflich bedingtem Asthma der Fall ist. [49]

Ebenso konnte gezeigt werden, dass dieser Zusammenhang bereits während der Schwangerschaft entsteht. Eine mütterliche Exposition gegenüber einer vielfältigen mikrobiellen Umgebung, wie sie bei landwirtschaftlichen Aktivitäten vorkommt, war mit einer geringeren atopischen Sensibilisierung bei den Nachkommen verbunden. Diese Art der Exposition modifizierte die allergenspezifischen Reaktionen hin zu einem Th1-Muster. [50]

Silverberg et al. fanden heraus, dass eine einzige Episode einer Infektion mit dem Wildtyp des Varicella-Zoster-Virus in den ersten 8–10 Lebensjahren vor der späteren Entwicklung einer AD schützen könnte. [51]

Jedoch schützen nicht alle mikrobiellen Expositionen vor AD. Während Herpesvirus-Infektionen im frühen Leben möglicherweise dazu beitragen können, AD zu verhindern, können Infektionen mit Herpes-simplex- und Coxsackie-Viren bei PatientInnen mit bereits bestehender AD zu Ekzema herpeticum bzw. coxsackium führen. [41]

#### **4.2.4 Klimafaktoren**

Wie man in Tabelle 3 sehen kann, spielen auch Klimafaktoren in der Entstehung bzw. im Verlauf einer AD eine Rolle.

Ein möglicher Mechanismus für die erhöhte Prävalenz von AD in industrialisierten Regionen könnte mit Umweltfaktoren zusammenhängen, die durch den globalen Klimawandel beeinflusst werden. Die erhöhte Emission von Treibhausgasen und steigende globale Temperaturen führen zu Veränderungen in der Luftfeuchtigkeit und der UV-Strahlung in der Atmosphäre. Mehrere Studien haben einen starken Trend zu einer höheren Inzidenz von AD mit zunehmender geographischer Breite nahegelegt. Dies deutet darauf hin, dass höhere Temperaturen und erhöhte Luftfeuchtigkeit zu vermehrtem Schwitzen führen, was eine irritierende Wirkung auf die Haut hat und AD-Symptome verschlimmern kann. [52]

Beispielsweise geben in einer deutschen Studie 18 von 39 Kindern mit atopischer Dermatitis eine Verschlechterung der Symptome während der Sommermonate an. [53]

Luftfeuchtigkeit kann verschiedene Auswirkungen auf atopische Haut haben. Höhere Luftfeuchtigkeit kann den erhöhten TEWL bei Neurodermitis ausgleichen. Andererseits kann sie auch das Schwitzen verstärken, was die Haut reizt und den Juckreiz verschlimmert. Eine Studie an Mausmodellen zeigte, dass niedrige Luftfeuchtigkeit die DNA-Synthese in der Epidermis anregt, die Degranulation von Mastzellen verursacht und als Reaktion auf Barriere-Störungen zu epidermaler Hyperplasie führt. [41]

In einer japanischen Studie wurde ein negativer Zusammenhang zwischen der Luftfeuchtigkeit und dermatologischen Arztbesuchen wegen AD festgestellt. In dieser Studie konnte jedoch kein eindeutiger Zusammenhang zwischen hoher oder niedriger Luftfeuchtigkeit in den ersten 6 Lebensmonaten und dem Risiko, AD zu entwickeln, festgestellt werden, was darauf hindeutet, dass die Luftfeuchtigkeit nicht entscheidend für die Entstehung von AD ist. [54]

Niedrig dosierte UVB-Bestrahlung hat gezeigt, dass sie die Erholung der epidermalen Hautbarriere beschleunigt, antimikrobielle Peptide und Lipide synthetisiert sowie die Expression von 1-alpha-Hydroxylase in Mausmodellen erhöht. Unter UV-Licht wird das Filaggrin-Abbauprodukt Trans-Urocansäure in die immunsuppressive Cis-Urocansäure umgewandelt, was in Mausmodellen die epidermale Entzündung reduziert, die Mastzellinfiltration verringert und die Serum-IgE-Konzentration senkt. [55]

Silverberg et al. vermuteten, dass der Zusammenhang zwischen AD und höheren Niederschlagsmengen indirekt auf gleichzeitig niedrigere UV-Werte und Temperaturen, mehr Zeit, die drinnen verbracht wird, und eine stärkere Exposition gegenüber Innenraumheizung zurückzuführen sein könnte. [41]

#### **4.2.5 Luftverschmutzung**

Eine Forschungsgruppe aus Taiwan führte eine Querschnittsstudie mit einem modifizierten Protokoll der International Study of Asthma and Allergies in Children (ISAAC) durch, um AD-Symptome bei 23.980 Schulkindern mittels Fragebögen zu untersuchen. Die Ergebnisse zeigten, dass das Risiko für das Auftreten der Krankheit stark mit der Exposition gegenüber Luftverschmutzung in der Umgebung zusammenhing, die subjektiv als nicht vorhanden, mild oder mäßig bis schwer eingestuft wurde. [56] Die gleiche Forschungsgruppe führte später eine größere Querschnittsstudie mit Kindern durch und stellte fest, dass die Exposition gegenüber verkehrsbedingten Luftschadstoffen, einschließlich CO und Stickoxiden, positiv mit der Prävalenz von Beugeekzemen bei Jungen und Mädchen verbunden war. [57]

Zell- und Tierstudien haben gezeigt, dass Luftschadstoffe zu einer Verschlechterung von AD-Symptomen und zur Krankheitsentstehung von AD

beitragen, indem sie den Arylhydrocarbonrezeptor-Weg aktivieren, oxidativen Stress fördern, eine proinflammatorische Reaktion auslösen und die Funktion der Hautbarriere stören. [58]

#### **4.2.6 Weitere Risikofaktoren**

Es konnte gezeigt werden, dass in Gebieten mit hartem Wasser eine größere Häufigkeit von AD im Kindesalter auftritt, insbesondere bei Kindern, die die FLG-LoF-Mutation tragen. Eine britische Querschnittsstudie aus dem Jahr 1998 ergab, dass Grundschulkindern, die in hartwasserhaltigen Gebieten leben, ein erhöhtes Risiko für Ekzeme haben im Vergleich zu solchen in Gebieten mit weicherem Wasser (OR 1,28, 95% KI: 1,04-1,58). Diese Assoziation wurde auch unter Schulkindern in Japan (OR 1,12, 95% KI: 1,06-1,18) und Spanien (OR 2,29, 95% KI: 1,19-4,42) bestätigt. [59]

Tabakrauchexposition beeinträchtigt sowohl die humorale als auch die zelluläre Immunität, verursacht oxidativen Schaden und beeinträchtigt die Funktion der Hautbarriere, und hat somit einen reizenden Effekt auf die Haut. [41]

Auch Kinder und Jugendliche, welche in Städten aufwachsen haben ein erhöhtes Risiko ein atopisches Ekzem zu entwickeln bzw. für schwerere Verläufe. Die Luftverschmutzung in städtischen ist im Vergleich zu ländlichen Gebieten deutlich erhöht, was in weiterer Folge, wie in Kapitel 4.2.5 beschrieben, einen Risikofaktor für die Entstehung einer AD darstellt. [60]

Die Analyse der Daten aus der multinationalen, Phase-3-Querschnittsstudie International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) zeigte, dass pädiatrische AD mit spezifischen Ernährungsgewohnheiten in der Kindheit und Adoleszenz zusammenhängt. Insbesondere waren Fast Food, Butter, Margarine und Pasta positiv mit AD assoziiert, während Milch im Alter von 13 bis 14 Jahren einen inversen Zusammenhang mit AD aufwies. Zudem wurde festgestellt, dass Fast Food bei Kindern im Alter von 6 bis 7 Jahren positiv mit schweren Fällen von AD verbunden war, während Eier, Obst, Fleisch und Milch einen inversen Zusammenhang mit AD zeigten. Diese Ergebnisse legen nahe, dass die westliche Ernährung möglicherweise eine schädliche Rolle bei AD spielt und dass eine

gesunde ausgewogene Ernährung helfen könnte, AD zu verhindern oder zu mildern. [61]

Es wurde eine Vielzahl von Studien zum Thema längere Stilldauer bei Säuglingen und dem damit verbundenen verminderten Risiko der Entwicklung einer AD durchgeführt, welche jedoch keine einheitlichen Ergebnisse lieferten. Weitere Forschung ist erforderlich, um festzustellen, ob Stillen tatsächlich einen Schutz vor AD im Kindes- und Jugendalter bietet und um die komplexe Beziehung zwischen Stillen und der Einführung fester Nahrungsmittel zu verstehen.

Basierend auf einigen Metaanalysen könnten probiotische Nahrungsergänzungen das Risiko für AD bei Kindern senken, wenn sie von Schwangeren oder Säuglingen eingenommen werden. Für die Behandlung bestehender AD gibt es jedoch keine ausreichende Evidenz. Präbiotische Oligosaccharide könnten ebenfalls vorbeugende Effekte gegen AD haben. Dennoch gibt es nur begrenzte diätetische Maßnahmen zur Vorbeugung oder Behandlung von AD. [41]

## **5 Klinik der AD**

Die Klinik der atopischen Dermatitis ist vielfältig und kann je nach Alter und Schweregrad der Erkrankung variieren. Zu den typischen Symptomen gehören starker Juckreiz, Erytheme, Papeln, Vesikel und eine ausgeprägte Xerose. Diese Hautveränderungen treten bevorzugt an bestimmten Körperstellen auf, die je nach Alter der PatientInnen variieren. Bei Säuglingen sind vor allem Gesicht, Kopfhaut, Rumpf und Streckseiten der Extremitäten betroffen. Im Kleinkindalter verlagert sich die Ekzemneigung häufig auf die Beugeseiten der Arme und Beine, während bei älteren Kindern und Jugendlichen auch der Nacken, die Hände und die Fußgelenke betroffen sein können. [62]

Der Juckreiz ist das dominierende Symptom der AD und kann zu erheblichen Beeinträchtigungen der Lebensqualität führen. Ständiges Kratzen verschlimmert nicht nur die Hautläsionen, sondern kann auch zu sekundären Infektionen, Schlafstörungen und psychosozialen Problemen führen. Kinder mit AD leiden häufig unter Stigmatisierung und sozialer Isolation, was zu einem erhöhten Risiko für psychische Begleiterkrankungen wie Angststörungen und Depressionen führt. [62]

Im folgenden Kapitel wird näher auf die klinische Symptomatik von betroffenen Kindern und Jugendlichen mit AD eingegangen.

## 5.1 Pruritus

Pruritus ist das belastendste Symptom der AD und verursacht den sogenannten "itch-scratch-cycle". Dieser Zyklus beginnt mit dem Juckreiz, der den Betroffenen dazu veranlasst, sich zu kratzen. Das Kratzen führt wiederum zu einer weiteren Schädigung der Hautbarriere, was den Juckreiz verstärkt und so den Zyklus fortsetzt. Dieser Prozess kann zu Schlaflosigkeit, Müdigkeit und einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität führen. Darüber hinaus kann Pruritus das psychosoziale Wohlbefinden beeinträchtigen und zu erhöhtem Stress sowie depressiven Symptomen führen. [63]

Die Schädigung der Hautbarriere führt zur Freisetzung entzündlicher Zytokine aus Keratinozyten, was das Immunsystem aktiviert, insbesondere den Th2-Weg. Th2-Zytokine leiten den Entzündungsprozess ein, indem sie mehr Immunzellen in die Dermis rekrutieren und aktivieren. Gleichzeitig werden verschiedene Pruritogene freigesetzt, die die Nervenenden in der Haut stimulieren. Das Juckreizgefühl kann über histaminabhängige oder histaminunabhängige Wege vermittelt werden. [64]

Mehrere Studien haben gezeigt, dass der Juckreiz bei atopischer Dermatitis weitgehend auf histaminunabhängigen Signalwegen beruht, da Antihistaminika den Juckreiz bei atopischer Dermatitis nicht bzw. nur unzureichend kontrollieren können. [64]

Verschiedene Pruritogene, einschließlich Proteasen, entzündlichen Zytokinen, Bradykinin und Serotonin werden gleichzeitig produziert und aktivieren die Nervenendigungen, die in der Haut weit verbreitet sind. Juckreiz wird überwiegend durch unmyelinisierte C-Afferenzen und zu einem geringeren Teil durch myelinisierte A $\delta$ -Afferenzen, die aus dem Rückenmarksganglion stammen, vermittelt. Die erregten freien Nervenendigungen übertragen nicht nur das Juckreizsignal durch afferente sensorische Neuronen, sondern setzen auch verschiedene Neuropeptide aus efferenten Nervenfasern frei, die Immunzellen wie Mastzellen, Th2-Zellen und Eosinophile stimulieren. Die von den Immunzellen

freigesetzten Mediatoren aktivieren wiederum die primären afferenten Neuronen. [64]

## 5.2 Ekzem

Ekzematöse Läsionen zeigen typischerweise eine altersabhängige Verteilung. Bei Säuglingen (< 2 Jahren) treten akute Läsionen auf, die durch juckende Papeln und Bläschen gekennzeichnet sind, oft begleitet von serösem Exsudat und Krusten. Diese Läsionen haben in der Regel ein unscharf begrenztes Erythem und betreffen das Gesicht, den Rumpf, die Streckseiten der Extremitäten und manchmal den Windelbereich. Im Kindesalter (> 2 Jahren) ist die AD durch trockene Haut, blasserer Erythem und lichenifizierte Papeln und Plaques gekennzeichnet, die die Beugeseiten, Hände und Füße betreffen. Die Beteiligung des Gesichts ist weniger ausgeprägt, zeigt sich jedoch, wenn vorhanden, vor allem perioral und periorbital. Ab einem Alter von ein bis zwei Jahren können verschiedene Arten von Hautläsionen auftreten, wie nummuläre Ekzeme oder morphologische Varianten, einschließlich dicht aggregierter follikulärer Papeln. [65]

Jugendliche und Erwachsene zeigen typischerweise symmetrische Papeln und Plaques, oft begleitet von Lichenifikationen und Exkoriationen. Die bevorzugten Hautbereiche sind die Beugeregionen, das Gesicht, der Hals und die distalen Extremitäten. Darüber hinaus sind bei Erwachsenen häufiger die Hände, Brustwarzen oder Augenlider betroffen. Generell ist die Krankheit bei Erwachsenen schwerer bei persistierenden Fällen im Vergleich zu spät auftretenden (> 18 Jahre). Die atopische Dermatitis im Erwachsenenalter kann unterschiedliche AD-Phänotypen aufweisen, auch atypische. Bei Erwachsenen und Jugendlichen treten neben dem Beugeekzem, dem Kopf- und Nackenekzem sowie dem Handekzem, die die häufigsten klinischen Phänotypen sind (84,9 % bzw. 84,2 %), auch andere mögliche Erscheinungsformen auf, wie eine portraittartige Dermatitis (20,1 %), ein diffus verteiltes Ekzem (6,5 %), ein nummuläres Ekzem (5,8 %), Prurigo Nodularis-ähnliche Läsionen (2,1 %) und Erythrodermie (0,7 %). [65]

## 5.3 Sekundäre Infektionen

PatientInnen mit AD neigen zur Ausbildung von sekundären Infektionen (bakteriell, viral, Pilzinfektionen). Hautbarriereschäden, Typ-2-Entzündungen, *S. aureus*-Besiedlung und kutane Dysbiose sind die Hauptfaktoren, welche zu den vermehrten Infektionen bei AD beitragen. [66]

### 5.3.1 Bakterielle Infektionen

Wie bereits erwähnt, haben PatientInnen mit AD ein erhöhtes Risiko für bakterielle Hautinfektionen, die zu erheblichen gesundheitlichen Beeinträchtigungen führen und unbehandelt systemisch werden können. *S. aureus* ist der häufigste Erreger von Infektionen, allerdings können auch beta-hämolysierende Streptokokken beteiligt sein. [67]

*S. aureus* besiedelt die Haut der meisten AD-PatientInnen. Sichtbare bakterielle Infektionen sind leicht an nässenden Läsionen, honigfarbenen Krusten und Pusteln zu erkennen. Die Variabilität der klinischen Symptome von bakteriellen Infektionen bei AD und die charakteristischen Merkmale der AD – wie Erythem und Überwärmung, Nässen in Verbindung mit Ödemen und regionale Lymphadenitis – überschneiden sich jedoch häufig, was die klinische Diagnose erschwert. Zudem können einige Symptome aufgrund von Besonderheiten des anatomischen Ortes und Hauttyps überdeckt sein. Die häufige Besiedlung von *S. aureus* bei AD macht positive Hautabstrichkulturen als diagnostisches Mittel oft unzuverlässig. [67]

Die genauen Mechanismen der Wirtsreaktion und die mikrobiellen Virulenzfaktoren, die der Besiedlung und Infektion von *S. aureus* bei AD zugrunde liegen, sind noch nicht vollständig verstanden. Weniger offensichtliche Infektionen sind schwerer zu diagnostizieren, insbesondere da Schübe, die selbst mit erhöhter Rötung und Nässen einhergehen, das Infektionsrisiko erhöhen und Kulturen aufgrund der hohen Besiedlungsrate von begrenztem Wert sind. Obwohl bis dato ein gewisses Verständnis dafür besteht, wie *S. aureus* die Haut besiedelt und Entzündungen bei AD verursacht, bleiben viele Fragen zu dieser komplexen Beziehung unbeantwortet. Weitere Forschung ist erforderlich, um die Merkmale, die eine Infektion von einer Besiedlung unterscheiden, besser zu definieren. [67]

### 5.3.2 Virale Infektionen

Auch Infektionen mit bestimmten Viren können bei PatientInnen mit AD schwerwiegende Komplikationen hervorrufen, die unter Umständen lebensbedrohlich verlaufen können.

Eczema herpeticum (EH) wird durch eine Infektion mit dem HSV-1 verursacht und stellt eine potenziell lebensbedrohliche Komplikation bei PatientInnen mit AD dar. Nahezu ein Drittel der Kinder und Jugendlichen, die wegen infektiöser Komplikationen von AD hospitalisiert werden, sind von EH betroffen. Jüngere Kinder und nicht-weiße Ethnien (AfrikanerInnen, AsiatInnen und UreinwohnerInnen Amerikas) haben ein erhöhtes Risiko für eine Hospitalisierung aufgrund von EH. [66]

EH kann sich durch Hautjucken oder Schmerzen, Bläschen, ausgestanzte Erosionen oder hämorrhagische Krusten äußern, die sich ausbreiten können. Eine lokale Hautinfektion kann sich zu disseminierten Bläschen mit Hautabbau entwickeln. Systemische EH-Infektionen können mit Fieber, Unwohlsein, Virämie und Komplikationen wie Keratokonjunktivitis, Enzephalitis und septischem Schock einhergehen. HSV-1 ist in der Allgemeinbevölkerung weit verbreitet und bei 60% der Erwachsenen und 20% der Kinder und Jugendlichen nachweisbar. Immunologische und genetische Faktoren tragen wahrscheinlich zur Anfälligkeit einer Untergruppe von AD-PatientInnen bei, da EH nur 3% von ihnen betrifft. AD-PatientInnen mit EH haben oft einen schwereren Verlauf, einen früheren AD-Beginn, höhere Gesamtserum-IgE-Werte, periphere Eosinophile und andere atopische Erkrankungen wie Nahrungsmittelallergien und Asthma. Ebenfalls haben PatientInnen mit einer Vorgeschichte von *S. aureus*-Hautinfektionen ein höheres Risiko, EH zu entwickeln. EH tritt häufig gleichzeitig mit sekundären *S. aureus*-Hautinfektionen auf. [66]

Eczema coxsackium (EC) sollte als Differentialdiagnose für EH in Betracht gezogen werden, da es mit ausgedehnten Bläschen und Hauterosionen einhergeht, verursacht durch Coxsackie-Viren aus der Enterovirus-Familie. PatientInnen mit EC können auch Symptome der Hand-Fuß-Mund-Krankheit zeigen, wie Mundgeschwüre, Papeln an Händen und Füßen sowie Fieber, Halsschmerzen und Appetitlosigkeit. Im Gegensatz zu EH ist EC nicht lebensbedrohlich und reagiert gut

auf Standard-AD-Behandlungen. Eine PCR der Läsion auf Enteroviren kann helfen, zwischen EH und EC zu unterscheiden. EC tritt häufig bei Kindern auf, kann aber auch bei Erwachsenen auftreten. [66]

Molluscum contagiosum (MC), ein Pockenvirus der Unterfamilie Molluscipoxvirus, tritt bei AD-PatientInnen häufig entlang der Läsionen auf, begünstigt durch Hautbarriere-defekte und Auto-Inokulation durch Kratzen. MC-Infektionen bei AD sind mit Mutationen im FLG-Gen assoziiert. [66]

Eczema vaccinatum (EV) ist eine seltene, aber lebensbedrohliche Infektion bei AD-PatientInnen, verursacht durch lebende Vaccinia-Viren in Pockenimpfstoffen. Seit der Einstellung der routinemäßigen Pockenimpfung ist EV selten geworden, tritt jedoch bei Militärangehörigen oder deren engen Kontaktpersonen nach Pockenimpfungen auf. Der Pockenimpfstoff ist für AD-PatientInnen und deren enge Angehörige kontraindiziert, um EV zu vermeiden. [66]

#### **5.4 Mentale Gesundheit von Kindern und Jugendlichen mit AD**

Die Symptome der AD wirken sich erheblich auf die Lebensqualität (QoL) der Betroffenen und ihrer Familien aus. Dies ist vor allem auf den starken Juckreiz, das unästhetische Erscheinungsbild der Hautveränderungen, Schlafstörungen und die hohen Behandlungskosten zurückzuführen. Die psychische Gesundheit von Kindern und Jugendlichen mit AD wurde in mehreren Ländern untersucht, wobei festgestellt wurde, dass die Dermato-se zur Entwicklung psychischer Störungen beitragen kann. In Spanien beispielsweise wurden 80 Kinder mit AD mithilfe des „Early Childhood Inventory-4“ (ECI-4) untersucht, wobei bei 69 % eine psychische Störung diagnostiziert wurde. In den USA ergaben Telefonbefragungen zur Gesundheit von 92.642 Kindern mit und ohne AD-Diagnose, dass Kinder mit AD im Vergleich zu ihren nicht betroffenen Altersgenossen häufiger unter depressiven Störungen, Angststörungen, Verhaltensstörungen, Autismus-Spektrum-Störungen und Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung leiden. [68]

Besonders beunruhigend ist, dass bei schwerer AD das Risiko für Suizidgedanken und -versuche erhöht ist. Diese psychischen Störungen resultieren nicht nur aus den körperlichen Symptomen der AD, sondern auch aus den sozialen und emotionalen Belastungen, die durch die sichtbare Hauterkrankung entstehen.

PatientInnen, insbesondere Kinder, leiden oft unter sozialer Isolation und Mobbing, was die psychische Belastung weiter verstärkt. [69]

## **5.5 Weitere Komorbiditäten**

Neurodermitis ist sehr eng mit einer erhöhten Anfälligkeit für andere Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis verbunden. Dazu gehören insbesondere Asthma, allergische Rhinitis und Nahrungsmittelallergien. Mehrere Studien konnten zeigen, dass Kinder, welche an AD leiden, ein bis zu dreifach erhöhtes Risiko haben, ebenso an Asthma bronchiale zu erkranken, im Vergleich zu Kindern ohne AD. In etwa 50 bis 70% der AD-PatientInnen leiden außerdem unter einer allergischen Rhinitis. Aus dieser engen Beziehung zu anderen atopischen Erkrankungen lässt sich schließen, dass AD zu einem sogenannten „atopischen Marsch“ gehört. Dies bedeutet, dass eine atopische Krankheit häufig dazu führt, dass sich weitere atopische Krankheitsbilder entwickeln.[69]

Des Weiteren zeigt sich bei AD-PatientInnen auch eine erhöhte Prävalenz von bestimmten Autoimmunerkrankungen und anderen Dermatosen. Zu den häufigsten Hauterkrankungen, die bei AD-PatientInnen zusätzlich auftreten, gehören Alopecia areata und Vitiligo. PatientInnen mit AD haben ein bis zu dreifach erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Alopecia areata (Autoimmunerkrankung, die zu Haarausfall führt). Vitiligo, eine Autoimmunerkrankung, die durch depigmentierte Hautareale gekennzeichnet ist, tritt ebenfalls häufiger bei AD-PatientInnen auf. Im Gegensatz dazu scheint das Risiko für andere Autoimmunerkrankungen bei AD-PatientInnen insgesamt geringer zu sein als in der Allgemeinbevölkerung. [69]

Neben den bereits erwähnten Komorbiditäten gibt es auch Hinweise darauf, dass AD mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und metabolische Störungen verbunden ist. Insbesondere bei schwerer AD besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Hypertonie, Hyperlipidämie und anderen Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Studien deuten darauf hin, dass die systemische Entzündung, die bei AD auftritt, eine Rolle bei der Entwicklung dieser kardiovaskulären Probleme spielt. Darüber hinaus ist das Risiko für Adipositas bei AD-PatientInnen erhöht, was wiederum mit einem höheren Risiko für das metabolische Syndrom verbunden ist. Bei Kindern mit AD ist auch das Risiko für

Typ-1-Diabetes höher, was auf eine mögliche autoimmune Komponente der Krankheit hinweist. [69]

Im Bereich der Neurologie zeigt sich, dass PatientInnen mit AD ein erhöhtes Risiko für Epilepsie haben, insbesondere bei schwereren Formen der Erkrankung. Diese Verbindung könnte durch die chronische Entzündung und systemische Immunaktivierung erklärt werden, die das Gehirn beeinflussen können. Darüber hinaus leiden AD-PatientInnen häufiger unter chronischen Kopfschmerzen, einschließlich Migräne, wobei die genauen Mechanismen dafür noch nicht vollständig geklärt sind, aber vermutlich ebenfalls mit der entzündlichen Natur der AD zusammenhängen. Auch im Bereich der Augen weisen AD-PatientInnen eine erhöhte Anfälligkeit für bestimmte Erkrankungen auf. So haben sie erhöhtes Risiko für Augenentzündungen wie Keratokonjunktivitiden sowie für strukturelle Augenerkrankungen wie Keratokonus. Diese Augenerkrankungen können das Sehvermögen erheblich beeinträchtigen. Zusätzlich besteht bei PatientInnen mit schwerer AD, besonders bei jenen, die mit systemischen Kortikosteroiden behandelt werden, ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Glaukoms, sowie für Katarakt. [69]

Auch das Krebsrisiko bei AD-PatientInnen zeigt ein komplexes Bild. Eine Meta-Analyse aus dem Jahr 2019 zeigt, dass AD mit einem verringerten Risiko für bestimmte Hirntumore, wie Gliome und Meningiome, insbesondere bei Erwachsenen, verbunden ist. Dies könnte auf immunologische Mechanismen zurückzuführen sein, die bei AD eine Rolle spielen. Auf der anderen Seite ist das Risiko für Lymphome, insbesondere bei schwerer AD, moderat erhöht. Dies steht möglicherweise im Zusammenhang mit chronischer Entzündung und der langfristigen Immunsuppression durch bestimmte AD-Behandlungen. Für die meisten soliden Tumore scheint es jedoch keinen signifikanten Zusammenhang mit AD zu geben. [70]

## **5.6 Relevante Differentialdiagnosen**

Bei der Diagnostik von AD gibt es einige wichtige Differentialdiagnosen, welche vor allem in der pädiatrischen Dermatologie von zentraler Bedeutung sind, da eine Vielzahl von Hauterkrankungen ähnliche klinische Merkmale aufweisen kann. Die

Unterscheidung von AD zu anderen Hautkrankheiten erfordert eine genaue Kenntnis der unterschiedlichen Krankheitsbilder, um Fehldiagnosen zu vermeiden und eine adäquate Behandlung zu gewährleisten. Im Folgenden werden die relevantesten Differentialdiagnosen näher erläutert.

Zu den wichtigsten entzündlichen Hauterkrankungen, die von AD abgegrenzt werden müssen, gehört die seborrhoische Dermatitis (ISD). Diese Erkrankung tritt typischerweise in den ersten Lebenswochen auf und zeigt sich durch fettige Krusten auf der Kopfhaut, die manchmal von einem erythematösen Hintergrund begleitet werden. Die ISD kann schwer von AD zu unterscheiden sein, da beide Krankheiten ähnliche Manifestationen auf der Kopfhaut und Stirn aufweisen. [65]

Psoriasis ist eine weitere wichtige Differentialdiagnose, die insbesondere bei Kindern eine ähnliche Präsentation wie AD haben kann. Im Gegensatz zur Psoriasis bei Erwachsenen, welche typischerweise klar abgegrenzte Plaques aufweist, zeigt die Psoriasis im Kindesalter oft weniger definierte Plaques und weniger deutliche Schuppung. In einigen Fällen können Psoriasis und AD gleichzeitig auftreten, was die Diagnose zusätzlich erschwert. An Psoriasis sollte insbesondere gedacht werden, wenn die Dermatitis besonders therapieresistent ist. [65]

Ebenfalls von AD abzugrenzen ist die nummuläre Dermatitis (ND), eine chronische Dermatitis, die durch münzförmige Läsionen gekennzeichnet ist. ND tritt selten vor dem fünften Lebensjahr auf und ist in der Regel nicht mit einer Atopie assoziiert. Bei AD-PatientInnen können jedoch ND-ähnliche Läsionen auftreten, weshalb eine sorgfältige klinische Untersuchung notwendig ist. [65]

Die Allergische Kontaktdermatitis (ACD) ist eine weitere Differentialdiagnose. ACD ist eine Typ-IV-verzögerte Überempfindlichkeitsreaktion, die sowohl als eigenständige Erkrankung als auch als Komorbidität bei AD-PatientInnen auftreten kann. Besonders bei Betroffenen mit persistierender und therapieresistenter Dermatitis sollte eine ACD in Betracht gezogen und gegebenenfalls ein Epikutantest durchgeführt werden. [65]

Neben entzündlichen Hauterkrankungen müssen auch Infektionen und Infestationen als mögliche Differentialdiagnosen in Betracht gezogen werden. Impetigo ist eine oberflächliche bakterielle Infektion, die häufig durch Staphylokokken und Streptokokken verursacht wird und kann leicht mit AD

verwechselt werden oder parallel auftreten. Impetigo zeigt typischerweise seröse Krusten auf einer erythematösen Basis, was eine honigartige Verkrustung verursacht. [65]

Virale Infektionen, welche entweder parallel oder als Differentialdiagnose einer AD auftreten können, sind in Punkt 5.3.2 näher erläutert.

Auch virale Exantheme im Rahmen der Hand-Fuß-Mund-Krankheit oder des Gianotti-Crosti-Syndroms können klinische Ähnlichkeiten mit AD aufweisen. Diese unterscheiden sich jedoch oft durch ihre plötzliche, symmetrische Ausbreitung und das Auftreten kleiner, scharf begrenzter Plaques sowie durch das Vorhandensein anderer systemischer Symptome. [65]

Candidiasis sollte insbesondere bei Ekzemen im Windelbereich in Betracht gezogen werden, da Candida häufig als Kofaktor auftritt und ähnliche Symptome wie AD verursachen kann. Des Weiteren können auch Tinea corporis und Tinea capitis mit AD verwechselt werden. Tinea corporis erscheint klassisch als ringförmiger, erythematöser Plaque mit zentraler Abheilung, kann aber in atypischer Morphologie auftreten und die Differentialdiagnose zu AD oder ND erschweren. [65]

Skabies ist aufgrund des starken Juckreizes und des Ekzems ebenfalls in der Differentialdiagnostik von AD relevant, unterscheidet sich jedoch durch die bevorzugte Lokalisation in Achselhöhlen, Leisten und Fingerzwischenräumen sowie die charakteristische nächtliche Verschlimmerung des Juckreizes. [65]

Auch Neoplasien müssen als mögliche Differentialdiagnosen von AD in Betracht gezogen werden. Die hypopigmentierte Mycosis fungoides, die häufigste kindliche Variante des kutanen T-Zell-Lymphoms, kann klinisch wie Pityriasis alba aussehen, die häufig bei AD-PatientInnen zu finden ist. [65]

Schlussendlich sind auch genetische Erkrankungen in die Differentialdiagnostik von AD einzubeziehen. Ein Beispiel hierfür sind die Hyperimmunoglobulin-E-Syndrome, bei denen ebenfalls eine sehr hohe IgE-Konzentration wie bei AD auftreten kann. [65]

## 6 Diagnostik

Da es bis dato keinen spezifischen diagnostischen Laborparameter gibt, wird die Diagnose einer AD auf Grundlage klinischer Beobachtungen gestellt. Die diagnostische Genauigkeit eines erfahrenen Arztes/einer erfahrenen Ärztin ist allen derzeit verfügbaren Kriterien überlegen. Dennoch sind standardisierte Kriterien notwendig, sowohl für die epidemiologische Forschung als auch für die Festlegung von Einschlusskriterien in klinischen Studien. Die meisten dieser Kriterien stützen sich auf die Hautsymptome einer Atopie. [71]

Pruritus ist ein zwingendes diagnostisches Kriterium. Zusätzlich zu den Symptomen und Anzeichen sollten in der Krankengeschichte von PatientInnen Informationen über das Alter bei Krankheitsbeginn, den Verlauf der Erkrankung, persönliche und familiäre Vorerkrankungen im Zusammenhang mit Atopie sowie Nahrungsmittelallergien festgehalten werden. Eine Ganzkörperuntersuchung ist notwendig, um das typische Verteilungsmuster des ekzematösen Ausschlags zu erfassen. [62]

### 6.1 Diagnostische Leitlinien

Eines der frühesten und bekanntesten Diagnosesysteme sind die 1980 von Hanifin und Rajka entwickelten Kriterien. Diese verlangen, dass drei der vier Hauptkriterien sowie mindestens drei der insgesamt 23 Nebenkriterien erfüllt sind. Obwohl diese Kriterien umfassend sind und häufig in klinischen Studien eingesetzt werden, sind sie für den Einsatz in der Praxis aufgrund ihrer Komplexität eher unpraktisch. Einige Nebenkriterien sind ungenau definiert oder unspezifisch, während andere, wie Cheilitis der Oberlippe oder ein Ekzem der Brustwarze, zwar sehr spezifisch für AD sind, jedoch selten vorkommen. Mehrere internationale Gruppen haben daher Modifikationen vorgeschlagen, um diese Schwächen zu beheben (z. B. die Kriterien von Kang und Tian oder die ISAAC-Kriterien des internationalen Studienverbundes für Asthma und Allergien im Kindesalter). Die Arbeitsgruppe des Vereinigten Königreichs (UK Working Party) hat die Kriterien von Hanifin und Rajka auf eine Kernausswahl reduziert, die sich für epidemiologische und bevölkerungsbasierte Studien eignet und auch von Nicht-DermatologInnen angewendet werden kann. Diese reduzierten Kriterien bestehen aus einem obligatorischen Hauptkriterium,

nämlich Pruritus, sowie fünf Nebenkriterien und kommen ohne Laboruntersuchungen aus. [72]

Criterion	Description
<b>Mandatory Criterion</b>	<b>Itchy skin (pruritus):</b> There must be an ongoing or recurring itch.
<b>Additional Criteria (General)</b>	
<b>1. Onset before age 2</b>	Symptoms started before the age of 2. <i>(Note: This criterion is not used for children under 4 years of age.)</i>
<b>2. History of flexural dermatitis</b>	History of involvement of the skin creases (e.g., folds of elbows, behind the knees, front of ankles, neck, or around eyes).
<b>3. Visible flexural dermatitis</b>	Current visible dermatitis in the skin creases (e.g., folds of elbows, behind the knees, front of ankles, or around the neck, forehead, and eyes).
<b>4. Personal history of atopy</b>	Personal history of asthma, hay fever, or other atopic diseases. For children under 4 years, a history of atopy in a first-degree relative is also considered.
<b>5. Dry skin (xerosis)</b>	Generally dry skin in the past 12 months.
<b>Additional Criteria for Children Under 4 Years of Age</b>	
<b>1. Itchy skin (pruritus):</b>	Must be present.
<b>2. Visible flexural dermatitis</b>	Current visible dermatitis in typical locations such as the face, around the eyes, neck, or on the extensor surfaces of limbs.
<b>3. History of atopic disease</b>	Personal history of asthma, allergic rhinitis, or atopic dermatitis, or a family history of atopy (in a first-degree relative).
<b>4. Dry skin (xerosis)</b>	Generally dry skin in the past 12 months.

Tabelle 4: UK Working Party Kriterien zur Diagnose der AD [73]

In Tabelle 4 sind die UK Working Party Kriterien zur Diagnose einer AD ersichtlich. Wie bereits erwähnt muss das Hauptkriterium, der Juckreiz, zwingend erfüllt sein. Zusätzlich müssen mindestens drei der fünf Nebenkriterien zutreffen, um die Diagnose einer AD stellen zu können. Für Kinder unter vier Jahren gibt es leicht modifizierte Kriterien. [73]

## 6.2 Tools zur Bewertung des Schweregrades einer AD

Im Verlauf der Jahre wurden zahlreiche Instrumente zur Einschätzung des Schweregrads einer atopischen Dermatitis entwickelt, von denen jedoch viele für den klinischen Alltag nicht praktikabel sind. Ein systematischer Review aus dem Jahr 2022 untersucht und bewertet die Qualität von insgesamt 26 dieser Instrumente im Vergleich zueinander. Im Folgenden wird auf die zuverlässigsten Tools kurz eingegangen.

Der Peak Pruritus/Itch-NRS ist ein Selbstbewertungsinstrument zur Erfassung des schlimmsten Juckreizes in den letzten 24 Stunden. Die PatientInnen geben an, wie sie ihren stärksten Juckreiz auf einer Skala von 0 („kein Juckreiz“) bis 10 („schlimmster Juckreiz vorstellbar“) bewerten. Der Skin Pain-NRS bewertet die

Intensität des schlimmsten Hautschmerzes der letzten 24 Stunden ebenfalls auf einer Skala von 0 („kein Schmerz“) bis 10 („schlimmster Schmerz vorstellbar“). Beide NRS-Versionen sind leicht verständlich für PatientInnen mit mäßiger bis schwerer AD. Der Sleep Disturbance-NRS fragt nach der Beeinträchtigung des Schlafs durch AD-Symptome auf einer Skala von 0 („kein Schlafverlust aufgrund von AD-Symptomen“) bis 10 („keinen Schlaf aufgrund von AD-Symptomen“). Die minimal relevanten Änderungen für diese NRS-Tools liegen bei 2–4 Punkten für den Peak Pruritus/Itch-NRS, 4 Punkten für den Skin Pain NRS und 2–5 Punkten für den Sleep Disturbance-NRS. [74]

Das Atopic Dermatitis Control Tool (ADCT) ist ein neu entwickeltes Instrument mit sechs Fragen zur Bewertung der Krankheitskontrolle bei AD. Es ermöglicht eine umfassende Beurteilung der Symptome sowie der Auswirkungen auf Lebensqualität und körperliche Funktionen, wie Juckreiz, Schlafstörungen, tägliche Aktivitäten und emotionale Belastungen. Das ADCT ist das erste Tool, das diese Aspekte in einem einzigen Instrument vereint. [74]

Patient-Oriented Eczema Measure (POEM) ist ein 2004 veröffentlichtes, patientenorientiertes Instrument zur Messung der Schwere von AD. Es bewertet sieben Symptome (Trockenheit, Juckreiz, Schuppenbildung, Risse, Schlafstörungen, Blutungen und Nässen) auf einer 5-Punkte-Skala. Es bietet eine umfassendere Sicht auf die Krankheitslast als die alleinige Messung von Juckreiz oder Schlafstörungen. [74]

Der SCORAD-Index (Scoring Atopic Dermatitis) bewertet die Schwere der AD durch die klinische Einschätzung von Hautsymptomen wie Rötung, Papeln, Flüssigkeitsabsonderung und Hautverdickung, die Ermittlung der betroffenen Körperoberfläche und die Beurteilung von Juckreiz sowie Schlafstörungen in den letzten drei Tagen. Die Ergebnisse werden kombiniert, um einen Gesamtwert von 0 (keine Symptome) bis 103 (schwerste Symptome) zu berechnen. Dieser Index hilft bei der Einschätzung der Krankheitsintensität und der Überwachung der Behandlungseffekte. [75]

PO-SCORAD ist ein 2010 veröffentlichtes Instrument, das vom SCORAD abgeleitet wurde und drei Aspekte der AD bewertet: die betroffene Körperoberfläche, die Schwere der klinischen Symptome und andere Symptome. Es ist visuell aufbereitet,

um von PatientInnen unabhängig vom Alter besser verstanden zu werden, und kombiniert subjektive und objektive Bewertungen. Nachteile sind der Mangel an Evidenz zur Zuverlässigkeit und die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen zu Messfehlern und Reaktionsfähigkeit. PO-SCORAD wird in klinischen Studien zur Medikamentenentwicklung und Therapieevaluation vermehrt eingesetzt. [74]

Der Infant Dermatitis Quality-of-Life-Index (IDQOL) wurde 2001 veröffentlicht und bewertet die Lebensqualität von Kleinkindern (<4 Jahre) mit AD aus der Sicht der Eltern. Er besteht aus zwei Teilen: der Schwere der Dermatitis und einem Lebensqualitätsindex. IDQOL ist leicht von Eltern zu nutzen und hat eine gute interne Konsistenz. [74]

Der Children's Dermatology Life Quality-Index (CDLQI) wurde 1995 veröffentlicht und misst die Auswirkungen von Hautkrankheiten auf die Lebensqualität von Kindern. Es ist ein allgemeines Instrument für Haut- und Bindegewebserkrankungen und umfasst zehn Fragen zu sechs Bereichen der Lebensqualität (Symptome und Gefühle, Freizeit, Schule oder Ferien, persönliche Beziehungen, Schlaf, Behandlung). CDLQI verwendet bildliche Darstellungen, um es für jüngere Kinder verständlicher zu machen. [74]

## **7 Biomarker**

Obwohl die immunopathogenetischen Mechanismen der AD noch nicht vollständig verstanden sind, wird derzeit die Einteilung von PatientInnenengruppen basierend auf der Pathophysiologie untersucht. Diese Einteilung könnte zu neuen Klassifikationen bzw. Endotypen der Erkrankung führen, wobei spezifische Biomarker benötigt werden, um den optimalen Therapieplan für die einzelnen Subtypen der AD zu bestimmen. [76]

Biomarker sind definiert als „jede Substanz, Struktur oder jeder Prozess, der im Körper oder in seinen Produkten gemessen werden kann und die Wahrscheinlichkeit eines Ergebnisses oder einer Krankheit beeinflusst oder vorhersagt“. [76]

Diese messbaren biologischen Marker haben verschiedene wichtige Funktionen: Sie können zur Diagnose, zur Beurteilung des Schweregrads oder zur Überwachung der Erkrankung beitragen. Da sie eine zentrale Rolle beim

Verständnis von Krankheiten spielen, sind sie unverzichtbar für die Entwicklung neuer Biotherapien, die Personalisierung von Behandlungsansätzen und die Überwachung der therapeutischen Reaktion. Fortschritte in Bereichen wie Genetik, Transkriptomik, Epigenomik, Proteomik und Metagenomik identifizieren fortlaufend potenzielle Biomarker und zeigen Netzwerke von Verbindungen auf verschiedenen molekularen Ebenen auf. Trotz den intensiven Fortschritten in den letzten Jahren ist die Bestimmung von vielen dieser Biomarkern in Routinelaboren noch nicht möglich. [76]

Biomarker lassen sich anhand ihrer Eigenschaften, die mit der Krankheit oder der Behandlung zusammenhängen, einordnen (siehe Tabelle 5).

<b>Classification of biomarkers</b>	
<b>Correlated with disease</b>	<b>Correlated with treatment</b>
Diagnostic	Predictive
Severity (monitoring biomarkers)	Pharmacological response
Prognostic	
Stratification	
Age (pediatric/adult)	
Intrinsic or extrinsic	
Endotype (molecular)	
Ethnicity	

*Tabelle 5: Klassifikation von Biomarkern [76]*

Diagnostische Biomarker helfen dabei, AD zu erkennen, indem sie bestimmte klinische Kriterien unterstützen. Obwohl derzeit keine Tests verfügbar sind, die zu 100% sensitiv und spezifisch für AD sind, können Marker wie die IgE-Spiegel verwendet werden, auch wenn sie oft unspezifisch sind und daher nicht immer die gewünschte diagnostische Klarheit bieten. Prognostische Biomarker dienen dazu, das Risiko des Fortschreitens oder Wiederauftretens der Erkrankung zu bestimmen. Ein wichtiger Marker in diesem Zusammenhang ist die Mutation im FLG-Gen, die als bedeutendster Risikofaktor für die Entwicklung und Schwere von AD gilt. Auch das Thymus- und Aktivierungs-regulierte Chemokin (TARC/CCL17) kann das Risiko einer frühen AD-Entwicklung vorhersagen. [76]

Severity-Biomarker zeigen den Schweregrad der Erkrankung an. Der TARC-Biomarker ist dabei der zuverlässigste Marker im Serum, der eine klare Korrelation mit der Schwere von AD aufweist. Stratifikationsbiomarker helfen, AD in Subtypen zu unterteilen, die sich nach Alter, ethnischer Herkunft oder spezifischen molekularen Profilen unterscheiden. Diese Subtypen ermöglichen eine genauere Anpassung der Behandlungsstrategien. Eine weitergehende Einteilung von AD in endotypische Kategorien berücksichtigt die zugrunde liegenden zellulären und molekularen Unterschiede, die bei der Festlegung der optimalen Therapieoptionen von Bedeutung sein können. [76]

Biomarker können auch zur Vorhersage des Ansprechens auf bestimmte Behandlungen eingesetzt werden. Beispielsweise deutet ein hoher Serumspiegel von Periostin auf eine gute Reaktion auf eine Anti-IL-13-Therapie, beispielsweise mit Tralokinumab, hin. Darüber hinaus beeinflussen die Biomarker, die mit verschiedenen AD-Subtypen assoziiert sind, die individuellen Behandlungsergebnisse und können so zu einer gezielteren Therapieauswahl beitragen. [76]

Insgesamt bieten Biomarker für AD ein großes Potenzial, die Diagnose und Behandlung der Erkrankung zu verbessern. Bislang gibt es jedoch keinen Biomarker, der routinemäßig verwendet wird oder allgemein verfügbar ist. Zukünftige Forschungen sollten daher darauf abzielen, spezifische Biomarker zu identifizieren und zu validieren, um die Klassifizierung und personalisierte Behandlung von AD weiter zu optimieren. Zukünftige Diplomarbeiten könnten sich intensiv mit dem Thema Biomarker in der atopischen Dermatitis befassen, da die Forschung in diesem Bereich derzeit große Fortschritte macht und weiterhin erhebliches Potenzial für neue Erkenntnisse bietet.

## 8 Therapie der AD im Kindes- und Jugendalter

Die Therapie der atopischen Dermatitis erfordert einen umfassenden Ansatz, der sowohl symptomatische Linderung als auch langfristige Kontrolle der Erkrankung umfasst. In den letzten Jahren hat sich die Behandlung der AD erheblich weiterentwickelt. Neben den etablierten Therapieformen wie topischen Kortikosteroiden und Calcineurininhibitoren sind innovative Medikamente wie Biologicals und JAK-Inhibitoren verfügbar geworden. Diese modernen Therapien bieten neue Hoffnung für Kinder und Jugendliche, die auf traditionelle Behandlungsmethoden nicht ausreichend ansprechen. Die Auswahl der geeigneten Therapie muss dabei individuell angepasst werden und berücksichtigt sowohl die Schwere der Erkrankung als auch die spezifischen Bedürfnisse und Risiken der jungen PatientInnen. [77]

Ziel der Entwicklung gezielter Therapien für AD ist es, die Entzündung und den Juckreiz zu kontrollieren und die Barrierefunktion zu verbessern, während Nebenwirkungen, die bei der Anwendung von topischen Kortikosteroiden und topischen Calcineurininhibitoren auftreten, minimiert werden sollen. [78]

All pediatric patients with AD and their caregivers should receive ongoing disease education and develop an AD action plan		
Mild AD Patches of dry skin, some itching, minimal impact on quality of life or sleep	Moderate AD Dry skin, frequent itching, excoriation, skin redness, significant impact on quality of life and sleep	Severe AD Large areas of dry skin, constant itching, redness, and excoriation that strongly impedes daily routine and sleep
<b>Basic maintenance treatment</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Skin care involving regular use of emollients and moisturizers as well as bathing in warm water using nonsoap cleansers or mild soaps</li> <li>• Avoidance of irritants (eg, soaps, wool), temperature extremes, and proven allergens</li> </ul>	<b>Basic maintenance treatment</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• All elements of basic maintenance treatment for mild disease, PLUS:</li> <li>• Maintenance TCS</li> <li>• OR: Maintenance TCI</li> <li>• OR: Crisaborole 2%</li> <li>• AND/OR: Dilute bleach baths and other antiseptic measures, especially in patients with recurrent skin infections</li> </ul>	<b>Basic maintenance treatment</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chosen elements of basic maintenance treatment for moderate disease, PLUS:</li> <li>• A <u>referral</u> to an AD specialist</li> <li>• Phototherapy</li> <li>• Dupilumab</li> <li>• Systemic immunosuppressant therapy</li> <li>• Other options if AD remains uncontrolled: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Wet wrap therapy</li> <li>– Hospitalization</li> </ul> </li> </ul>
<b>Acute treatment</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Low-to-medium potency TCS applied to inflamed skin</li> <li>• OR: TCI</li> <li>• OR: Crisaborole 2%</li> </ul>	<b>Acute treatment</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A medium-to-high potency TCS applied to inflamed skin, low potency TCS for other sensitive areas</li> <li>• OR: TCI</li> <li>• OR: Crisaborole 2%</li> </ul>	<b>Acute treatment</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medium-to-high potency TCS applied to inflamed skin, low potency TCS for other sensitive areas</li> <li>• If unresolved after 7 days, consider the following: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Potential nonadherence</li> <li>– Infection</li> <li>– Misdiagnosis</li> <li>– Contact allergy to treatment</li> <li>– <u>Referral</u> to an AD specialist</li> </ul> </li> </ul>
<b>Advancing from mild to moderate: When symptoms persist despite appropriate use of TCS, antiseptic measures, and irritant avoidance.</b> <b>Advancing from moderate to severe: When symptoms persist despite an aggressive course of TCS/TCI/crisaborole prescription therapy, especially when there is a large negative impact on daily routine, sleep, or psychosocial health.</b>		

Abbildung 4: Therapieempfehlungen der AD im pädiatrischen Setting [1]

Wie man in Abbildung 4 erkennen kann, ist die Therapie der AD bei Kindern und Jugendlichen abhängig vom Schweregrad der Erkrankung. Dieser wird in drei Stufen (mild, moderat, schwer) eingeteilt. Unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung soll jedes betroffene Kind/jede\*r betroffene Jugendliche eine Basistherapie erhalten. Zusätzlich zu dieser gibt es eine Reihe von topischen und systemischen Therapieoptionen. Besonders im Bereich der systemischen Therapie sind in den letzten Jahren neue vielversprechende Medikamente für Kinder und Jugendliche zugelassen worden. [1]

Das folgende Kapitel bietet einen Überblick über die aktuellen therapeutischen Optionen für die atopische Dermatitis im Kindes- und Jugendalter. Es diskutiert die bewährten Behandlungsansätze sowie die neuesten Fortschritte in der Therapie und beleuchtet die Wirksamkeit, Sicherheit und Auswirkungen auf die Lebensqualität der betroffenen Kinder und Jugendlichen. Hierbei werden insbesondere die aktuellen 2024 veröffentlichten S3-Leitlinien miteinbezogen.

## **8.1 Topische Therapiemöglichkeiten**

Eine wirksame topische Therapie beruht auf drei grundlegenden Prinzipien: der ausreichenden Wirksamkeit der Inhaltsstoffe, der richtigen Dosierung und der korrekten Anwendung. [71]

### **8.1.1 Basistherapie**

Die Basistherapie der AD besteht in der regelmäßigen Anwendung von Emollientien, die die Haut mit Feuchtigkeit versorgen und den TEWL reduzieren. Emollientien enthalten Feuchthaltemittel wie Harnstoff oder Glycerol und sollten von Betroffenen kontinuierlich verwendet werden. Bei milder AD können sie alleine ausreichend sein, während bei akuten Schüben zusätzlich entzündungshemmende Mittel erforderlich sind. [79]

Die Wahl der Emollientien sollte an saisonale Unterschiede (im Sommer eher hydrophile, im Winter eher lipidhaltige Substanzen) und die betroffenen Körperregionen angepasst werden. Für chronische Hautläsionen sollten lipophile Substanzen verwendet werden, um die Hautbarriere zu stärken. [79]

Die richtige Menge, die aufgetragen wird, ist entscheidend und kann mithilfe der Fingertip-Unit-Regel (FTU) für Kinder und Jugendliche bestimmt werden: Eine FTU

entspricht der Menge einer Creme oder Salbe, die aus einer Tube mit einer 5-mm-Düse von der Fingerkuppe bis zum ersten Hautfaltengelenk des Zeigefingers eines Kindes/Jugendlichen reicht (etwa 0,25 Gramm bei einem kleinen Kind). Diese Menge reicht in der Regel für die Behandlung einer Fläche von etwa einer Handfläche der/des Betroffenen. [80]

Hochwertige Emollientien, die wenige Allergene oder potenziell reizende Stoffe enthalten, sind oft teuer und für Jugendliche ab 12 Jahren in der Regel nicht von der Krankenkasse erstattungsfähig. Reine Öle, wie Kokos- oder Olivenöl, sollten nicht verwendet werden, da sie die Haut austrocknen und den TEWL erhöhen können. [79]

Emollientien können auch reizende und allergische Nebenwirkungen haben, da sie Inhaltsstoffe wie Emulgatoren, Konservierungsmittel und Duftstoffe enthalten können, die bei empfindlicher Haut lokale Reizungen wie Brennen oder Stechen auslösen. Harnstoff kann insbesondere bei Säuglingen Reizungen der Haut verursachen und sollte daher nicht angewendet werden. Bei Kleinkindern sollten niedrigere Konzentrationen als bei Erwachsenen verwendet werden. Propylenglykol kann bei Kindern unter zwei Jahren ebenfalls Reizungen hervorrufen. [79]

Hautpflege ist ebenfalls ein wichtiger Bestandteil des Basismanagements von AD, insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern. Alkalische Seifen gelten als nachteilig im Vergleich zu pH-neutralen Reinigungsmitteln, die die Hautoberfläche und den Lipidgehalt erhalten. Baden wird allgemein als besser angesehen als Waschen oder Duschen, da es auch emotionale und psychologische Vorteile für die Beziehung zwischen Kind und Eltern bietet. Dabei ist besonders darauf zu achten, dass die Haut schonend, aber dennoch gründlich gereinigt wird und die Wassertemperatur nicht zu hoch ist. Reinigungsmittel sollten wenig reizend sein und keine starken Allergene enthalten, mit einem pH-Wert zwischen 5 und 6. Es ist nicht erforderlich, täglich zu baden; zweimal wöchentlich kann ausreichend sein. Bei Säuglingen kann die erste Reinigung auf der Wickelunterlage leichter durchgeführt werden. Nach dem Bad sollte die Haut sanft getrocknet und mit Feuchtigkeit versorgt werden. Einige Studien haben gezeigt, dass Zusatzstoffe wie Totes Meer Salz oder natürliche Öle die Wirkung der Behandlung verbessern können.

Antiseptische Zusätze wie Natriumhypochlorit können ebenfalls hilfreich sein. [79, 81]

### 8.1.2 Topische Kortikosteroide (TCS)

Topische Kortikosteroide (TCS) sind die wichtigste First-line-Therapie, wenn die Basistherapie nicht ausreicht. Sie wirken gegen die Entzündung der Haut und werden je nach Bedarf der PatientInnen (Juckreiz, Schlaflosigkeit und neue Schübe) angewendet. Ihre Lipophilie und das geringe Molekulargewicht ermöglichen eine gute Hautpenetration und Bindung an Steroidrezeptoren, was die Synthese entzündungsfördernder Zytokine reduziert und die von entzündungshemmenden Mediatoren erhöht. [81]

TCS werden nach ihrer Potenz in Klassen eingeteilt: von mild (Klasse I) bis sehr stark (Klasse IV). In Europa wird diese Einteilung verwendet, während in den USA sieben Gruppen von VII (schwächste) bis I (stärkste) unterschieden werden. Neuere TCS-Generationen bieten ein besseres Verhältnis von Risiko zu Nutzen als ältere. [82]

Potency	Topical Synthetic Glucocorticoids
Low	Hydrocortisone acetate 1% Alclometasone dipropionate 0.05% Methylprednisolone acetate 0.25%
Medium	Clobetasone butyrate 0.05% Hydrocortisone butyrate 0.1% Fluocortolone pivalate 0.5%
High	Beclomethasone dipropionate 0.025% Betamethasone dipropionate 0.05% Betamethasone benzoate 0.025% Betamethasone valerate 0.1% Difluocortolone valerate 0.1% Fluocinolone acetonide 0.025% Fluticasone propionate 0.05% Fluocinonide 0.05%
Very High	Clobetasol propionate 0.05% Difluocortolone valerate 0.3% Halcinonide 0.01%

*Tabelle 6: Klassifikation topischer Kortikosteroide [82]*

Die Dosierung hängt von der Schwere der Erkrankung ab: Bei akuten Schüben können stark wirkende TCS unter fachärztlicher Aufsicht kurzfristig verwendet

werden. Bei leichteren Erkrankungen sollte eine geringe Menge TCS zweimal bis dreimal wöchentlich angewendet werden, ergänzt durch tägliche Feuchtigkeitscremes. Für das Gesicht und empfindliche Bereiche wie Augenlider oder Falten sollten milde bis mittlere TCS verwendet werden. [81]

PatientInnen mit moderater bis schwerer AD können von einer langfristigen Anwendung von mittleren bis starken TCS profitieren. Eine zweimal wöchentliche Anwendung von Fluticasonpropionat (Klasse III) hat sich als wirksam bei der Reduzierung von Schüben gezeigt. Die Sicherheit der TCS ist gut etabliert, doch ist eine regelmäßige Überwachung auf Hautnebenwirkungen bei langfristiger Anwendung wichtig. Die Kombination von TCS mit topischen Calcineurininhibitoren (TCI) am selben Ort ist meist nicht nützlich. Die Anwendung von TCI auf empfindlichen Körperstellen wie dem Gesicht zusammen mit TCS auf anderen Körperstellen ist gängig, aber milde TCS können ebenfalls effektiv auf Gesicht und Hals angewendet werden. Die Angst vor Nebenwirkungen von Kortikosteroiden (Korticophobie) sollte erkannt und behandelt werden, um die Therapieadhärenz zu verbessern. [79, 81]

### **8.1.3 Topische Calcineurininhibitoren (TCI)**

TCIs wurden 2000 (Tacrolimus) bzw. 2001 (Pimecrolimus) zur kurzzeitigen oder intermittierenden Anwendung bei PatientInnen zugelassen, die entweder nicht auf TCS angesprochen haben oder für die TCS kontraindiziert sind. [78]

In der Europäischen Union ist die Pimecrolimus-Creme (1 %) ab einem Alter von 3 Monaten zugelassen, die Tacrolimus-Salbe (0,03 %) ab 2 Jahren und die Tacrolimus-Salbe (0,1 %) ab 16 Jahren. TCI wirken immunsuppressiv, indem sie die Aktivität des Enzyms Calcineurin reduzieren und so die Aktivierung von T-Lymphozyten hemmen. Ihre transepidermale Penetration ist im Vergleich zu TCS geringer. In den aktuellen S3-Leitlinien gelten TCI als First-line-Therapie für empfindliche Hautbereiche, wie Augenlider, periorale Haut, Genitalregion, Achselhöhlen oder Leistengegend, wo die Anwendung von TCS mit Nebenwirkungen verbunden sein könnte oder diese bereits aufgetreten sind. [79]

Eine Studie aus dem Jahr 2023 untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Tacrolimus-Salbe im Vergleich zu Hydrocortison-Creme bei Kindern mit AD. In einer

randomisierten, doppelblinden klinischen Untersuchung wurden 200 Kinder in zwei Gruppen aufgeteilt: Eine Gruppe erhielt 0,03 % Tacrolimus-Salbe, die andere 1 % Hydrocortison-Creme, jeweils zweimal täglich für einen Zeitraum von drei Wochen. Die Ergebnisse zeigten, dass beide Gruppen eine signifikante Verringerung der Entzündungsmarker (IL-10, IL-17, IL-23) im Serum aufwiesen. Allerdings war die Reduktion dieser Marker in der Tacrolimus-Gruppe stärker ausgeprägt als in der Hydrocortison-Gruppe. Bezüglich des Schweregrads der Dermatitis, gemessen am modifizierten Eczema Area and Severity Index (mEASI), ergab sich in beiden Gruppen eine ähnliche Verbesserung, ohne dass am Ende der Studie ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festzustellen war. Hinsichtlich der Nebenwirkungen trat in der Tacrolimus-Gruppe häufiger ein vorübergehendes Brennen und eine Rötung der Haut auf, die jedoch meist innerhalb von drei bis vier Tagen abklungen. Im Gegensatz zur Hydrocortison-Gruppe führte die Anwendung von Tacrolimus nicht zu Hautatrophie. Insgesamt wurde Tacrolimus als sicherer bewertet, da es weniger schwerwiegende Nebenwirkungen hatte und keine Hautverdünnung verursachte. [83]

2005 warnte die FDA vor einem möglichen erhöhten Risiko für Lymphome und Hautkrebs durch die Anwendung von Tacrolimus und Pimecrolimus, basierend auf Studien an Tiermodellen mit hohen Dosen systemischer Calcineurininhibitoren. Diese Warnung führte zu Besorgnis und weiteren Untersuchungen zur Krebsinzidenz bei TCI-Anwendern. Die APPLES-Studie mit etwa 8000 Kindern und die PEER-Studie fanden jedoch keinen statistisch signifikanten Anstieg des Krebsrisikos bei Kindern, die Tacrolimus bzw. Pimecrolimus angewendet hatten. [84]

#### **8.1.4 Neue topische Therapieansätze**

Die topische Behandlung der AD basiert wie bereits erwähnt bisher auf der Anwendung von topischen Kortikosteroiden und Calcineurininhibitoren, die sowohl zur Behandlung als auch zur Prävention der Erkrankung eingesetzt werden können. Neben diesen bewährten Methoden gibt es jedoch eine Reihe von neuen Produkten, die derzeit entwickelt werden und vielversprechende Ergebnisse zeigen.

Eine wichtige neue Gruppe sind die topischen JAK/STAT- Inhibitoren, die nach erfolgreicher Anwendung als orale Präparate nun auch für die topische Behandlung von AD getestet werden. [85] Die topische Ruxolitinib-Creme, ein JAK1/JAK2-Inhibitor, ist eine vielversprechende neue Therapie für AD. Sie erhielt im September 2021 die FDA-Zulassung für die kurzzeitige und nicht kontinuierliche Behandlung von leichter bis moderater AD bei PatientInnen ab 12 Jahren. In Phase-III-Studien zeigte Ruxolitinib signifikante Verbesserungen bei den AD-Symptomen und der Juckreizreduktion. Die Creme war gut verträglich, wobei Nasopharyngitis die häufigste Nebenwirkung war. [78]

Delgocitinib, ein pan-JAK-Inhibitor, ist seit Januar 2020 in Japan für AD bei Kindern und Erwachsenen zugelassen. Phase-III-Studien zeigten eine signifikante Verbesserung der Symptome und das Medikament war gut verträglich, wobei Nasopharyngitis ebenfalls häufig vorkam. Eine Phase-III-Studie zur Delgocitinib-Creme für chronisches Handekzem zeigt vielversprechende Ergebnisse, und eine weitere Phase-III-Studie soll die Wirksamkeit und Sicherheit bei Erwachsenen testen. [78]

Ein weiterer vielversprechender Wirkstoff ist Crisaborole, der erste zugelassene topische PDE-4-Inhibitor für Erwachsene und Kinder über 2 Jahre mit leichter bis moderater AD. Klinische Studien zeigten eine signifikante Verbesserung der Hautsymptome mit nur geringfügigen Nebenwirkungen wie Schmerz oder Brennen an der Applikationsstelle. Andere PDE-4-Inhibitoren, wie Difamilast, Lotamilast und Roflumilast, werden ebenfalls erforscht und zeigen ähnliche positive Ergebnisse. [85]

Auch Aryl-Hydrocarbon-Rezeptor-Agonisten wie Tapinarof gewinnen an Bedeutung. Diese Wirkstoffe regulieren die Expression von Proteinen, die für die Hautbarriere wichtig sind, haben antioxidative Eigenschaften und wirken entzündungshemmend. [85]

Eine weitere Innovation sind Transient Receptor Potential Vanilloid 1 (TRPV1)-Antagonisten, die gegen Juckreiz und Entzündungen wirken, da das TRPV1-Protein in AD-Läsionen überexprimiert ist. Asivatrep, ein TRPV1-Antagonist, zeigte in klinischen Studien positive Ergebnisse bei der Behandlung von leichter bis moderater AD. [85]

Zusätzlich werden Modulatoren des Hautmikrobioms erforscht, die darauf abzielen, das Gleichgewicht der Hautflora wiederherzustellen. Strategien wie die Reduktion von *S. aureus* oder die Erhöhung der normalen Hautmikrobiota spielen dabei eine Rolle. Omiganan, ein antimikrobielles Peptidgel, und Niclosamid werden derzeit als mögliche Behandlungen untersucht und zeigen erste vielversprechende Ergebnisse. [85]

Schließlich gibt es auch Fortschritte bei der Entwicklung neuer Emollientien, die aktive Inhaltsstoffe enthalten und als „Emollientien Plus“ bezeichnet werden. Diese Produkte, die unter anderem Ceramide, Saponine, kolloidales Hafermehl und bakterielle Lysate enthalten, verbessern die Hautbarriere und haben zusätzliche antipruritische, entzündungshemmende und antioxidative Effekte. Diese neuen Therapieansätze bieten somit eine Vielzahl von Möglichkeiten, um die Behandlung der AD zu verbessern und Nebenwirkungen zu minimieren. [85]

## **8.2 Phototherapie**

Wie man in Abbildung 4 sehen kann, ist die Phototherapie eine Behandlungsmöglichkeit bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer AD.

Phototherapie kann als Monotherapie oder in Kombination mit Emollientien und topischen Kortikosteroiden eingesetzt werden. Vorsicht ist jedoch bei der gleichzeitigen Anwendung von Phototherapie und topischen Calcineurininhibitoren geboten, da die Hersteller empfehlen, während der Anwendung dieser Medikamente die Exposition gegenüber natürlichen und künstlichen Lichtquellen zu begrenzen. Der Einsatz von Lichttherapie kann den Bedarf an TCS und TCI verringern. [86]

Die Phototherapie wirkt bei AD durch die Reduktion der Hautentzündung und die Modulation des Immunsystems. Besonders bei Kindern mit moderater bis schwerer AD wird häufig NB-UVB eingesetzt, da es weniger Nebenwirkungen hat und eine gezielte Unterdrückung der entzündlichen Reaktionen in der Haut bewirkt. UVB-Licht reduziert die Anzahl der T-Lymphozyten und die Produktion entzündungsfördernder Zytokine in der Haut, was zu einer Verringerung der Symptome wie Rötung, Juckreiz und Schwellung führt. Zusätzlich unterstützt die Phototherapie die Wiederherstellung der Hautbarriere, indem sie die

Differenzierung von Keratinozyten fördert und die Hautfeuchtigkeit verbessert. [86, 87]

Verschiedene Formen der Lichttherapie sind wirksam zur Kontrolle der AD und ihrer Symptome, darunter natürliches Sonnenlicht, schmalbandiges UVB-Licht (NB-UVB), breitbandiges UVB-Licht (BB-UVB), UVA-Licht, topisches und systemisches Psoralen plus UVA (PUVA) und eine Kombination aus UVA- und UVB-Licht (UVAB). [86]

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2021 untersuchte 32 Studien mit insgesamt 1219 TeilnehmerInnen im Alter von 5 bis 83 Jahren. Ziel dieser Analyse war es, die Wirksamkeit verschiedener Phototherapien miteinander und im Vergleich zu einem Placebo zu bewerten, um festzustellen, welche Behandlung bei AD am effektivsten ist. Die TeilnehmerInnen wurden überwiegend in dermatologischen Kliniken der Sekundärversorgung rekrutiert, und die Studiendauer betrug im Durchschnitt 13 Wochen. Die untersuchten Interventionen umfassten NB-UVB, UVA1, BB-UVB und PUVA. Als Vergleichsgruppen dienten Placebo, keine Behandlung, andere Formen der Phototherapie oder alternative Dosen derselben Behandlung. [88]

Die Studienergebnisse zeigen, dass NB-UVB im Vergleich zu Placebo oder keiner Behandlung nach 12 Wochen möglicherweise eine größere Reduktion der von ÄrztInnen beurteilten Krankheitszeichen bewirken und den Juckreiz reduzieren kann. Es gibt jedoch Unsicherheiten aufgrund von Verzerrungsrisiken und Ungenauigkeiten in den Daten. Im Vergleich zu UVA1 und PUVA ergaben die Studien keine eindeutigen Unterschiede in der Wirksamkeit. Berichte zu Nebenwirkungen beinhalteten niedrige Raten von phototoxischen Reaktionen, schwerer Irritation, UV-Verbrennungen, bakteriellen Superinfektionen, Krankheitsexazerbation und Ekzema herpeticatum. Insgesamt waren die Beweise für die meisten Vergleiche von niedriger bis sehr niedriger Sicherheit. Deshalb ist zukünftige Forschung in diesem Bereich weiterhin von großer Bedeutung. [88]

Das krebserregende Risiko von PUVA ist bei Psoriasis-PatientInnen gut belegt, daher ist bei PatientInnen mit AD ebenfalls Vorsicht geboten. Da Psoriasis-PatientInnen häufiger mit Immunsuppressiva und/oder mutagenen Medikamenten behandelt werden, sollte das bei Psoriasis beobachtete erhöhte Krebsrisiko nicht direkt auf AD übertragen werden. Bei PatientInnen, die systemische

Immunsuppressiva wie Ciclosporin oder Azathioprin einnehmen, wird wegen des erhöhten Krebsrisikos von einer Phototherapie abgeraten. [81]

### **8.3 Systemische Therapiemöglichkeiten**

Eine systemische Therapie der AD ist dann erforderlich, wenn die Erkrankung nicht ausreichend durch die in Kapitel 8.1 angeführten topischen Behandlungen oder durch eine Phototherapie kontrolliert werden kann. Zudem kann eine systemische Therapie helfen, die Menge an TCS zu reduzieren, insbesondere bei PatientInnen, die über einen längeren Zeitraum hohe Dosen dieser Wirkstoffe benötigen. Grundsätzlich kommt eine systemische Therapie für PatientInnen in Frage, die entweder einen hohen Gesamtscore auf einer entsprechenden Bewertungsskala (siehe Kapitel 6.2) aufweisen, auf eine korrekt durchgeführte topische Behandlung oder eine Phototherapie nicht ansprechen, oder deren Erkrankung trotz angemessener Therapie so schwerwiegend ist, dass sie an den Aktivitäten des täglichen Lebens nicht teilnehmen können. [89]

Laut den aktuellen S3-Leitlinien sollte bei Kindern und Jugendlichen eine systemische immunmodulatorische Therapie in Betracht gezogen werden, wenn die AD einen moderaten bis schweren Verlauf nimmt und zu erheblichen körperlichen oder psychosozialen Beeinträchtigungen führt, obwohl alle verfügbaren lokalen Behandlungen ausgeschöpft wurden. Vor Beginn der Therapie ist es wichtig, dass die Eltern und, wenn möglich, das betroffene Kind umfassend und verständlich über die möglichen Vorteile, Risiken, den Verabreichungsmodus und eventuell notwendige Verlaufskontrollen informiert werden. Falls eine subkutane Injektion erforderlich ist, sollte die Injektionstechnik kindgerecht eingeübt werden. [89]

Vor Beginn der systemischen Therapie ist es wichtig, relevante Differentialdiagnosen wie ein kutanes T-Zell-Lymphom und in ausgewählten Fällen primäre Immundefizienzsyndrome auszuschließen. Zudem sollten mögliche Triggerfaktoren wie allergische Kontaktdermatitis sowie Verhaltens- und Bildungsgründe für unzureichende Therapieansprechen ermittelt werden. [81]

Im Folgenden wird auf die wichtigsten systemischen Therapiemöglichkeiten eingegangen.

### 8.3.1 Systemische Kortikosteroide und DMARDs

Vor der Zulassung von Dupilumab als erstes Biological für AD (Erstzulassung in Österreich 2018) waren systemische Kortikosteroide die einzige von der FDA genehmigte systemische Behandlung. Diese wirken schnell und wurden bei schweren akuten Schüben von AD eingesetzt, sind jedoch wegen ihrer Nebenwirkungen wie z.B. dem Rebound-Effekt nicht für eine Langzeitbehandlung geeignet und sollten bei Kindern unter 12 Jahren wegen der Auswirkungen auf das Wachstum vermieden werden. Aufgrund dieser Einschränkungen wurden häufig systemische Immunsuppressiva oder DMARDs verwendet, wenn topische Behandlungen nicht erfolgreich waren. Zu diesen DMARDs gehören Cyclosporin, Methotrexat, Azathioprin und Mycophenolatmofetil. Unter ihnen ist Cyclosporin das einzige DMARD, das in der EU für AD zugelassen ist. Die anderen Medikamente werden als Off-label eingesetzt. [90]

Cyclosporin, ein Calcineurininhibitor, wirkt schnell (innerhalb von 2–3 Wochen) und blockiert die Transkription von IL-2 und anderen Zytokinen, was die Aktivierung von T-Lymphozyten vermindert. Es sollte jedoch nicht länger als ein Jahr angewendet werden, da es Nebenwirkungen wie Nephrotoxizität, Hypertonie, ein erhöhtes Risiko für Malignome und Infektionen sowie gastrointestinale Beschwerden und Laboranomalien aufweist. Es zeigt sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern Wirksamkeit, wird jedoch besser von Kindern vertragen. [90]

Methotrexat (MTX), ein Folsäureantagonist, hemmt die Dihydrofolatreduktase, was die Zellteilung und Lymphozytenproliferation reduziert und dadurch die Entzündung verringert. Es wird oral verabreicht und benötigt mindestens 6 Wochen, um seine Wirkung zu zeigen. Folat kann die Toxizität von MTX, die Übelkeit, Erbrechen, Durchfall oder Müdigkeit verursachen kann, reduzieren. Seltene, aber ernste Nebenwirkungen sind Hepatotoxizität und Panzytopenie, die eine regelmäßige Laborüberwachung erfordern. Trotz der längeren Wirkdauer kann MTX als Langzeittherapie fortgeführt werden, da es sich als effektiv und sicher für die langfristige Kontrolle der AD erwiesen hat. [90]

Azathioprin, ein Analogon von 6-Mercaptopurin, hemmt die Purinsynthese und reduziert die entzündliche Reaktion. Es wirkt langsamer (Wochen bis Monate) und kann Nebenwirkungen wie gastrointestinale Beschwerden, erhöhtes Risiko für

Infektionen und Malignome, Knochenmarkssuppression und Lebertoxizität haben. Azathioprin erfordert eine Überwachung von Knochenmark und Leber. Es gibt nur wenige Studien zu Kindern mit AD. [90]

Mycophenolatmofetil hemmt durch Bindung an die Inosinmonophosphat-Dehydrogenase die Purinsynthese und damit die Lymphozytenaktivierung. Es hat einen relativ langsamen Wirkungseintritt (6–8 Wochen) und ist besonders für die Langzeitbehandlung geeignet. Nebenwirkungen können Kopfschmerzen, Herpesinfektionen, gastrointestinale Beschwerden, erhöhtes Infektionsrisiko, Leberfunktionsstörungen, Myelosuppression und Karzinogenitätsrisiko umfassen. Es hat sich als wirksam und sicher bei pädiatrischer AD erwiesen. [90]

Trotz der Wirksamkeit von MTX, Azathioprin und Mycophenolat im Vergleich zum Placebo empfehlen die neuesten Joint-Task-Force-Praxisparameter, diese Medikamente bei AD nicht zu verwenden. [90]

### 8.3.2 Biologicals und systemische JAK-Inhibitoren

Der Einsatz von Biologicals und systemischen JAK-Inhibitoren in der Therapie von AD im Kindes- und Jugendalter hat in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen.

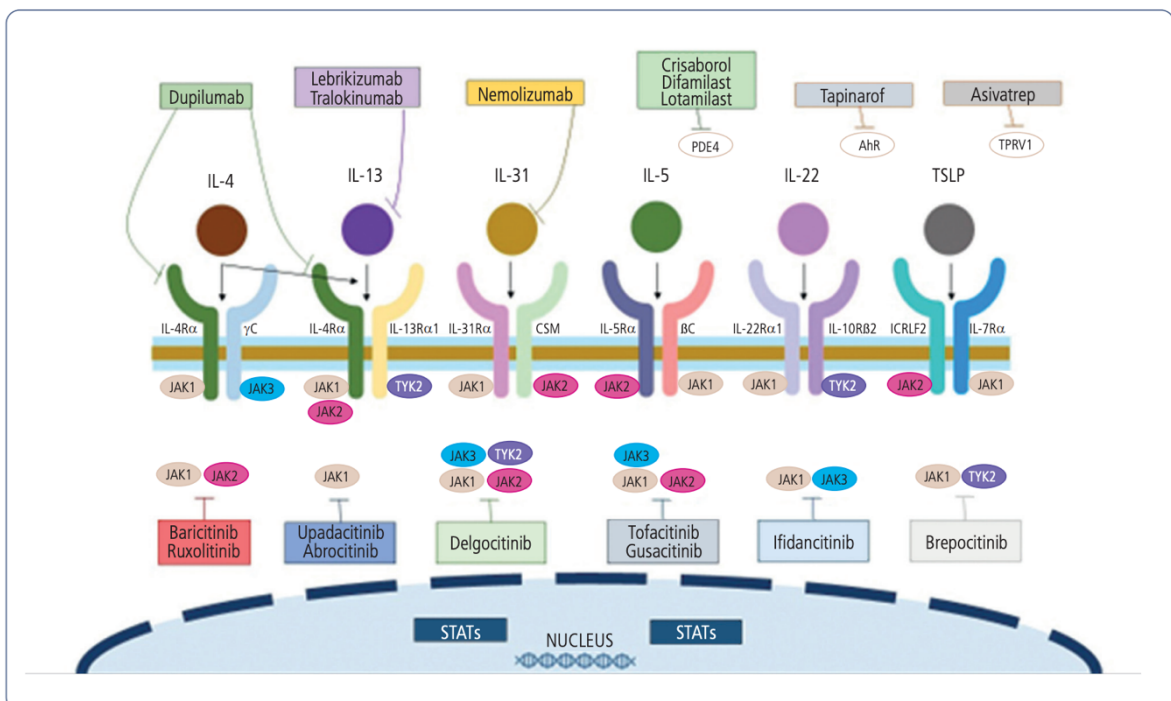


Abbildung 5: Wirkmechanismen neuer systemischer AD-Medikamente [85]

In Abbildung 5 sind die Wirkmechanismen, auf denen die neuesten systemischen Therapiemöglichkeiten für AD basieren, skizziert. Auf die wichtigsten Medikamente, welche bis dato bereits eine Zulassung für die Behandlung der AD im Kindes- und Jugendalter haben, wird nachfolgend näher eingegangen.

### **8.3.2.1 Dupilumab**

Wie bereits erwähnt ist Dupilumab das erste zugelassene zielgerichtete Biological zur Behandlung moderater bis schwerer AD bei Säuglingen, Kindern und Erwachsenen. Es handelt sich um einen monoklonalen Antikörper, der gezielt die Zytokine IL-4 und IL-13 hemmt, die eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie von AD spielen. IL-4 und IL-13 sind entscheidend für die Entstehung der entzündlichen Reaktion bei AD. Sie fördern T-Zell-aktivierte immunologische Reaktionen, die mit Allergien und Asthma verbunden sind. Diese Zytokine binden an spezifische Rezeptoren, die eine Signalübertragungskaskade in Gang setzen, die die Entzündungsprozesse und die Immunantwort verstärkt. Dupilumab wirkt, indem es sich an die IL-4R $\alpha$ -Untereinheit der Rezeptoren bindet und so die Signalübertragung von IL-4 und IL-13 blockiert. Dies unterbricht die nachgeschaltete Signalübertragung und reduziert die entzündliche Reaktion. [91] Klinische Studien haben gezeigt, dass Dupilumab signifikante Verbesserungen bei AD-PatientInnen bewirken kann. Es verbessert die Hautbarriere, die Lipidbeschichtung der Haut und reduziert Symptome wie Juckreiz und Trockenheit. [91]

Seit März 2023 ist Duplimab zur Behandlung der AD bei Säuglingen ab 6 Monaten zugelassen. Es wird je nach Alter und Dosierung alle zwei bis vier Wochen subkutan verabreicht [89]

Die Behandlung mit Dupilumab wird im Allgemeinen gut vertragen, und routinemäßige Blutuntersuchungen sind nicht erforderlich. Allerdings entwickeln eine erhebliche Anzahl der PatientInnen eine Konjunktivitis, welche in den meisten Fällen mild bis moderat verläuft. [81]

### **8.3.2.2 Tralokinumab**

Ein weiterer monoklonaler Antikörper, der ähnlich wie Dupilumab wirkt ist Tralokinumab. Tralokinumab ist ein humaner IgG4-monoklonaler Antikörper, der mit hoher Affinität an IL-13 bindet und dessen Wechselwirkung mit den IL-13-Rezeptoren hemmt. Es neutralisiert die biologische Aktivität von IL-13, indem es dessen Interaktion mit dem IL13R $\alpha$ 1/IL-4R $\alpha$ -Rezeptor blockiert, wodurch die Produktion von TH2-entzündungsfördernden Mediatoren erheblich reduziert wird. [85]

Tralokinumab ist seit Sommer 2021 für die Behandlung von moderater bis schwerer AD bei Erwachsenen zugelassen. Im Oktober 2022 erfolgte die Zulassung ab einem Alter von 12 Jahren. Es wird alle zwei Wochen subkutan verabreicht und weist im Vergleich zu Dupilumab ein geringeres Risiko für Konjunktivitiden auf. [89, 92]

### **8.3.2.3 Lebrikizumab**

Gleich wie Tralokinumab ist Lebrikizumab ein hochaffiner humanisierter IgG4-monoklonaler-Antikörper, der spezifisch an lösliches IL-13 bindet und selektiv die Bildung des IL-13R $\alpha$ 1/IL-4R $\alpha$ -Heterodimer-Rezeptorkomplexes verhindert.

Nebenwirkungen, die bei der Therapie mit Lebrikizumab auftreten können, sind Herpes-Virus-Infektionen und Konjunktivitiden, wobei letztere wieder seltener als bei Dupilumab auftreten. [81]

Lebrikizumab ist seit November 2023 zur Behandlung von moderater bis schwerer AD bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zugelassen. [92]

### **8.3.2.4 Systemische Januskinaseinhibitoren**

Die JAK-Familie ist eine Gruppe von zytoplasmatischen Tyrosinkinase und besteht aus der JAK1, JAK2, JAK3 und der Tyrosinkinase 2 (TYK2). Januskinasen binden an den intrazellulären Bereich von Zytokinrezeptoren, um funktionelle Signalkomplexe zu bilden und den Entzündungsprozess zu regulieren, indem sie die intrazytoplasmatischen Transkriptionsfaktoren STAT aktivieren. Bei Aktivierung bilden STAT-Proteine Dimere, die in den Zellkern gelangen und dort die Expression von Genen, die Entzündungsmediatoren steuern, entweder fördern oder hemmen. Daher könnte die Hemmung der JAK-Aktivität wirksamer sein als die Blockierung

eines einzelnen Zytokins. Darüber hinaus wurde berichtet, dass die Hemmung von JAKs nicht nur die Signalübertragung entzündlicher Zytokine in der Haut unterbricht, sondern auch chronischen Juckreiz lindert und die Hautbarrierefunktion verbessert, indem sie die Expression des FLG reguliert. [81]

Drei systemische Januskinaseinhibitoren sind bis dato in der Therapie der AD in Verwendung, wobei einer davon (Abrocitinib) bislang nur für Erwachsene ab dem 18 Lebensjahr zugelassen ist.

Baricitinib ist ein oraler JAK-Inhibitor, der gezielt die JAK1 und JAK2 blockiert. Im Februar 2017 wurde Baricitinib in der EU zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis bei Erwachsenen zugelassen. Im Jahr 2020 folgte die Zulassung für Erwachsene mit AD und seit Oktober 2023 ist Baricitinib für die Behandlung von moderater bis schwerer AD bei Kindern ab dem 2 Lebensjahr zugelassen. [92, 93]

Die häufigsten Nebenwirkungen von Baricitinib in klinischen Studien sind ein Anstieg des LDL-Cholesterins, Infektionen der oberen Atemwege und Kopfschmerzen. Akne tritt seltener auf als bei anderen JAK-Inhibitoren. [81]

Upadacitinib ist in der EU seit 2021 zur Behandlung von moderater bis schwerer AD bei Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren zugelassen, die für eine systemische Therapie geeignet sind. Es wirkt als selektiver und reversibler Hemmer der JAK1 und wird hauptsächlich durch das Enzym CYP3A4 metabolisiert, sodass seine Plasmaspiegel durch die gleichzeitige Gabe starker CYP3A4-Inhibitoren oder -Induktoren beeinflusst werden können. Aufgrund möglicher pharmakodynamischer Wechselwirkungen sollte die Kombination mit Ciclosporin oder anderen Immunsuppressiva vermieden werden, da die zusätzlichen immunsuppressiven Effekte bisher nicht untersucht wurden. [85]

Generell haben alle JAK-Inhibitoren einen sehr schnellen Wirkungseintritt und führen zu einer raschen Juckreizlinderung. [92]

Weitere in Abbildung 5 dargestellte Wirkstoffe, welche in Zukunft für die Behandlung von AD zugelassen werden könnten, befinden sich aktuell in vielversprechenden klinischen Studien und könnten in naher Zukunft bahnbrechende neue Therapieoptionen für die Behandlung von atopischer Dermatitis bei Kindern und

Jugendliche, aber auch bei Erwachsenen darstellen und deren Lebensqualität nachhaltig verbessern.

Für alle systemischen Therapieformen in der Behandlung der AD ist ein Bewusstsein für mögliche Nebenwirkungen und Begleitmedikationen unerlässlich, ebenso wie eine angemessene Dosierung sowie regelmäßige Labor- und klinische Kontrollen. Um die personalisierte, effektive und sichere Behandlung der zunehmenden Zahl von Kindern und Jugendlichen mit AD zu verbessern, sind mehr praxisnahe Daten und prospektive Kohortenstudien, die die Wirksamkeit und Sicherheit systemischer Therapien in dieser Altersgruppe untersuchen, von größter Bedeutung. [94]

## **9 Schlussfolgerung**

Atopische Dermatitis ist die häufigste chronische Dermatose im Kindes- und Jugendalter, weshalb weltweit zahlreiche Forschungsgruppen intensiv an der Weiterentwicklung von Diagnoseinstrumenten, wie etwa der Identifikation von Biomarkern, und an neuen Therapiemöglichkeiten arbeiten. Trotz der bedeutenden Fortschritte, insbesondere im Bereich der Therapie, bestehen weiterhin Forschungslücken. Da AD in verschiedenen Verlaufsformen auftreten kann, ist eine individuell angepasste Therapie für jeden Patienten/jede Patientin essenziell. Die kürzlich zugelassenen Biologicals und Januskinaseinhibitoren zeigen bereits vielversprechende Ergebnisse. Zusätzlich befinden sich zahlreiche weitere systemische Medikamente in klinischen Studien, von denen einige kurz vor der Marktzulassung stehen. Diese Entwicklungen könnten in Zukunft zu einer kontinuierlichen Verbesserung der individuellen Behandlung von AD führen, was zukünftigen Diplomarbeiten als interessante Grundlage dienen könnte. Zudem könnte eine verstärkte Aufklärung über auslösende Faktoren und schädliche Umwelteinflüsse dazu beitragen, die Prävalenz der Erkrankung langfristig zu senken.

## 10 Literaturverzeichnis

- [1] Eichenfield LF, Stripling S, Fung S, et al. Recent Developments and Advances in Atopic Dermatitis: A Focus on Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment in the Pediatric Setting. *Paediatr Drugs* 2022; 24: 293–305.
- [2] Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet Lond Engl* 2020; 396: 345–360.
- [3] Yang G, Seok JK, Kang HC, et al. Skin Barrier Abnormalities and Immune Dysfunction in Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci* 2020; 21: 2867.
- [4] Weins AB, Kerzel S, Schnopp C. Schwere atopische Dermatitis im frühen Kindesalter: Besonderheiten, Herausforderungen und neue Perspektiven in der Versorgung. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges* 2024; 22: 350–356.
- [5] Paller AS, Simpson EL, Siegfried EC, et al. Dupilumab in children aged 6 months to younger than 6 years with uncontrolled atopic dermatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl* 2022; 400: 908–919.
- [6] Abeck D, Schnopp C, Fesq H. Atopisches Ekzem und klinische Sonderformen. In: Abeck D, Cremer H (eds) *Häufige Hautkrankheiten im Kindesalter*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, pp. 15–26.
- [7] Worm M. Atopische Dermatitis. *Aktuelle Dermatol* 2017; 43: 178–180.
- [8] Bylund S, Kobyletzki LBV, Svalstedt M, et al. Prevalence and Incidence of Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol*; 100. Epub ahead of print 2020.
- [9] Ilic I, Stojkovic A, Velickovic V, et al. Atopic Dermatitis in Children Under 5: Prevalence Trends in Central, Eastern, and Western Europe. *Children* 2023; 10: 1275.
- [10] Al-naqeeb J, Danner S, Fagnan LJ, et al. The Burden of Childhood Atopic Dermatitis in the Primary Care Setting: A Report from the Meta-LARC Consortium. *J Am Board Fam Med* 2019; 32: 191–200.
- [11] Hamm H. Basiswissen Dermatologie. In: *Basiswissen Dermatologie*. Springer, Berlin, Heidelberg, pp. 3–15.
- [12] Haut und Hautanhangsgebilde - AMBOSS, <https://next.amboss.com/de/article/so0tWS?q=felderhaut#Z8d6d767df091969ca4417eba68839f71> (accessed 20 March 2024).
- [13] Lüllmann-Rauch R. *Taschenlehrbuch Histologie*. 5. Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2015.
- [14] Aufbau und Funktion der Haut - Ligamed medical Produkte GmbH, <https://www.ligasano.com/de/dr-gucks-kompendium/details/aufbau-und-funktion-der-haut> (accessed 20 March 2024).
- [15] Chong AC, Visitsunthorn K, Ong PY. Genetic/Environmental Contributions and Immune Dysregulation in Children with Atopic Dermatitis. *J Asthma Allergy* 2022; 15: 1681–1700.
- [16] Moosbrugger-Martinz V, Leprince C, Méchin M-C, et al. Revisiting the Roles of Filaggrin in Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 5318.
- [17] Hooper JK, Eggink LL. The Discovery and Function of Filaggrin. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 1455.
- [18] Stefanovic N, Irvine AD. Filaggrin and beyond: New insights into the skin barrier in atopic dermatitis and allergic diseases, from genetics to therapeutic

perspectives. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2024; 132: 187–195.

- [19] Gupta J, Margolis DJ. Filaggrin gene mutations with special reference to atopic dermatitis. *Curr Treat Options Allergy* 2020; 7: 403–413.
- [20] Smieszek SP, Welsh S, Xiao C, et al. Correlation of age-of-onset of Atopic Dermatitis with Filaggrin loss-of-function variant status. *Sci Rep* 2020; 10: 2721.
- [21] The tight junction gene Claudin-1 is associated with atopic dermatitis among Ethiopians - Asad - 2016 - Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology - Wiley Online Library, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.13806> (accessed 16 April 2024).
- [22] Sasaki T, Shiohama A, Kubo A, et al. A homozygous nonsense mutation in the gene for Tmem79, a component for the lamellar granule secretory system, produces spontaneous eczema in an experimental model of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 1111-1120.e4.
- [23] Saunders SP, Floudas A, Moran T, et al. Dysregulated skin barrier function in Tmem79 mutant mice promotes IL-17A-dependent spontaneous skin and lung inflammation. *Allergy* 2020; 75: 3216–3227.
- [24] Sliz E, Huilaja L, Pasanen A, et al. Uniting biobank resources reveals novel genetic pathways modulating susceptibility for atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2022; 149: 1105-1112.e9.
- [25] Morizane S, Sunagawa K, Nomura H, et al. Aberrant serine protease activities in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 2022; 107: 2–7.
- [26] Igawa S, Kishibe M, Minami-Hori M, et al. Incomplete KLK7 Secretion and Upregulated LEKTI Expression Underlie Hyperkeratotic Stratum Corneum in Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol* 2017; 137: 449–456.
- [27] Chen C, Zeng J, Lu J. Critical role of epigenetic modification in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2023; 89: 700–709.
- [28] Stevens ML, Zhang Z, Johansson E, et al. Disease-associated KIF3A variants alter gene methylation and expression impacting skin barrier and atopic dermatitis risk. *Nat Commun* 2020; 11: 4092.
- [29] Blunder S, Pavel P, Minzaghi D, et al. PPARdelta in Affected Atopic Dermatitis and Psoriasis: A Possible Role in Metabolic Reprograming. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 7354.
- [30] Elias MS, Wright SC, Remenyi J, et al. EMSY expression affects multiple components of the skin barrier with relevance to atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 144: 470–481.
- [31] Shang H, Cao X-L, Wan Y-J, et al. IL-4 Gene Polymorphism May Contribute to an Increased Risk of Atopic Dermatitis in Children. *Dis Markers* 2016; 2016: 1021942.
- [32] Furue M. Regulation of Filaggrin, Loricrin, and Involucrin by IL-4, IL-13, IL-17A, IL-22, AHR, and NRF2: Pathogenic Implications in Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci* 2020; 21: 5382.
- [33] Klonowska J, Gleń J, Nowicki RJ, et al. Combination of FLG mutations and SNP of TSLP (rs1898671) influence on atopic dermatitis occurrence. *Postepy Dermatol Alergol* 2022; 39: 152–158.
- [34] Niedźwiedz M, Narbutt J, Siekierko A, et al. Case report: Successful treatment with biologics in a pediatric patient with a severe inflammatory skin disease and novel CARD14 mutation. *Front Med* 2024; 11: 1360248.

- [35] Nousbeck J, Irvine AD. Atopic Dermatitis According to GARP: New Mechanistic Insights in Disease Pathogenesis. *J Invest Dermatol* 2016; 136: 2340–2341.
- [36] Acevedo N, Benfeitas R, Katayama S, et al. Epigenetic alterations in skin homing CD4+CLA+ T cells of atopic dermatitis patients. *Sci Rep* 2020; 10: 18020.
- [37] Furue M, Hashimoto-Hachiya A, Tsuji G. Aryl Hydrocarbon Receptor in Atopic Dermatitis and Psoriasis. *Int J Mol Sci* 2019; 20: 5424.
- [38] Traisaeng S, Herr DR, Kao H-J, et al. A Derivative of Butyric Acid, the Fermentation Metabolite of *Staphylococcus epidermidis*, Inhibits the Growth of a *Staphylococcus aureus* Strain Isolated from Atopic Dermatitis Patients. *Toxins* 2019; 11: 311.
- [39] Bonamonte D, Filoni A, Vestita M, et al. The Role of the Environmental Risk Factors in the Pathogenesis and Clinical Outcome of Atopic Dermatitis. *BioMed Res Int* 2019; 2019: 2450605.
- [40] Chen L, Huang X, Xiao Y, et al. Prevalence and risk factors of atopic dermatitis, psoriasis, acne, and urticaria in China. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2020; 45: 449–455.
- [41] Kantor R, Silverberg JI. Environmental risk factors and their role in the management of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol* 2017; 13: 15–26.
- [42] Ai Y, Huang J, Zhu TT. Early exposure to maternal stress and risk for atopic dermatitis in children: A systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Allergy* 2024; 14: e12346.
- [43] Kantor R, Kim A, Thyssen JP, et al. Association of atopic dermatitis with smoking: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2016; 75: 1119-1125.e1.
- [44] Wan M, Yang X. Maternal exposure to antibiotics and risk of atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr* 2023; 11: 1142069.
- [45] Carson CG, Halkjaer LB, Jensen SM, et al. Alcohol intake in pregnancy increases the child's risk of atopic dermatitis. the COPSAC prospective birth cohort study of a high risk population. *PLoS One* 2012; 7: e42710.
- [46] Nassif A, Chan SC, Storrs FJ, et al. Abnormal skin irritancy in atopic dermatitis and in atopy without dermatitis. *Arch Dermatol* 1994; 130: 1402–1407.
- [47] Højland CR, Andersen HH, Poulsen JN, et al. A human surrogate model of itch utilizing the TRPA1 agonist trans-cinnamaldehyde. *Acta Derm Venereol* 2015; 95: 798–803.
- [48] Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the 'hygiene hypothesis'. *Thorax* 2000; 55: S2–S10.
- [49] Kıyıkım A, Öğülür İ, Yazıcı D, et al. Epithelial Barrier Hypothesis and Its Comparison with the Hygiene Hypothesis. *Turk Arch Pediatr* 2023; 58: 122.
- [50] Pfefferle PI, Keber CU, Cohen RM, et al. The Hygiene Hypothesis – Learning From but Not Living in the Past. *Front Immunol* 2021; 12: 635935.
- [51] Silverberg JI, Norowitz KB, Kleiman E, et al. Association between varicella zoster virus infection and atopic dermatitis in early and late childhood: a case-control study. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 300–305.
- [52] Nguyen GH, Andersen LK, Davis MDP. Climate change and atopic dermatitis: is there a link? *Int J Dermatol* 2019; 58: 279–282.

- [53] Krämer U, Weidinger S, Darsow U, et al. Seasonality in Symptom Severity Influenced by Temperature or Grass Pollen: Results of a Panel Study in Children with Eczema. *J Invest Dermatol* 2005; 124: 514–523.
- [54] Yokomichi H, Mochizuki M, Tsuchida A, et al. Association of the incidence of atopic dermatitis until 3 years old with birth month and with sunshine duration and humidity in the first 6 months of life: Japan Environment and Children's Study. *BMJ Open* 2021; 11: e047226.
- [55] Stefanovic N, Irvine AD, Flohr C. The Role of the Environment and Exposome in Atopic Dermatitis. *Curr Treat Options Allergy* 2021; 8: 222–241.
- [56] Lee Y-L, Li C-W, Sung F-C, et al. Environmental factors, parental atopy and atopic eczema in primary-school children: a cross-sectional study in Taiwan. *Br J Dermatol* 2007; 157: 1217–1224.
- [57] Lee Y-L, Su H-J, Sheu H-M, et al. Traffic-related air pollution, climate, and prevalence of eczema in Taiwanese school children. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 2412–2420.
- [58] Fadadu RP, Abuabara K, Balmes JR, et al. Air Pollution and Atopic Dermatitis, from Molecular Mechanisms to Population-Level Evidence: A Review. *Int J Environ Res Public Health* 2023; 20: 2526.
- [59] Ezzamouri B, Palys TJ, Jackson BP, et al. Water hardness and atopic dermatitis in the first year of life in the New Hampshire Birth Cohort Study. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol* 2023; 53: 362–366.
- [60] Mazur M, Dyga W, Czarnobilska E. The Prevalence of Atopic Dermatitis and Food Allergy in Children Living in an Urban Agglomeration—Is There a Current Relationship? *J Clin Med* 2023; 12: 5982.
- [61] Ellwood P, Asher MI, García-Marcos L, et al. Do fast foods cause asthma, rhinoconjunctivitis and eczema? Global findings from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase three. *Thorax* 2013; 68: 351–360.
- [62] Wollenberg A, Werfel T, Ring J, et al. Atopic Dermatitis in Children and Adults. *Dtsch Arztebl Int* 2023; 120: 224–234.
- [63] Silverberg JI, Pinter A, Pulka G, et al. Phase 2B randomized study of nemolizumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis and severe pruritus. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 145: 173–182.
- [64] Wong L-S, Yen Y-T, Lee C-H. The Implications of Pruritogens in the Pathogenesis of Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 7227.
- [65] Napolitano M, Fabbrocini G, Martora F, et al. Children atopic dermatitis: Diagnosis, mimics, overlaps, and therapeutic implication. *Dermatol Ther* 2022; 35: e15901.
- [66] Wang V, Boguniewicz J, Boguniewicz M, et al. The infectious complications of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol* 2021; 126: 3–12.
- [67] Alexander H, Paller AS, Traidl-Hoffmann C, et al. The role of bacterial skin infections in atopic dermatitis: expert statement and review from the International Eczema Council Skin Infection Group. *Br J Dermatol* 2020; 182: 1331–1342.
- [68] Muzzolon M, Muzzolon SRB, Lima M, et al. Mental disorders and atopic dermatitis in children and adolescents. *Adv Dermatol Allergol Dermatol Alergol* 2021; 38: 1099–1104.

- [69] Gonzalez-Uribe V, Vidaurri-de la Cruz H, Gomez-Nuñez A, et al. Comorbidities & burden of disease in atopic dermatitis. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2023; 41: 97–105.
- [70] Halling-Overgaard A-S, Ravnborg N, Silverberg JI, et al. Atopic dermatitis and cancer in solid organs: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV* 2019; 33: e81–e82.
- [71] Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A, 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: 2717–2744.
- [72] Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, et al. GUIDELINES OF CARE FOR THE MANAGEMENT OF ATOPIC DERMATITIS. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70: 338–351.
- [73] Williams HC, Burney PG, Hay RJ, et al. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1994; 131: 383–396.
- [74] Li A, Zhang M, Yang Y, et al. Patient-reported outcome (PRO) instruments for disease severity and quality of life in patients with atopic dermatitis: a systematic review of English and Chinese literature. *Ann Transl Med* 2022; 10: 906.
- [75] Stalder J-F, Barbarot S, Wollenberg A, et al. Patient-Oriented SCORAD (PO-SCORAD): a new self-assessment scale in atopic dermatitis validated in Europe. *Allergy* 2011; 66: 1114–1121.
- [76] Libon F, Caron J, Nikkels AF. Biomarkers in Atopic Dermatitis. *Dermatol Ther* 2024; 14: 1729–1738.
- [77] Kondratuk K, Netravali IA, Castelo-Soccio L. Modern Interventions for Pediatric Atopic Dermatitis: An Updated Pharmacologic Approach. *Dermatol Ther* 2022; 13: 367–389.
- [78] Kleinman E, Laborada J, Metterle L, et al. What's New in Topicals for Atopic Dermatitis? *Am J Clin Dermatol* 2022; 23: 595–603.
- [79] Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W, et al. S3 Guideline Atopic dermatitis: Part 1 - General aspects, topical and non-drug therapies, special patient groups. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges* 2024; 22: 137–153.
- [80] Bauer-Delto A. Topische Therapie nach der Handflächenregel. *Hautnah Dermatol* 2020; 36: 42–42.
- [81] Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema – part II: non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022; 36: 1904–1926.
- [82] Paragliola R, Papi G, Pontecorvi A, et al. Treatment with Synthetic Glucocorticoids and the Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Axis. *Int J Mol Sci* 2017; 18: 2201.
- [83] Mohamed AA, El Borolossy R, Salah EM, et al. A comparative randomized clinical trial evaluating the efficacy and safety of tacrolimus versus hydrocortisone as a topical treatment of atopic dermatitis in children. *Front Pharmacol* 2023; 14: 1202325.
- [84] Zhao S, Hwang A, Miller C, et al. Safety of topical medications in the management of paediatric atopic dermatitis: An updated systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2023; 89: 2039–2065.
- [85] Armario-Hita JC, Galán-Gutiérrez M, Doderó-Anillo JM, et al. Updated

Review on Treatment of Atopic Dermatitis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2023; 33: 158–167.

[86] Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, et al. GUIDELINES OF CARE FOR THE MANAGEMENT OF ATOPIC DERMATITIS. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 327–349.

[87] blue\_admin. Phototherapy. *National Eczema Society*, <http://eczema.org/information-and-advice/treatments-for-eczema/phototherapy/> (2020, accessed 12 September 2024).

[88] Musters AH, Mashayekhi S, Harvey J, et al. Phototherapy for atopic eczema. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 2021: CD013870.

[89] Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W, et al. S3-Leitlinie Atopische Dermatitis: Teil 2 - Systemische Therapie. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges* 2024; 22: 307–322.

[90] Yim HJ, Jean T, Ong PY. Comparison of Old and New Systemic Treatments for Moderate to Severe Atopic Dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2024; 24: 289–301.

[91] Wang M, Gao X-H, Zhang L. A Review of Dupilumab in the Treatment of Atopic Dermatitis in Infants and Children. *Drug Des Devel Ther* 2024; 18: 941–951.

[92] Therapie-Update zur atopischen Dermatitis. *springermedizin.at*, <https://www.springermedizin.at/andere-formen-von-dermatitis/altersspezifische-erkrankungen-der-haut/therapie-update-zur-atopischen-dermatitis/26951980> (accessed 12 September 2024).

[93] Napolitano M, Fabbrocini G, Cinelli E, et al. Profile of Baricitinib and Its Potential in the Treatment of Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Short Review on the Emerging Clinical Evidence. *J Asthma Allergy* 2020; 13: 89–94.

[94] Zheng Y, Ding R-L, Bu J. Effectiveness and safety of systemic therapy for moderate-to-severe atopic dermatitis in children and adolescent patients: a systematic review. *Front Immunol* 2024; 15: 1367099.

Zur sprachlichen Optimierung des Textes wurde folgendes Tool verwendet:

- Name: Chat GPT 3.5
- Anbieter: OpenAI
- Datum: 10.09.2024
- <https://chatgpt.com>