

Diplomarbeit

Erkrankungen der Haut im Kindesalter
Schwerpunkt Atopische Dermatitis

eingereicht von

Magdalena Semmelrock

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde
(Drⁱⁿ. 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, 23.09.2019

Eidesstattliche Erklärung

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

Graz, am 23.09.2019

Magdalena Semmelrock eh.

Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei meinem Betreuer, Herrn Ao.Univ.-Prof. Dr. med.univ. Siegfried Gallistl für die Geduld und Hilfe bei der Ausführung meiner Diplomarbeit bedanken.

Mein besonderer Dank geht an meine Eltern, die mir dieses Studium ermöglicht haben und jederzeit an mich glauben.

Bedanken möchte ich mich außerdem bei meinem Freund und meinem Sohn, die mir mit viel Geduld und Verständnis zur Seite stehen.

Darüber hinaus möchte ich mich bei Katharina und Daniel und bei Elfriede bedanken, die mich vor allem in der letzten Phase meines Studiums mit wertvollen Ratschlägen unterstützt haben.

Zusammenfassung

Im Kindesalter kommt es häufig zu Erkrankungen der Haut. Mehrere Faktoren können die Hauterkrankungen beeinflussen. Dazu zählen unter anderem die geographische Lage, der sozioökonomische Status, das Klima und die Jahreszeiten. Die pädiatrischen Dermatosen zeigen eine große Vielfalt, die von Region zu Region einer starken Varietät unterliegt. Während die Infektionen und Infestationen in den Entwicklungsländern die höchste Prävalenz im Kindesalter aufweisen, zeigen die Industrieländer ein vermehrtes Auftreten von ekzematösen Hautveränderungen. Laut derzeitigen epidemiologischen Studien besteht unter anderem aufgrund zunehmender Urbanisierung, ein Prävalenzanstieg der ekzematösen Hautveränderungen in den Entwicklungsländern.

Die atopische Dermatitis ist mit einer Prävalenz von bis zu 20% eine der häufigsten entzündlichen Erkrankungen im Kindesalter. Eine Störung der Barrierefunktion sowie eine beeinträchtigte Immunantwort aufgrund eines komplexen Wechselspiels von Umwelteinflüssen und Genen, liegen der Erkrankung zugrunde. Wegen der Heterogenität der Erkrankung kommt es klinisch zu einer Vielzahl an Phänotypen. Neben den Komorbiditäten treten bei der AD gehäuft sekundär bakterielle, virale oder mykotische Infektionen auf, die den Krankheitsverlauf erschweren. Die wichtigste Komponente der Basistherapie, die unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung angewendet werden soll, sind die Moisturizer. Sie sorgen für geringen transepidermalen Wasserverlust, eine erhöhte Hautfeuchtigkeit sowie eine intakte epidermale Barrierefunktion. Topische Corticosteroide und topische Calcineurininhibitoren sind die antiinflammatorischen Therapieoptionen bei akuten Schüben. Systemisch medikamentöse Therapien werden benötigt, wenn topische Therapien vor allem bei einer moderaten bis schweren Verlaufsform der AD nur mehr begrenzte bis keine Wirkung zeigen.

Abstract

Skin diseases are common diseases in childhood. Many factors influence the skin diseases such as geographical location, socioeconomic status, climate and season. Pediatric dermatoses show a great diversity which varies from region to region. While infections and infestations have the highest prevalence in developing countries the industrialized countries show an increased occurrence of eczematous skin diseases. Epidemiological studies have demonstrated that because of increasing urbanization a rise in prevalence of eczematous skin diseases partly exists.

Atopic dermatitis is a common chronic relapsing disease in childhood with an prevalence up to 20%. A complex interaction between genetic and environmental factors that induce the immunodysregulation and the abnormalities in function and structure of the epidermal barrier forms the basis of the disease. The heterogeneity of the disease clinically causes a variety of phenotypes. In addition to the comorbidities AD shows heaped secondary bacterial, viral or fungal infections which aggravates the course of the disease. The most important component of the basic treatment which is independent of the severity of AD are the moisturizers. They ensure a low transepidermal water loss, increased skin hydration and an intact epidermal barrier function. Topical corticosteroids and topical calcineurin inhibitors are the main antiinflammatory therapy options during acute flares. The use of systemic medical therapies is necessary if topical therapies show low to none effect.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung.....	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract.....	iv
Inhaltsverzeichnis	v
Glossar und Abkürzungen	viii
Abbildungsverzeichnis	x
Tabellenverzeichnis	xi
1 Einleitung.....	1
1.1 Zielsetzung.....	1
1.2 Material und Methoden.....	1
2 Erkrankungen der Haut im Kindesalter.....	2
3 Atopische Dermatitis.....	5
3.1 Definition	5
3.2 Epidemiologie.....	5
3.3 Pathophysiologie	7
3.3.1 Die Hautbarriere in der AD	8
3.3.2 Genetik	9
3.3.2.1 Filaggrin	11
3.3.2.2 SPINK5/LEKTI	15
3.3.2.3 CDSN.....	16
3.3.2.4 DSG 1	17
3.3.3 Immunmechanismen	17
3.3.4 Risikofaktoren	19
3.4 Diagnostik	23
3.4.1 SCORAD	24
3.4.2 Biomarker	26
3.4.2.1 Immunglobulin E	27
3.4.2.2 FLG 1 und 2, TSLP, SPINK5/LEKTI.....	27
3.4.2.3 TEWL	27

3.5	Klinische Symptomatik	28
3.5.1	Pruritus	30
3.5.1.1	aggravierende Faktoren	31
3.5.1.2	Therapie des Pruritus	31
3.5.2	Infektionen	32
3.5.2.1	bakterielle Infektionen	32
3.5.2.2	virale Infektionen	34
3.5.2.3	mykotische Infektionen.....	35
3.5.3	Differentialdiagnosen	37
3.6	Komorbiditäten	39
3.6.1	Nahrungsmittelallergien	40
3.6.2	Schlafstörungen.....	40
3.6.3	Kardiovaskuläre Erkrankungen.....	40
3.7	Therapie	41
3.7.1	Moisturizer	42
3.7.2	Topische Corticosteroide (TCS).....	42
3.7.3	Wet Wrap Therapie.....	43
3.7.4	Topische Calcineurininhibitoren (TCI).....	44
3.7.4.1	Pimecrolimus.....	44
3.7.4.2	Tacrolimus.....	45
3.7.4.3	Phosphodiesterase 4 (PDE 4) Inhibitoren	45
3.7.5	Phototherapie	45
3.7.6	systemische Therapien	46
3.7.6.1	Azathioprin	47
3.7.6.2	Cyclosporin	47
3.7.6.3	Methotrexat	47
3.7.6.4	Mycophenolat Mofetil	48
3.7.6.5	systemische Corticosteroide	48
3.7.6.6	Dupilumab	48
4	Schlussfolgerung	50

5	Literaturverzeichnis	51
---	----------------------------	----

Glossar und Abkürzungen

AD	Atopische Dermatitis
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung
AMP	antimikrobielle Peptide
APC	Antigen-präsentierende Zellen
CDSN	Corneodesmosin
CE	Cornified envelope
CNV	copy number variation
CoNS	Coagulase-negative Staphylococcus
CRP	C reaktives Protein
DC	dendritische Zellen
DSG1	Desmoglein 1
EH	Eczema herpeticum
FDA	Food and Drug Administration
FDP	Filaggrin degradation product
FLG	Filaggrin Gen
HBD 3	human beta-defensin 3
HSV	Herpes simplex Viren
HPV	humane Papillomaviren
IgE	Immunglobulin E
IL-2	Interleukin 2
IL-4	Interleukin 4
IL-5	Interleukin 5
IL-6	Interleukin 6
IL-13	Interleukin 13
IL-17	Interleukin 17
IL-22	Interleukin 22
IL-31	Interleukin 31
INF- γ	Interferon γ
KLK	Kallikrein
LEKTI	lympho-epithelial Kazal-type related inhibitor
LL37	Cathelicidin
MRSA	Methicillin resistant <i>Staphylococcus aureus</i>

NMF	natural moisturizing factor
n-3 PUFA	n-3 polyunsaturated fatty acids
PCA	pyrrolidine carboxylic acid
PDE 4	Phosphodiesterase 4
PRR	pattern recognition receptors
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>S. epidermidis</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>S. hominis</i>	<i>Staphylococcus hominis</i>
SC	Stratum corneum
SG	Stratum granulosum
SPINK5	serine protease inhibitor Kazal-type 5
TCI	topische Calcineurin Inhibitoren
TCS	topische Corticosteroide
TEWL	trans-epidermaler Wasserverlust
TGF- β 1	Transforming growth factor β 1
TJ	Tight Junctions
TLR	Toll like receptor
TNF- α	Tumornekrosefaktor α
TPMT	Thiopurin Methyltransferase
TSLP	thymic stromal lymphopoietin
UCA	urocanic acid
WHO	World Health Organization

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Hauterkrankungen im Kindesalter im Norden von Tansania (6)</i>	4
<i>Abbildung 2: Aufbau der Haut (16)</i>	8
<i>Abbildung 3: Metabolismus von Filaggrin (16)</i>	12
<i>Abbildung 4: Auswirkungen eines Filaggrin Mangels (24)</i>	13
<i>Abbildung 5: Akute vs. Chronische Phase der AD (18)</i>	18
<i>Abbildung 6: SCORAD (34)</i>	25
<i>Abbildung 7: Juckreiz in der AD (40)</i>	30
<i>Abbildung 8: S.aureus in der Haut von PatientInnen mit AD (45)</i>	33

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Erkrankungen der Haut im Kindesalter in Griechenland (4).....</i>	<i>2</i>
<i>Tabelle 2: die durchschnittliche Prävalenz der AD bei Adoleszenten im Alter von 13-14 Lebensjahren sowie Erwachsenen innerhalb von Europa (12)</i>	<i>6</i>
<i>Tabelle 3: Gene, die bei der Bildung des SC involviert sind (16).....</i>	<i>10</i>
<i>Tabelle 4: AD mit FLG Mutation im Vergleich der AD ohne genetische Mutation im FLG Gen (25)</i>	<i>15</i>
<i>Tabelle 5: Risikofaktoren sowie protektive Faktoren der AD (7).....</i>	<i>20</i>
<i>Tabelle 6: Diagnosekriterien der UK-Working Party (8).....</i>	<i>24</i>
<i>Tabelle 7: mögliche Biomarker (38).....</i>	<i>26</i>
<i>Tabelle 8: Klinische Symptomatik der AD (33)</i>	<i>29</i>
<i>Tabelle 9: Therapie von bakteriellen, viralen sowie mykotischen Hautinfektionen (33).....</i>	<i>35</i>
<i>Tabelle 10: Differentialdiagnosen der AD (8)</i>	<i>37</i>
<i>Tabelle 11: Therapieempfehlungen der AD bei Kindern und Erwachsenen (36)..</i>	<i>41</i>
<i>Tabelle 12: mild- bis stark wirksame TCS (8)</i>	<i>43</i>
<i>Tabelle 13: systemische Therapieoptionen der AD (62).....</i>	<i>46</i>

1 Einleitung

Im Kindesalter stellen die Erkrankungen der Haut mit einer weltweiten Inzidenz von bis zu 37% eine häufige Diagnose dar. (1) In bis zu 20% der pädiatrischen Dermatosen handelt es sich um die Atopische Dermatitis (AD). (2)

1.1 Zielsetzung

Neben einem kompakten Überblick der Erkrankungen der Haut im Kindesalter, gibt diese Arbeit vor allem einen Einblick in die derzeitige Studienlage der Atopischen Dermatitis.

1.2 Material und Methoden

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine reine Literaturrecherche. Die verwendeten Publikationen stammen aus Datenbanken wie PubMed und Google Scholar. Um einen möglichst aktuellen Überblick zu gewährleisten wurden vorwiegend neuere Publikationen verwendet. Daneben wurde Literatur aus Fachbüchern zitiert. Es besteht kein Anspruch auf Vollständigkeit.

2 Erkrankungen der Haut im Kindesalter

Hauterkrankungen im Kindesalter treten weltweit mit einer Inzidenz von bis zu 37% auf. Im Gegensatz zu den Erkrankungen der Haut im Erwachsenenalter erfordert der Umgang mit pädiatrischen Diagnosen ein spezialisiertes Wissen. (1) Die Kinderärztin/der Kinderarzt wird in 30% der Fälle aufgrund eines dermatologischen Problems konsultiert. (3)

Die Erkrankungen der Haut im Kindesalter können von mehreren Faktoren wie dem Klima, der Jahreszeiten, der geographischen Lage und dem sozioökonomischen Status beeinflusst werden. Es gibt eine große Vielfalt an pädiatrischen Dermatosen, die innerhalb verschiedener Staaten, Länder und sogar Gesellschaften stark variieren. (1)

Skin disease	n	%
Dermatitis / eczema	322	31.5
Viral infection	127	12.5
Pigment disorders	74	7.3
Melanocytic nevi	59	5.8
Alopecia areata	57	5.6
Acne	57	5.6
Nail disorders	34	3.3
Vascular malformations/hemangiomas	30	3.0
Psoriasis	27	2.6
Bacterial infections	27	2.6
Fungal infections	25	2.4
Mastocytosis	23	2.2
Infestations (other than scabies)	21	2.0
Cysts/tumors	16	1.5
Hair disorders (other than alopecia areata)	15	1.5
Urticaria	13	1.3
Lichenoid dermatoses	13	1.3
Scabies	13	1.3
Epidermal nevi	10	1.0
Morphea	8	0.8
Genodermatoses	6	0.6
Pityriasis rosea	6	0.6
Granulomas	6	0.6
Erythema multiforme	5	0.5
Juvenile xanthogranuloma	4	0.4
Granuloma annulare	4	0.4
Lichen sclerosus et atrophicus	4	0.4
Disorders of the mucous membranes	3	0.3
Miscellaneous	11	1.1
Total	1020	100

Tabelle 1: Erkrankungen der Haut im Kindesalter in Griechenland (4)

In Tabelle 1 werden Erkrankungen der Haut im Kindesalter (0-18 Jahren), die in einer griechischen retrospektiv, epidemiologischen Studie vom Jänner 2013 bis Dezember 2015 ermittelt wurden, dargestellt. Die Dermatitiden stellen mit 31,5% die häufigsten Hauterkrankungen im Kindesalter dar. Die AD, die zur Gruppe der Dermatitiden gehört, weist eine Prävalenz von 20,9% auf. Nach den Dermatitiden sind virale Infektionen mit 12,5% gehäuft für die Erkrankungen der Haut im Kindesalter verantwortlich. Bei diesen viralen Infektionen handelt es sich vorwiegend um Warzen. Zu den dritthäufigsten Erkrankungen, die zu Veränderungen des Hautbildes führen zählen die Pigmentstörungen mit 7,3%. Weitere Hauterkrankungen im Kindesalter sind in Tabelle 1 zu finden. (4)

Im Vergleich zur griechischen Studie zeigt eine Studie von Erkrankungen der Haut im Kindesalter (0-18 Jahren) in der Türkei, im Zeitraum von Jänner 2004 bis April 2010, bei allergischen Hauterkrankungen die höchste Prävalenz mit 47,1%. Das unklassifizierte Ekzem sowie die AD sind Hauptvertreter der Gruppe der allergischen Hauterkrankungen. Ein gehäuftes Auftreten von infektiösen Hauterkrankung (14,7%) wird ebenfalls beobachtet. Bei den infektiösen Hauterkrankungen kommt es vermehrt zu Infektionen mit Bakterien und Viren und selten bis kaum zu mykotischen oder parasitären Infektionen. Systemische Erkrankungen die Manifestationen an der Haut aufweisen wurden in 10,2% diagnostiziert. (5)

In afrikanischen Entwicklungsländern sind Kinder in 21-87% von Hauterkrankungen betroffen. Für die pädiatrischen Dermatosen, die von Region zu Region stark variieren, wird in Afrika neben den potentiell lebensbedrohlichen Erkrankungen wie Pneumonien, Malaria oder HIV/AIDS wenig Interesse gezeigt. In einer Querschnittstudie im Norden von Tansania mit Kindern im Alter von einer Woche bis 13,9 Jahren im Zeitraum von September 2012 bis August 2013 wurde die Prävalenz der Hauterkrankungen erforscht. Wie in Abbildung 1 zu sehen ist, kommt es in dieser Region im Kindesalter am häufigsten zu Infektionen sowie Infestationen (43,5%). Bei der Gruppe der Infektionen werden mykotische Infektionen wie Tinea capitis und bakterielle Infektionen wie Impetigo gehäuft beobachtet. Bei der Gruppe der Infestationen handelt es sich im Kindesalter in dieser Studie ausschließlich um Scabies. Eine Prävalenz von 28,5% weisen die ekzematösen Erkrankungen auf. In 92,2% der Fälle handelt es sich bei den ekzematösen Hauterkrankungen um die AD. Zu den weiteren Erkrankungen der

Haut, die in dieser Studie diagnostiziert wurden, zählen die Medikamentenreaktionen und Urtikaria, Pigmentstörungen, Erkrankungen der Hautanhangsgebilde, Genodermatosen und Tumore. (6)

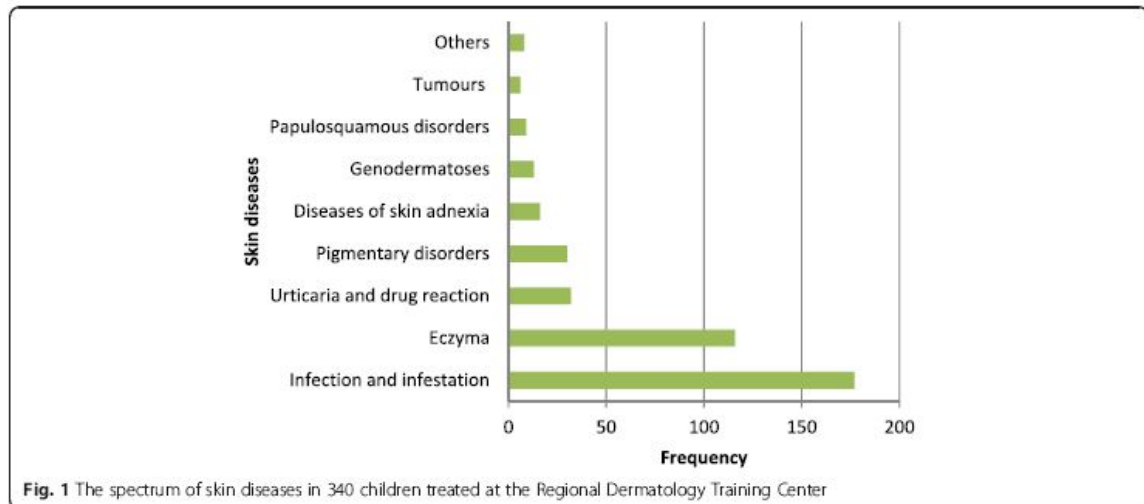


Abbildung 1: Hauterkrankungen im Kindesalter im Norden von Tansania (6)

Während Kinder in den Entwicklungsländern bei den Erkrankungen der Haut vermehrt zu Infestationen und Infektionen neigen, so nehmen die ekzematösen Hautveränderungen, vor allem die AD, in den Industrieländern eine dominante Rolle ein. (6) Wie im Kapitel 3.2 „Epidemiologie“ gezeigt wird, kommt es in den letzten Jahren auch in den Entwicklungsländern, unter anderem aufgrund zunehmender Urbanisierung, zu einem gehäuften Auftreten der AD. (7)

Diese Studien zeigen, dass die AD als weltweite Hauterkrankung anzusehen ist, welche vor allem im Kindesalter vermehrt auftritt und daher den Schwerpunkt dieser Arbeit darstellt.

3 Atopische Dermatitis

3.1 Definition

Die Atopische Dermatitis (AD) (Synonym=atopisches Ekzem) ist eine der häufigsten chronisch-entzündlichen Hauterkrankungen im Kindesalter. Besonders der stark ausgeprägte Juckreiz, das Leitsymptom dieser Erkrankung, führt zu einer Einschränkung der Lebensqualität von betroffenen PatientInnen, wie auch deren Familienmitgliedern. (8)

Neben dem frühen Krankheitsbeginn und der trockenen Haut, sind vor allem die akuten Krankheitsschübe charakteristisch für die AD. Besonders während der akuten Schübe zeigen die ekzematösen Läsionen einen intensiven Juckreiz. (9)

Eine Störung der Barrierefunktion sowie eine beeinträchtigte Immunantwort, aufgrund eines komplexen Wechselspiels von Umwelteinflüssen und Genen, liegen der Erkrankung zugrunde. (10)

Die AD ist häufig die erste Manifestation einer Reihe von Erkrankungen des sogenannten atopischen Marsches. Zum atopischen Marsch gehören, in chronologischer Reihenfolge aufgezählt, folgende Erkrankungen: AD, Nahrungsmittelallergien, Allergische Rhinitis sowie allergisches Asthma. Je schwerer der Krankheitsverlauf der AD, desto häufiger kommt es zur Entwicklung einer weiteren Erkrankung aus dem atopischen Formenkreis. (11)

3.2 Epidemiologie

Da weltweit bis zu 20% der gesamten Population von der Atopischen Dermatitis betroffen sind, ist diese Erkrankung als globales Gesundheitsproblem anzusehen. Bei 10-20% der Betroffenen handelt es sich um Kinder, 1-3% beträgt im Vergleich dazu die Prävalenz der betroffenen Erwachsenen. (2)

Der Zeitpunkt des Auftretens der initialen Symptome variiert. Säuglinge unter sechs Monaten zeigen eine Inzidenz von 45%, die sich innerhalb des ersten Lebensjahres auf 60% erhöht. Bei den Kindern bis zum fünften Lebensjahr wird die AD in 30% der Fälle diagnostiziert. Bei 10% der Betroffenen entwickeln sich die ersten Symptome erst im Alter von 6-20 Lebensjahren. (12)

Es wird ein stetiger Anstieg der Prävalenz der AD in Europa in den letzten vierzig Jahren vermutet, diese Annahme kann jedoch derzeit wissenschaftlich nicht belegt werden. In Tabelle 2 wird die durchschnittliche Prävalenz der Erkrankung von Kindern im Alter von 13-14 Jahren sowie von Erwachsenen innerhalb von Europa veranschaulicht. Unterschiedliche Häufigkeiten treten nicht nur zwischen verschiedenen Ländern auf, sondern auch innerhalb eines Landes beziehungsweise einer Stadt. (12)

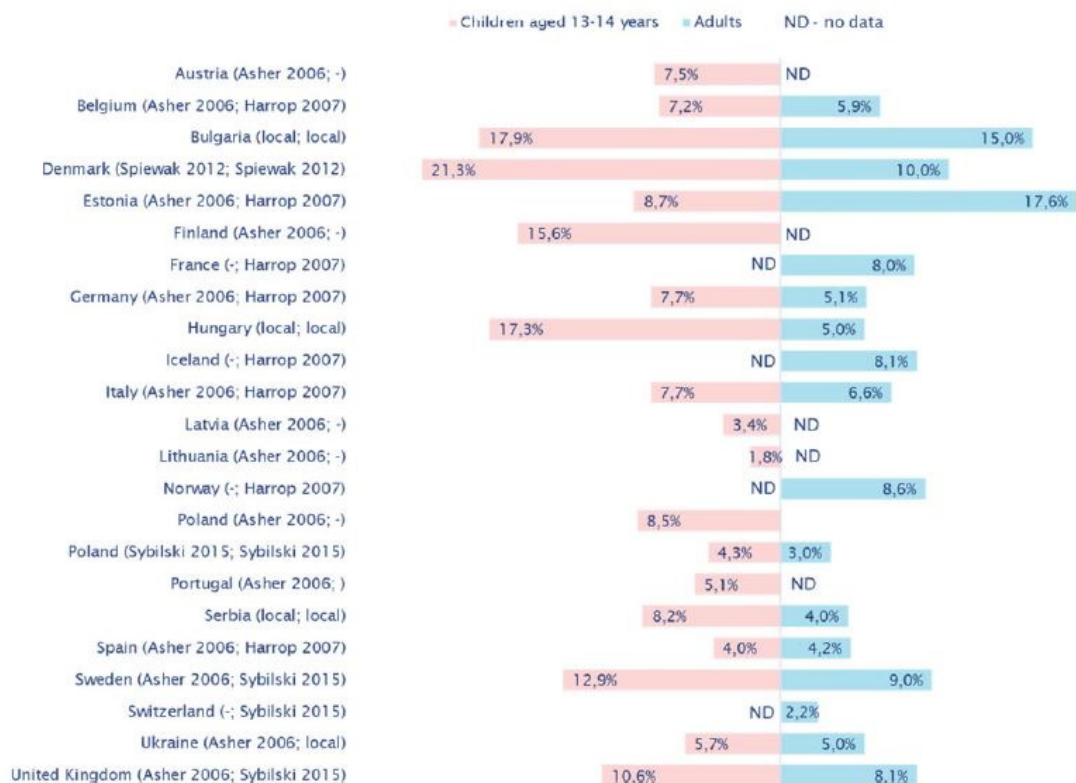


Tabelle 2: die durchschnittliche Prävalenz der AD bei Adoleszenten im Alter von 13-14 Lebensjahren sowie Erwachsenen innerhalb von Europa (12)

Die Prävalenz an einer AD zu erkranken schwankt bei den 13-14 Jährigen innerhalb von Europa zwischen 1,8% in Litauen und 21,3% in Dänemark. Wie in Tabelle 2 zu sehen ist, weisen neben Dänemark auch die nördlichen Länder Finnland und Schweden eine höhere Prävalenz auf. Österreich liegt mit einer Prävalenz von 7,5% im mittleren Bereich. Zu den Ländern mit niedriger Prävalenz an einer AD zu erkranken gehören neben Litauen unter anderem auch Lettland, Spanien und Polen. Im Vergleich zu den Jugendlichen mit 13-14 Lebensjahren zeigt bei den Erwachsenen die Schweiz mit 2,2% die niedrigste und Estland mit 17,6% die höchste Prävalenz an einer AD zu erkranken. (12)

Neben den Industrieländern kommt es auch in den Entwicklungsländern, unter anderem aufgrund zunehmender Urbanisierung, zu einem gehäufteten Auftreten der AD. (7)

Derzeit ist kein internationaler Vergleich der Prävalenz der AD möglich, da es außerhalb von Europa nicht ausreichend epidemiologische Daten aus validierten Datenbanken gibt. (12)

3.3 Pathophysiologie

Die genaue Pathophysiologie der AD kann bis heute nur unzureichend erklärt werden. Eine Immundysregulation sowie eine epidermale Hautbarrierestörung, stehen im komplexen Wechselspiel mit Umwelteinflüssen und genetischen Veränderungen. (8)

Eine beeinträchtigte Immunantwort wurde über viele Jahre als Hauptursache für eine Hautbarrierestörung mit veränderter Permeabilität sowie Entzündung angenommen (Inside-Outside Theorie). Mit der Outside-Inside Theorie wurde dann eine neue Theorie zur Pathophysiologie der AD konzipiert, bei der die Hautbarrierestörung eine Schlüsselrolle spielt. (13) Diese Outside-Inside Theorie beruht zum einen auf den Entdeckungen, dass der Schweregrad der Erkrankung direkt mit dem Ausmaß der Barrierestörung korreliert und des weiteren auch fünf Jahre nach einem akuten Entzündungsschub signifikante Veränderungen der Hautbarriere, bei von Entzündung befreiter, sowie nicht involvierter Haut vorhanden sind. Außerdem spricht für die Outside-Inside Theorie, dass eine spezifische Ersatztherapie mit verschiedenen speziellen Lipiden, die bei der Hautbarrierestörung beeinträchtigt sind, neben einer Verbesserung der Barrierestörung auch anti-inflammatorisch wirkt. (14) Die Hypothese der „Outside-to-Inside-and-back-to-Outside“ Theorie schließt den Kreis, mit der Annahme, dass es aufgrund einer gestörten Hautbarriere zu einer Immundysregulation kommt, wodurch wiederum die Hautbarriere zusätzlich geschädigt wird. (15)

3.3.1 Die Hautbarriere in der AD

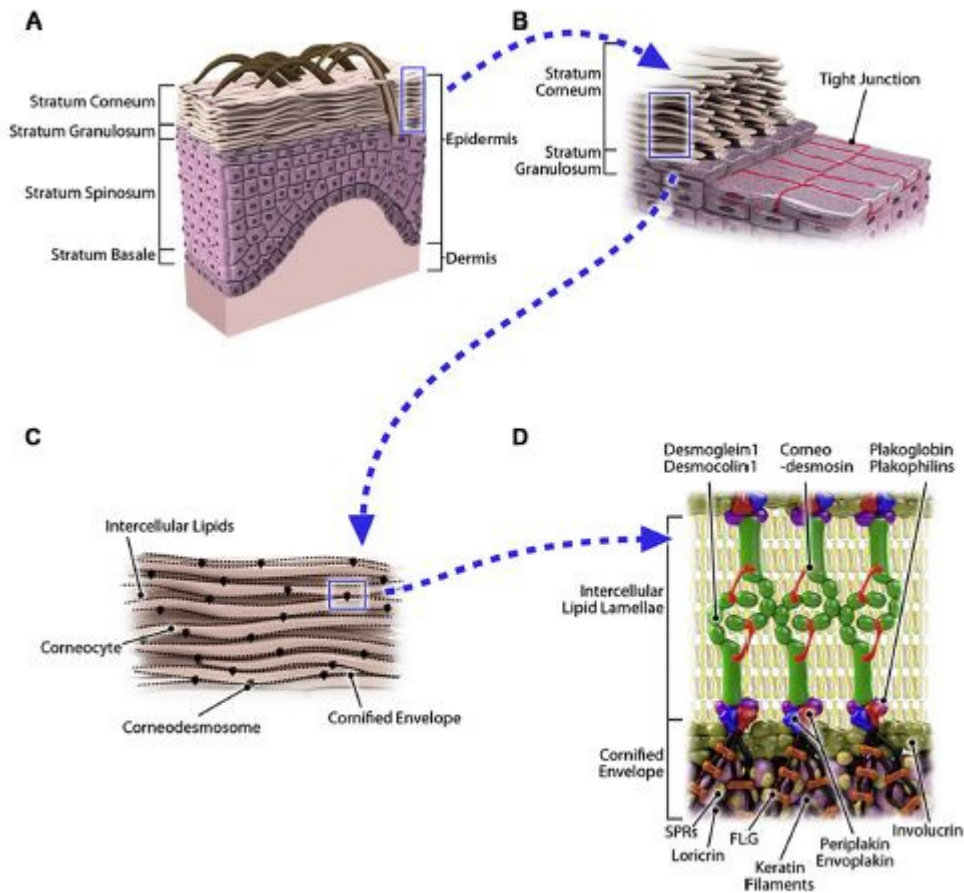


FIG 1. Barrier structures of the skin. A, Structure of the epidermis. B, Structure of the SC and TJ (red line). C, "Brick and mortar" structure of the SC. D, Structures of the CE and corneodesmosome.

Abbildung 2: Aufbau der Haut (16)

Die Haut bildet die äußerste Schutzschicht des Körpers. Wie in Abbildung 2 zu sehen ist, besteht die Haut aus der Epidermis und der Dermis. Die Epidermis setzt sich, von apikal nach basal, aus dem Stratum corneum (SC), dem Stratum granulosum (SG), dem Stratum spinosum und dem Stratum basale zusammen, während die Dermis aus dem Stratum papillare sowie dem Stratum reticulare besteht. Des Weiteren ist in dieser Abbildung noch die Struktur des SC und der Tight Junctions (TJ), charakteristische Zell-Zell Verbindungen, zu sehen. Das SC besteht aus abgestorbenen verhornten Keratinozyten, den sogenannten Korneozyten, die in einer speziellen „Ziegelstein und Mörtel“-Struktur von intrazellulären Lipiden umgeben sind. Corneodesmosomen verbinden die Corneozyten untereinander. Spezifisch wird noch die genaue Struktur der

Desmosomen sowie der Cornified Envelope (CE), einer die Corneozyten umgebenden Schutzhülle, dargestellt. (16)

Das SC, welches unter anderem maßgebend für die Aufrechterhaltung der Barrierefunktion der Haut verantwortlich ist, entsteht bei der Differenzierung der Keratinozyten zu den Korneozyten. Bei der sogenannten Verhornung durchwandern die Keratinozyten alle Zellschichten der Epidermis vom Stratum basale bis hin zum SC. (16) Dabei handelt es sich um einen streng geregelten Prozess der Keratinozyten von Proliferation, Differenzierung bis hin zur Verhornung oder zum Zelltod. Um die epidermale Homöostase aufrechtzuerhalten, kommt es schlussendlich zur Desquamation und Abschilferung von ausgewählten Korneozyten. (17)

Das SC besteht neben den abgeflachten, abgestorbenen Hornzellen zusätzlich noch aus der, die Korneozyten umgebenden Schutzhülle (cornified envelope) und einer äußeren Lipidschicht. Während Proteine, wie Involucrin, Loricrin und Filaggrin einen wesentlichen Anteil der cornified envelope darstellen, bilden langkettige Ceramide den Hauptbestandteil der äußeren Lipidschicht. Neben der Aufrechterhaltung der Hautbarriere, ist das SC auch dafür zuständig den trans-epidermalen Wasserverlust (TEWL) zu reduzieren und die Haut vor verschiedenen Umweltreizen zu schützen. (18)

In den folgenden Kapiteln werden genetische Veränderungen sowie Immunmechanismen beschrieben, die über eine Barrierestörung der Haut zur AD führen können.

3.3.2 Genetik

Das größte Risiko eine AD zu entwickeln besteht bei positiver Familienanamnese. (19) Wenn ein Elternteil eine Atopie aufweist, besteht für die Nachkommen ein zwei- bis dreifach größeres Risiko an der AD zu erkranken, als bei gesunden Eltern. Sind beide Elternteile betroffen, erhöht sich das Risiko für deren Kinder um das drei- bis Fünffache. Eine positive Familienanamnese kann in 70% der PatientInnen mit AD nachgewiesen werden. (20) Aus diesem Grund gibt es umfangreiche genetische Forschungen, die sich mit der Erkrankung der AD beschäftigen. Auf diesem Gebiet wurde 2006 mit der Entdeckung der Filaggrin

Gene (FLG) ein großer Erfolg verbucht, der die damalige Sicht auf die AD, als reine Immunerkrankung maßgebend verändert hat. (19) Zum heutigen Zeitpunkt sind zahlreiche genetische Mutationen bekannt, welche Bestandteile der Hautbarriere betreffen und diese dadurch schädigen. Diese genetischen Veränderungen gehen meist mit einem schweren Krankheitsverlauf und einem frühen Erkrankungsalter einher. (21)

Laut einer genomweiten Assoziationsstudie aufgrund von Metaanalysen sind aktuell 31 Genloci beschrieben, die mit der Erkrankung der AD assoziiert sind. (22) In Tabelle 3 werden Gene aufgelistet, die beim Entstehungsprozess des SC involviert sind. (16)

TABLE I. A list of genes involved in the SC formation process

Gene	Gene symbol	Function	Associated human disease	Knockout mice phenotype	Reference
FLG metabolism					
Filaggrin*	<i>FLG</i>	Keratin filament aggregation	Ichthyosis vulgaris (AD)	Skin barrier deficiency Spontaneous dermatitis	1, 15-17
Filaggrin 2*	<i>FLG2</i>	Similar to FLG?			18
Cap1/Prss8	<i>PRSS8</i>	Cleave pro-FLG to FLG		Skin barrier deficiency	10
SASpase*	<i>ASPRV1</i>	Cleave pro-FLG to FLG		SC dehydration	11
Peptidylarginine deiminase	<i>PADI</i>	Citrullination of FLG			12
Caspase 14	<i>CASP14</i>	FLG metabolism		Skin barrier deficiency	13
Calpain 1	<i>CAPN1</i>	FLG metabolism			14
Bleomycin hydrolase	<i>BLMH</i>	FLG metabolism		Penetrant ring-tail dermatitis	14
Formation of CE					
Involucrin	<i>IVL</i>	Scaffold of CE		No skin phenotype	19
Envoplakin	<i>EVPL</i>	Plakin family		No skin phenotype	20
Periplakin	<i>PPL</i>	Plakin family		No skin phenotype	21
Loricrin	<i>LOR</i>	Reinforce CE		Shiny skin	22
Small proline-rich protein	<i>SPRR</i>	Reinforce CE			35
Transglutaminase 1	<i>TGM1</i>	Cross-link CE proteins	ARCI-1 (AR)	Skin barrier deficiency	23, 36
Transglutaminase 3	<i>TGM3</i>	Cross-link CE proteins		Skin barrier deficiency	37
Transglutaminase 5	<i>TGM5</i>	Cross-link CE proteins	Peeling skin syndrome 2 (AR)		24
Intercellular lipid lamellae formation					
12R-lipoxygenase	<i>ALOX12B</i>	Ceramide processing	ARCI-2 (AR)	Skin barrier deficiency Neonatal death	25, 38
Epidermal lipoxygenase 3	<i>ALOX3E</i>	Ceramide processing	ARCI-3 (AR)	Skin barrier deficiency Neonatal death	25, 39
ATP-binding cassette subfamily A member 12	<i>ABCA12</i>	Transport of lamellar body	ARCI -4A/-4B (AR) [Harlequin ichthyosis]	Skin barrier deficiency	26, 40
Tmem79/matrin*	<i>TMEM79</i>	Secretion of lamellar bodies		Spontaneous dermatitis	27, 28
Corneodesmosome					
Desmoglein1	<i>DSG1</i>	Cadherin family	SAM syndrome† (AR)		29
Desmocollin 1	<i>DCN1</i>	Cadherin family		Skin barrier deficiency	41
Plakoglobin	<i>JUP</i>	Armadillo family	Naxos disease (AR)	Embryonic lethal	42
Plakophilin	<i>PKP</i>	Armadillo family	Skin fragility syndrome (AR)	PKP3-deficient mice have dermatitis	43
(Envoplakin)	<i>EVPL</i>	Plakin family		No skin phenotype	20
(Periplakin)	<i>PPL</i>	Plakin family		No skin phenotype	21
Corneodesmosin	<i>CDSN</i>	Support corneodesmosome adhesion	Peeling skin syndrome 1† (AR)	Skin barrier deficiency Neonatal death	34
Corneocyte desquamation					
Kallikrein5	<i>KLK5</i>	Serine protease		Skin inflammation (when overexpressed)	44
Kallikrein7*	<i>KLK7</i>	Serine protease		Skin inflammation (when overexpressed)	45
Kallikrein14	<i>KLK14</i>	Serine protease			46
Lymphoepithelial Kazal-type-related inhibitor (LEKTI)*	<i>SPINK5</i>	Serine protease inhibitor	Netherton syndrome† (AR)	Neonatal death caused by dehydration	30-32, 47
Protease-activated receptor 2*	<i>PAR2</i>	Receptor on keratinocytes		Altered skin immune response	33

Modes of inheritances are shown on the column of human associated disease.

AD, Autosomal dominant; AR, autosomal recessive.

*Genes with mutations that have been linked to AD pathogenesis.

†Diseases that might represent AD-like dermatitis.

Tabelle 3: Gene, die bei der Bildung des SC involviert sind (16)

Ausgewählte genetische Veränderungen aus Tabelle 3 werden in den nächsten Unterkapiteln genauer beschrieben.

3.3.2.1 Filaggrin

Wie im Kapitel 3.3.2 „Genetik“ bereits erwähnt, war die Entdeckung der FLG Gene entscheidend für das Verständnis der AD. (19) Das Protein Filaggrin entsteht aus dem Profilaggrin und unterliegt einem genau definierten Metabolismus. Das Profilaggrin, welches im SG gebildet wird, ist in Keratohyalin granula als Polymer gelagert. Wie in Abbildung 3 zu sehen ist, wird das Profilaggrin daraufhin dephosphoryliert und von speziellen Proteasen (SASPase, Prss8) zu Filaggrin Monomeren gespalten. Keratinfilamente binden sich nun an die zuvor entstandenen Filaggrin Monomere. Innerhalb der Korneozyten erfüllen diese Keratin-Filaggrinbündel eine wichtige strukturbildende Funktion. Anschließend werden die Keratinfilamente wieder von den Filaggrin Monomeren getrennt. Die Filaggrin Monomere werden in einem weiteren Prozess durch die Proteasen Bleomycin Hydrolase, Calpain1 und Caspase 14 zuerst zu freien Aminosäuren degradiert und des Weiteren zu PCA (pyrrolidine carboxylic acid) sowie UCA (urocanic acid) umgewandelt. Der natural moisturizing factor (NMF), mit seiner Hauptkomponente PCA, ist dafür zuständig, den Wasserverlust im SC zu reduzieren. Neben der Aufrechterhaltung eines sauren Hautmilieus, hat UCA auch eine bedeutende UV-absorbierende Funktion. (16)

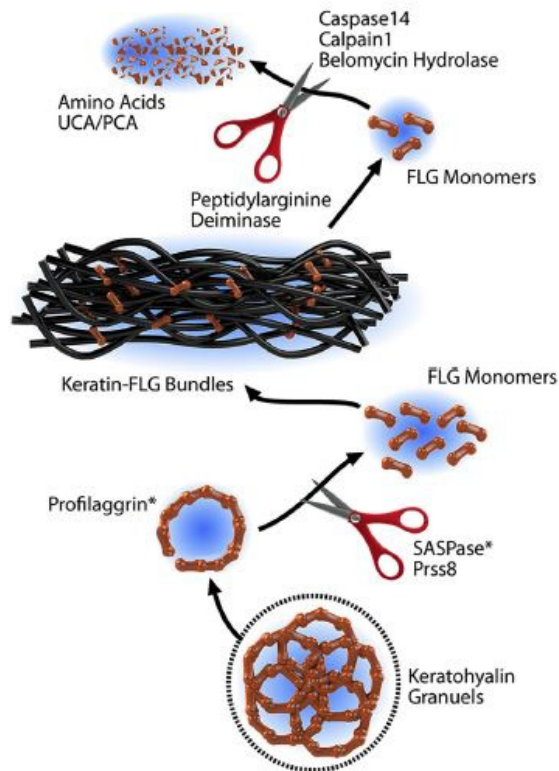


Abbildung 3: Metabolismus von Filaggrin (16)

Profilaggrin, als Vorstufe des Proteins Filaggrin, wird vom gleichnamigen FLG Gen, codiert. Das FLG Gen, welches am Chromosom 1q21 des epidermalen Differenzierungskomplexes lokalisiert ist, wurde zuerst mit der Erkrankung Ichthyosis vulgaris in Verbindung gebracht. Die vollständige Sequenzierung des FLG Gens war ein komplizierter Prozess, daher wurde das Gen erst später mit der AD assoziiert. (23) Das polymorphe FLG Gen besteht aus drei Exons, wovon das dritte Exon besonders lang ist und sich aus zehn bis zwölf variablen Sequenzwiederholungen zusammensetzt. (17) Aufgrund der unterschiedlichen Anzahl dieser copy number variations (CNV) resultieren die FLG Mutationen in verschiedenen Phänotypen. (23)

Bei einer sogenannten loss-of-function Mutation des FLG Gens kommt es zu einem Funktionsverlust von Profilaggrin und damit einhergehendem Mangel an Filaggrin. Die Funktionsverlustmutationen des FLG Gens mit der höchsten Prävalenz sind 2282del4, R501X, S3247X und R2447X. (23) Die einzelnen FLG Mutationen treten in verschiedenen Populationen unterschiedlich häufig auf. So findet man in Europa hauptsächlich 2282del4 sowie R501X Mutationen,

wohingegen die FLG Genmutationen S1515X und 3321delA in asiatischen Populationen gehäuft auftreten. Diese FLG Mutationen stehen im Zusammenhang mit einem schweren persistierenden Krankheitsverlauf, einem frühen Erkrankungsbeginn, sowie einer atopischen Assoziation. (17) Erwähnenswert ist außerdem, dass 40% der Individuen keine AD entwickeln, obwohl sie eine Nullmutation im FLG Gen aufweisen. Im Gegensatz dazu gibt es eine signifikante Anzahl von Betroffenen, die ohne genetische Veränderungen im FLG Gen an der AD erkranken. (20)

Ein Mangel an Filaggrin kann infolge einer genetischen Mutation der FLG Gene zu ausgeprägten Veränderungen der Hautbarriere führen. Wie in Abbildung 4 zu sehen ist, gehören zu diesen Veränderungen unter anderem eine Reduktion der TJ's, ein verringerter NMF, eine reduzierte Anzahl an Desmosomen, ein erhöhter pH-Wert und eine eingeschränkte Bildung und Freisetzung der CE sowie von Lamellenkörpern. Aufgrund dieser Veränderungen kommt es zu einer erniedrigten parazellulären Permeabilität, einem reduziertem Lichtschutz, einer Xerosis, einer geringeren Kohäsion des SC und einer desorganisierten Lipidschicht. (24)

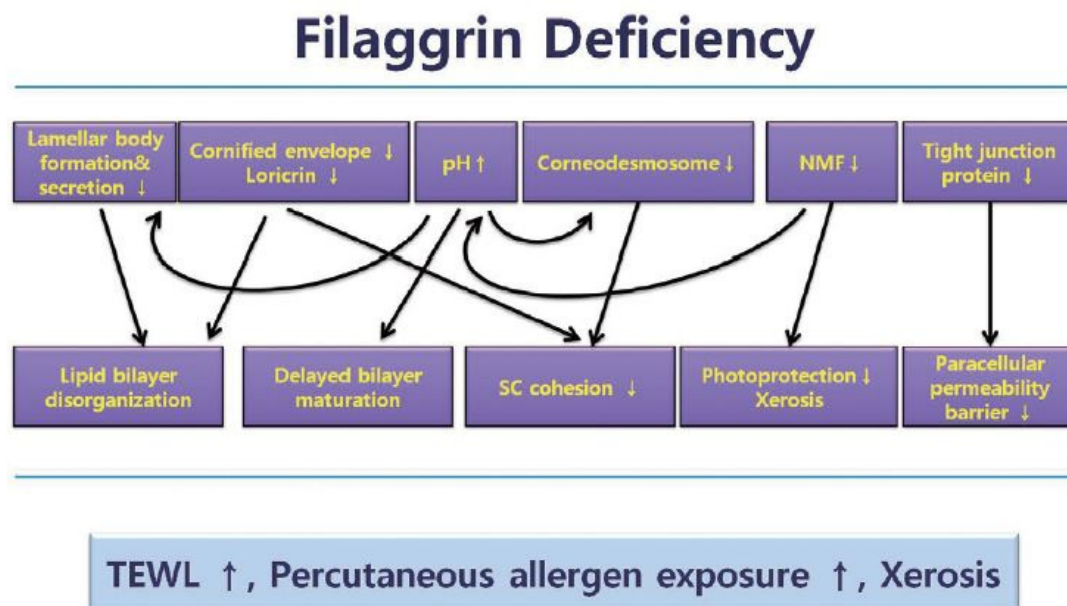


Abbildung 4: Auswirkungen eines Filaggrin Mangels (24)

In der folgenden Tabelle 4 werden PatientInnen der AD mit genetischer Mutation im FLG-Gen, den PatientInnen mit AD ohne FLG Mutation gegenüber gestellt. Klinisch zeigen Betroffene mit AD und FLG Mutation einen schweren persistenten Verlauf mit frühem Erkrankungsbeginn im Vergleich zu den Erkrankten ohne genetische FLG Mutation. Zusätzlich kommt es bei PatientInnen mit FLG Mutation häufiger zur Entwicklung eines Eczema Herpeticum, darüber hinaus besteht auch ein höheres Risiko einer Allergensensibilisierung sowie der Entwicklung von Asthma. Während Individuen mit AD und normaler FLG Expression keine palmare Hyperlinearitäten aufweisen, kommen diese klinischen Veränderungen häufig bei PatientInnen mit AD und FLG Mutation vor. Aufgrund des Mangels an Filaggrin bei PatientInnen mit genetischer Mutation kommt es nachfolgend zu einer Reduktion des NMF, was sich unter anderem in einer Erhöhung des pH-Wertes im SC äußert. Durch das veränderte Hautmilieu neigen die PatientInnen mit AD und FLG Mutation zu einer vermehrten Besiedelung mit *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*).
(25)

AD_{FLG} 	Clinical Features	Biophysical Features
	Palmar Hyperlinearity	Severe Decrease in Natural Moisturizing Factor (NMF)
	More Persistent	↑pH
	↑Allergic Sensitization	↑IL-1β
	↑Risk of Asthma	
	↑Severity	
	↑Eczema Herpeticum	
AD_{NON-FLG} 	Clinical Features	Biophysical Features
	No Palmar Hyperlinearity	Mild Decrease in Natural Moisturizing Factor (NMF)
	Less Persistent	pH Lower Compared to AD _{FLG}
	Less Allergic Sensitization	IL-1β Low Compared to AD _{FLG}
	Lower Risk of Asthma	

Tabelle 4: AD mit FLG Mutation im Vergleich der AD ohne genetische Mutation im FLG Gen (25)

Eine Minderheit von nur 30% der PatientInnen mit AD weist in europäischen Ländern eine genetische Veränderung der FLG Gene auf. Zahlreiche andere Gene, die die Barrierefunktion der Haut beeinträchtigen, sind mit der AD assoziiert. (26)

Während in asiatischen sowie nord-europäischen Populationen Mutationen im FLG Gen auftreten, so ist diese Form der genetischen Veränderungen in afrikanischen Populationen nicht vorhanden. Genetische Mutationen im sogenannten FLG 2 Gen, die zu einer verminderten Expression des Proteins Filaggrin 2 führen, konnten in afrikanischen Populationen beobachtet werden. Diese genetischen Veränderungen stehen im Zusammenhang mit einer persistenten Form der AD und zeigen klinisch ein ähnliches Erkrankungsbild wie bei Mutationen im FLG Gen. (16)

3.3.2.2 SPINK5/LEKTI

Ein wichtiger Aspekt, um die epidermale Homöostase aufrechtzuerhalten, ist die Desquamation von Korneozyten im SC. Dieser Vorgang wird von KLK 5, KLK 7 sowie KLK 14, den sogenannten Kallikrein-related Peptidasen, gesteuert. Die pH-

abhängige Aktivität der Kallikrein-related Peptidasen wird unter anderem von dem Protein LEKTI (lympho-epithelial Kazal-type-related inhibitor) reguliert. Das Protein LEKTI wird vom SPINK5 Gen (serine protease inhibitor Kazal-type 5) codiert. Die in Lamellenkörper gelagerten Kallikrein-related Peptidasen und das Protein LEKTI werden beim Übergang vom SG ins SC in den Interzellularraum freigesetzt. (16) Die Aufgabe von LEKTI besteht darin, die Kallikrein-related Peptidasen in der tiefen Schicht des SC bei neutralem pH-Wert zu binden und dadurch zu hemmen. Im äußeren SC herrscht ein saures Hautmilieu, wodurch das Protein LEKTI inhibiert wird. Dadurch können die Proteasen die Desquamation und Abschilferung der Korneozyten durch proteolytische Degradierung der Korneodesmosomen unterstützen. (11) Eine Mutation des SPINK5 Gens (loss-of-function Mutation) sowie eine Mutation von KLK7 (gain-of-function Mutation) sind mit der Pathogenese der AD assoziiert. Bei beiden Mutationen ist die Aktivität der Kallikrein-related Peptidasen signifikant erhöht. (16) Eine Mutation im SPINK5 Gen führt klinisch zum Comèl-Netherton Syndrom. Pathophysiologisch kommt es bei dieser Erkrankung aufgrund eines Mangels an LEKTI zu einer Überexpression von Kallikrein-related Peptidasen, die vor allem in den tieferen Schichten des SC zur Zerstörung der Desmosomen und einer nachfolgenden erhöhten Permeabilität der Haut führen. Eine generalisierte Erythrodermie, Trichorrhexis invaginata (bamboo hair), erhöhte IgE-Level sowie Atopie und eine Ichthyosis sind spezifisch für dieses Krankheitsbild. (21) Der erhöhte Oberflächen pH-Wert der Haut kann bei PatientInnen mit AD auch aufgrund von einem Filaggrindefekt mit nachfolgendem Mangel an UCA entstehen und zur Überaktivierung der Kallikrein-related Peptidasen führen. (16)

3.3.2.3 CDSN

Das Peeling Skin Syndrom vom Typ B entsteht aufgrund einer Mutation des Corneodesmosin Gens (CDSN) und weist klinische Ähnlichkeiten mit dem Comèl-Netherton Syndrom auf. Als Komponente der Desmosomen ist das Protein Corneodesmosin dafür zuständig die Zell-Zellverbindungen aufrechtzuerhalten. Charakteristisch für das Peeling Skin Syndrom vom Typ B ist eine generalisierte Exfoliation von Korneozyten, aufgrund eines Mangels an Corneodesmosin. (11) Klinisch präsentiert sich das Syndrom mit einer diffusen Erythrodermie sowie Ichthyose, des Weiteren tritt ein exzessiver Juckreiz auf. (21)

Andere atopische Manifestationen wie Nahrungsmittelallergien, erhöhte Serum IgE-Level, Hypereosinophilie oder Heuschnupfen kommen beim Peeling Skin Syndrom vom Typ B gehäuft vor. (11)

3.3.2.4 DSG 1

Ebenfalls ein Bestandteil der Desmosomen ist das Haftprotein Desmoglein-1 (DSG1). Ein Mangel an DSG1 aufgrund einer genetischen Mutation führt zum sogenannten SAM-Syndrom. Dieses setzt sich klinisch aus einer schweren entzündlichen Hautreaktion, einem metabolischen Wasting-Syndrom sowie multiplen Allergien zusammen. Erhöhte IgE-Level sind ebenfalls mit dem SAM-Syndrom assoziiert. Beim Pemphigus foliaceus, einer blasenbildenden Autoimmunerkrankung, gibt es Antikörper, die gegen das körpereigene Protein DSG1 gerichtet sind. Interessanterweise kommt es bei dieser Erkrankung zu keiner Atopie, obwohl die Hautdefekte ähnlich sind. (21)

3.3.3 Immunmechanismen

Neben der genetischen Komponente werden bei der AD auch Veränderungen der Immunantwort beobachtet. Eine biphasische Immunantwort der T-Zellen ist charakteristisch für die Pathogenese der AD. Während in der akuten Phase die Th2 und Th22 Zellen dominieren, kommt es bei der chronischen Phase zu einem Th2 zu Th1 Wechsel. (27)

Die Barrierefunktion der Haut wird unter anderem durch Filaggrin sowie dessen Abbauprodukten und die TJ aufrecht erhalten. Kommt es zu einer geschädigten Hautbarriere, so bedarf es einer schnellen Aktivierung des angeborenen Immunsystems, um vor potentiellen mikrobiellen Erregern zu schützen. Pattern recognition receptor (PRR), wie die Toll like Rezeptoren (TLR), werden von den Antigen präsentierenden Zellen (APC) und den Keratinozyten exprimiert. Die Freisetzung von Zytokinen, AMP und Chemokinen wird bei Gewebeschäden sowie beim Kontakt mit Mikroben von den TLR stimuliert. Dadurch wird ein weiteres Eindringen von mikrobiellen Erregern und Allergenen verhindert. Bei PatientInnen mit AD kommt es zu einer reduzierten Funktion der TLR und dadurch vermehrter mikrobieller Kolonisation und entzündlichen Veränderungen der Haut. (25)

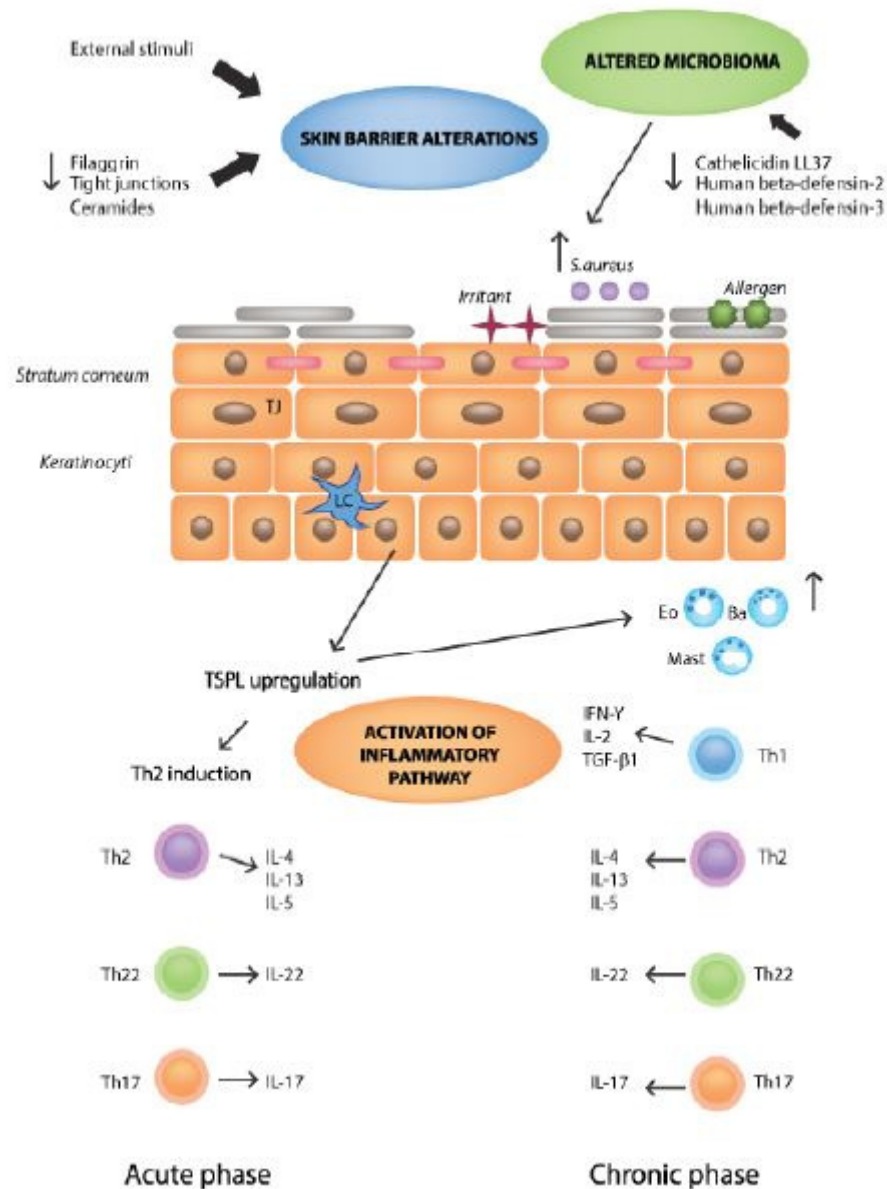


Abbildung 5: Akute vs. Chronische Phase der AD (18)

Wie in Abbildung 5 gezeigt, gibt es mehrere Faktoren, die zu einer Hautbarrierestörung mit nachfolgender immunologischer Aktivierung führen. Zu diesen Faktoren zählen verringerte Level an Ceramiden, genetische Mutationen in Genen, die das Protein Filaggrin sowie für die TJ kodieren, vermehrte Kolonisation mit *S. aureus* Bakterien, ein verändertes Mikrobiom der Haut sowie reduzierte AMP. Das Zytokin thymic stromal lymphopoietin (TSLP), welches von den Keratinozyten vermehrt exprimiert wird, führt über diese Veränderungen zu einer gesteigerten Th2 vermittelten Immunantwort. Bei der Aktivierung der Immunantwort der Th2-Zellen ist das Zytokin TSLP von bedeutender Funktion.

Eine biphasische Immunantwort ist charakteristisch bei der Entzündungsreaktion der AD. Im akuten Stadium zeigt die Erkrankung eine Dominanz von Th2 Zellen (IL-4, IL-5, IL-13), die mit einer Th17 (IL-17) und Th22 (IL-22) Immunantwort koexistieren. Die Th2 Zellen sind zudem für eine gesteigerte Differenzierung von eosinophilen Granulozyten sowie einen Antikörperklassenwechsel zu IgE verantwortlich. Im Vergleich zur akuten Phase, zeigt die chronische Phase einen Wechsel von Th2 zu Th1 vermittelter Immunantwort mit Beteiligung von den Th17-, Th22- sowie den Th2 Zellen. Wie in Abbildung 5 ersichtlich werden Interferon γ (INF- γ), IL-2 und Transforming growth factor β 1 (TGF β 1) von den Th1 Zellen produziert. (18)

Im Vergleich zum europäischen Phänotyp der AD, wird die Immunantwort beim asiatischen Phänotyp der AD, der sich klinisch ähnlich präsentiert, vorwiegend von den Th17 Zellen mediert. (18)

3.3.4 Risikofaktoren

Neben der Immundysregulation und den genetischen Veränderungen spielen verschiedene Umweltfaktoren eine Rolle bei der Entwicklung einer AD. Tabelle 5 zeigt Faktoren, die die AD entweder verschlimmern können oder einer Entstehung der Erkrankung entgegenwirken. (7)

TABLE 1: Protective and aggravating factors in the determinism of atopic dermatitis.

<i>(1) Environmental factors</i>
Climate (temperature, UV, humidity, and precipitation)
Urban vs rural life
Diet
Breastfeeding and weaning
Obesity
Physical exercise
Atmospheric pollution (outdoor, indoor pollutants)
Tobacco smoke
Ozone
<i>(2) Cutaneous barrier and allergic sensitization</i>
<i>(3) Microbial exposure</i>
Hygiene
Animals and farm life
Pets (dogs)
Bacterial endotoxins
Helminthes
Paediatric infections and vaccinations
Antibiotic exposure
Microbiome of the intestinal tract and the skin
Probiotics and prebiotics

Tabelle 5: Risikofaktoren sowie protektive Faktoren der AD (7)

Ausgewählte Risikofaktoren aus Tabelle 5 werden nachfolgend beschrieben.

Wie im Kapitel 3.2 „Epidemiologie“ beschrieben, gibt es innerhalb verschiedener Länder beziehungsweise Populationen unterschiedliche Häufigkeiten eine AD zu entwickeln. Eine Erklärung dafür könnten möglicherweise die diversen Klimazonen darstellen. Generell kommt es im Winter bei kälteren Temperaturen zur Verschlechterung des Hautbildes, während sich die klinischen Symptome im Sommer aufgrund der immunsuppressiven Wirkung des UV-Lichtes verbessern. Vereinzelt gibt es auch Betroffene, deren Erkrankung sich während der Sommermonate verschlechtert. Weitere Studien zu diesem Thema, auch in Bezug auf einen möglichen Zusammenhang von der AD und Pollen, sind von großer Bedeutung. (7)

Ein zusätzlicher Aspekt, der die AD beeinflussen kann, ist der Unterschied zwischen städtischer und ländlicher Umgebung. Die Prävalenz an der AD zu

erkranken, ist bei gleichem genetischen Hintergrund sowie gleicher ethnischer Zugehörigkeit in urbanen Regionen signifikant höher. Wie schon im Kapitel 3.2 „Epidemiologie“ erwähnt, ist die Urbanisierung ein Grund dafür, dass es neben den Industrieländern auch in den Entwicklungsländern zu einem gehäufteten Auftreten der AD kommt. (7)

Bei der Behandlung der AD wird generell eine Vermeidung von strikten diätetischen Maßnahmen empfohlen. Protektive Effekte von frischen Früchten, frischem Gemüse sowie vor allem von frischem Fisch wurde im Zusammenhang mit der AD beobachtet. Aufgrund der anti-inflammatorischen Wirkung von n-3 PUFA im Fisch besteht eine präventive Wirkung in den ersten fünf Lebensjahren, wenn es in der Schwangerschaft zu einem vermehrten Konsum von Fischprodukten kommt. (7)

Wie in Tabelle 5 aufgelistet, gehört auch das Stillen zu den Faktoren, die die Entwicklung der AD beeinflussen. Eine ausschließliche Ernährung mit Muttermilch wird von der WHO für die ersten sechs Lebensmonate empfohlen. In wissenschaftlichen Studien konnte kein signifikanter Vorteil dieser Empfehlung gezeigt werden. (7) Ist eine Ernährung mit Muttermilch nicht möglich, so gibt es eine hydrolysierte Anfangsnahrung. Säuglingen mit bereits bestehender Kuhmilchunverträglichkeit oder einem erhöhten Allergierisiko wird zur Ernährung mit dieser geraten. Teilweise hydrolysierte Säuglingsnahrung auf Weizenbasis kann das Risiko eine AD zu entwickeln erheblich reduzieren. (28)

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der AD und der Adipositas konnte in Populationen in Asien und Nordamerika, jedoch nicht in Europa gezeigt werden. (29) Bei der Adipositas kommt es neben erhöhten CRP-Werten unter anderem auch zu einer Erhöhung der Serumlevel von TNF- α sowie IL-6. Diese Veränderungen bedingen einen proinflammatorischen Zustand, welcher eine mögliche Erklärung für die nachfolgende Entwicklung einer inflammatorischen Erkrankung darstellt. (30) Besonders bei der schweren Erkrankungsform der AD besteht ein deutlicher Zusammenhang mit der Adipositas. (31)

Es gibt vor allem bei Adoleszenten einen deutlichen Zusammenhang zwischen der AD und passivem sowie aktivem Rauchen. Zigarettenrauch kann die Immunantwort beeinflussen, indem anti-inflammatorische Zytokine reduziert und pro-inflammatorische Zytokine aktiviert werden. Diese Veränderungen führen zu

vermehrter Hautreizung, erhöhtem oxidativen Stress sowie einer geschädigten Hautbarriere. (7)

Bei verschiedenen Hauterkrankungen, wie Kontaktdermatitis, Urticaria oder AD, kann es zur Verschlechterung des Hautbildes kommen, wenn erhöhte Ozonwerte vorliegen. Während Ozon in niedrigen Dosen nicht toxisch ist, entfaltet es in höheren Dosen eine proinflammatorische Wirkung. (7)

Neben den Umwelteinflüssen und der mikrobiellen Exposition spielt die Hautbarriere eine wesentliche Rolle bei der AD. (7) Bei Individuen mit intakter Hautbarriere, wird ein minimaler TEWL bei bestehender Integrität der Haut sowie ein adäquater Schutz vor Umweltallergenen und Mikroorganismen angenommen. Aufgrund einer genetischen Mutation, zum Beispiel im FLG Gen, kann es jedoch unter anderem zu einem erhöhten TEWL kommen, wodurch die Barrierefunktion der Haut geschädigt wird. Diese genetischen Veränderungen führen in Kombination mit Umwelteinflüssen neben der geschädigten Hautbarriere zu einer veränderten Immunantwort. Bestimmte Umweltallergene können über die APC in Kontakt mit dem Immunsystem treten und zu einer Sensibilisierung führen. Dieser Vorgang der Allergensensibilisierung führt zu einer Verschlechterung der AD und kann weitere allergische Reaktionen auf respiratorische Allergene sowie Nahrungsmittelallergene begünstigen. (32)

Wie in Tabelle 5 dargestellt, kann die Entstehung der AD neben den Umwelteinflüssen auch durch mikrobielle Expositionen beeinflusst werden. Laut der Hygiene-Hypothese kommt es bei gesteigerter Hygiene und dadurch verminderter mikrobieller Exposition zu einem erhöhten Erkrankungsrisiko. Ein prä- sowie postnataler Kontakt mit landwirtschaftlichen Tieren wirkt sich protektiv auf die Entwicklung der AD aus. Interessanterweise ist es eine präventive Maßnahme, wenn besonders in den ersten zwei Lebensjahren nicht pasteurisierte Milch konsumiert wird. Neben den Bauernhoftieren zeigt vor allem der Kontakt mit Hunden in den ersten Lebensjahren eine protektive Wirkung. (7)

Nicht nur die Genmutationen alleine, sondern eine komplexe Interaktion von Umwelteinflüssen, mikrobielle Expositionen und genetischen Veränderungen sind dafür zuständig, dass die Prävalenz der AD weltweit steigt. (7)

3.4 Diagnostik

Aufgrund von derzeit fehlenden spezifischen Laborparametern, wird die Diagnose einer AD primär klinisch gestellt. (12) Zusätzlich zur allgemeinen Anamnese und zum körperlichen Status werden noch die atopische Eigen- sowie Familienanamnese erhoben. (33) In der klinischen Diagnostik werden die Lokalisation, Verteilung sowie die Morphologie der Hautveränderungen ermittelt. Hanifin und Rajka haben bereits 1980 eine Zusammenfassung an Diagnosekriterien erstellt, die bis heute zu den bekanntesten und ältesten Zusammenfassungen von Diagnosekriterien zählen. Diese diagnostischen Kriterien bestehen aus vier Hauptkriterien und dreiundzwanzig Nebenkriterien. Die Hanifin und Rajka Diagnosekriterien wurden in etlichen Studien verwendet. Aufgrund der zahlreichen Nebenkriterien, die oft zu unspezifisch oder schwer zu definieren sind, sind sie im klinischen Arbeitsalltag jedoch schwierig anzuwenden. Eine vereinfachte Version der Hanifin und Rajka Kriterien, bei der ein Hauptkriterium und fünf Nebenkriterien aufgelistet sind, wurde von der United Kingdom Working Party konzipiert. (20)

Major criteria

Patient must have

- An itchy skin condition (or parental/caregiver report of scratching or rubbing in a child)
-

Minor criteria

Plus three or more of the following minor criteria

Older children/adults

- History of itchiness in skin creases (e.g., folds of elbows, behind the knees, front of ankles, around the neck)
- Personal history of asthma or allergic rhinitis
- Personal history of general dry skin in the last year
- Visible flexural dermatitis (i.e., in the bends or folds of the skin at the elbow, knees, wrists, etc.)
- Onset under age 2 years

Children < 4 years^a

- History of itching of the cheeks
 - History of atopic disease in a first-degree relative
 - Eczema of cheeks, forehead and outer limbs
-

^a Early onset not always diagnostic in children under 4 years of age

Tabelle 6: Diagnosekriterien der UK-Working Party (8)

Pruritus der Haut muss als Hauptkriterium vorhanden sein. Wie in Tabelle 6 ersichtlich, müssen neben dem Hauptkriterium noch mindestens drei von fünf Nebenkriterien, abhängig vom Alter der PatientInnen, für die Diagnose einer AD zutreffen. (8) Die UK Working Party Diagnosekriterien sowie die diagnostischen Kriterien nach Hanifin und Rajka stellen neben anderen lediglich zwei Möglichkeiten zur Diagnosestellung dar. (8, 20)

3.4.1 SCORAD

Ein wichtiges diagnostisches Kriterium zur Beurteilung des Schweregrades der AD ist der SCORAD-Index (Scoring System for Atopic Dermatitis). Beim SCORAD werden sowohl die subjektiven Beschwerden, anhand von Juckreiz sowie damit

einhergehendem Schlafmangel und die objektiven Befunde, als auch Intensität und Ausdehnung der entzündlichen Hautveränderungen bewertet. (34)

SCORAD Europäische Experten-Gruppe für atopische Dermatitis

Patient: Name/Vorname Geburtsdatum Besuchsdatum

eingesetztes topisches Steroid Menge/Monat (g) Anzahl der Erytheme/Monat

Wirkstoff (-Handelsname, Konzentration)

28 cm in Klammern für Kinder unter 2 Jahren

A: Ausmaß
Bitte geben Sie die Summe der betroffenen Hautareale an

B: Intensität
Bemessungswerte
Angaben zur Intensität (üblicherweise typische Stellen) 0 = keine 1 = leicht 2 = mäßig 3 = stark

Kriterien	Intensität	Kriterien	Intensität
Erythem		Exkoration	
Ödem/Papelbildung		Lichenifikation	
Nässen/Krustenbildung		Trockenheit Die Hauttrockenheit wird an nicht betroffenen Stellen bewertet	

C: subjektive Symptome
Pruritus und Schlaflosigkeit **SCORAD A/5 + 7B/2 + C**

Visuelle Analog-Skala (Durchschnitt für die letzten drei Tage oder Nächte)

Pruritus (0-10) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Schlaflosigkeit (0-10) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Behandlung Anmerkungen

Abbildung 6: SCORAD (34)

Anhand einer Visual-Analog-Skala (VAS) können die PatientInnen beziehungsweise deren Eltern die subjektiven Beschwerden angeben. Wie in Abbildung 6 zu sehen ist, wird die Ausdehnung der entzündlichen Ekzeme prozentual zur gesamten Körperoberfläche ermittelt. Zusätzlich wird die Intensität verschiedener Hautveränderungen, wie Hauttrockenheit, Lichenifikation, Exkoration, Nässen/Krustenbildung, Ödem/Papelbildung und Erythem beurteilt. Der klinische Verlauf sowie der Schweregrad der AD kann mithilfe des SCORAD-Index über eine größere Zeitspanne verfolgt werden. Ein weiterer Vorteil des SCORAD besteht darin, dass auch einzelne Parameter unabhängig vom

gesamten Ergebnis analysiert werden können. Insgesamt können beim SCORAD 103 Punkte erreicht werden. (34) Unter 25 Punkten im SCORAD handelt es sich um die milde Erkrankungsform der AD. Die moderate Form der AD zeigt SCORAD Werte von 25 bis 50 Punkten. Einen SCORAD von 50 Punkten oder mehr weist die schwere Form der AD auf. (35)

Der PO-SCORAD stellt neben dem SCORAD ein PatientInnen orientiertes Werkzeug zur Erfassung des Schweregrades der AD dar. (36)

3.4.2 Biomarker

Bei der AD handelt es sich um eine heterogene Erkrankung, mit vielen möglichen Phänotypen. Mithilfe spezifischer Biomarker wäre es denkbar, Endophänotypen, die dieselbe Pathophysiologie der Erkrankung aufweisen, zu definieren. Damit wäre ein Screening mit adäquater Prävention bei Individuen mit erhöhtem Risiko schon vor Ausbruch der Erkrankung möglich. Eine vereinfachte Diagnosestellung sowie gezielte Therapieansätze, wären weitere potentielle Vorteile von Biomarkern. (37) Die genaue Definition von Endophänotypen sowie die Entdeckung spezifischer Biomarker stehen erst am Beginn der Forschung und erfordern weiterer wissenschaftlicher Arbeiten. In Tabelle 7 sind mögliche Biomarker, von denen jedoch noch keiner validiert ist, aufgelistet. (38)

Biomarker	Screening	Diagnostic	Severity	Sensitization	Predictive therapeutic response	Prognostic fate of AD/comorbidities
Total/specific IgE				+++	Potential for prevention	?
TARC/CCL17	+		+++			
MDC/CCL22			+			
CTACK/CCL27			+			
FLG1/2	++				Potential for prevention	?
SPINK5/LEKTI	+					?
TSLP	+			?		Risk for viral complication
IL-31			+			
IL-33			+			Risk for viral complication
IL-22			+			
FcεRI/FcγRII		+				
IDO						Risk for EH
LL-37			+			
IL-18			+			
IL-16			+			
Soluble IL-2 receptor			+			
PARC/CCL18			+			
TEWL	++			?	Potential for prevention	?
Periostin			+			
BDNF			+			
IgE against <i>Malassezia</i> species			+			+

BDNF, Brain-derived neurotrophic factor; *CTACK*, cutaneous T-cell-attracting chemokine; *EH*, eczema herpeticum; *FLG*, filaggrin; *IDO*, indolamine-2,3-dioxygenase; *MDC*, macrophage-derived chemokine; *PARC*, pulmonary and activation-regulated chemokine; *SPINK5/LEKTI*, serine protease inhibitor Kazal-type 5/lympho-epithelial Kazal-type-related inhibitor; *TARC*, thymus and activation-regulated chemokine; *TEWL*, transepidermal water loss; *TSLP*, Thymic stromal lymphopoietin.

Tabelle 7: mögliche Biomarker (38)

Ausgewählte Biomarker aus der Tabelle 7 werden anschließend genauer beschrieben.

3.4.2.1 Immunglobulin E

Die Unterteilung der AD aufgrund der Bestimmung des Gesamt-IgE-Levels und des spezifischen IgE-Levels, in eine extrinsische und in eine intrinsische Form der Erkrankung ist umstritten, da diese Differenzierung nur auf den gemessenen IgE-Werten beruht. Wahrscheinlicher ist die Annahme, dass die extrinsische und die intrinsische Form nicht zwei verschiedene Phänotypen darstellen, sondern wechselseitig in einem Phänotyp vorkommen. Häufige Allergene, wie Nahrungsmittelallergene, Hausstaubmilben oder Pollen können bei manchen PatientInnen zu erhöhten spezifischen IgE-Levels führen, obwohl das Gesamt-IgE unauffällig ist. Objektiver als der Gesamt-IgE-Wert wäre daher zum Beispiel die Messung des spezifischen IgE-Wertes im Vergleich zum Gesamt-IgE-Wert, als möglicher Biomarker für die Sensibilisierung. (38)

Des Weiteren wird über eine mögliche Sensibilisierung gegen Autoallergene diskutiert. Spezifische Immunglobuline gegen körpereigene Proteine könnten diese autoimmune Form der AD auslösen. Klassische exogene Antigene zu vermeiden wäre bei dieser Form ohne Nutzen. Weitere Forschungen einer möglichen autoimmunen Komponente beziehungsweise eines spezifischen Immunglobulins gegen körpereigene Proteine bei der AD sind von großem Interesse.(38)

3.4.2.2 FLG 1 und 2, TSLP, SPINK5/LEKTI

Um Populationen mit einem erhöhtem Risiko für die AD festzustellen, wäre ein Screening von Genvarianten sowie Mutationen, die epidermale Strukturproteine codieren, möglich. Beispiele dafür sind FLG 1 und 2, TSLP oder SPINK5/LEKTI. (38)

3.4.2.3 TEWL

Frühe Interventionen bei Neugeborenen mit erhöhtem Risiko der Entwicklung einer AD verzögern nachweislich den Erkrankungsbeginn. Daher ist ein Biomarker zum Screening von Neugeborenen mit familiärer Hochrisikoanamnese von entscheidender Bedeutung. Eine nicht-invasive und simple Methode zur Prävention könnte die Messung des TEWL darstellen.(38)

3.5 Klinische Symptomatik

Die klinischen Symptome, die bei der Erkrankung der AD auftreten, sind unter anderem abhängig vom Stadium der Erkrankung (akut vs. chronisch) und vom Alter der PatientInnen. Wie Tabelle 8 zeigt, unterscheidet man bei der Symptomatik der AD zwischen Säuglingen und Kindern unter zwei Jahren, Kindern über zwei Lebensjahren, Jugendlichen sowie Erwachsenen. Charakteristisch bei Säuglingen, die ein generalisiertes atopisches Ekzem aufweisen, sind die Aussparung der Windelregion sowie ein Milchschorf. Die typischen Lokalisationen der Ekzeme sind bei Säuglingen wie auch bei Kleinkindern an den Streckseiten der Extremitäten sowie im Bereich der Wangen. Im Vergleich dazu befinden sich die Ekzeme bei Kindern über zwei Jahren, Adoleszenten und Erwachsenen vorwiegend beugeseitig. Neben den Hauptlokalisationen der Beugeekzeme (Ellenbeugen, Kniekehlen) können bei hautbelastenden Tätigkeiten auch Handekzeme auftreten. Erwachsenen sind von einer prurigoformen Ausprägung der AD betroffen, die vor allem an den oberen Extremitäten und dem Schultergürtel auftritt. Diese Form der Erkrankung geht mit stark juckenden Knötchen einher. (33)

Neben den klinischen Symptomen der AD mit altersabhängig charakteristischer Lokalisation, kann es unabhängig vom Alter auch zu sogenannten Minimalvarianten kommen. Zu diesen Minimalvarianten gehören Ohrläppchenrhagaden, Perleché und Cheilitis. (33)

TABELLE 1	
Charakteristische altersabhängige klinische Merkmale der Neurodermitis	
< 2 Jahre	> 2 Jahre
Säuglinge: Bei generalisiertem Befall meist Aussparung der Windelregion	Kinder, Jugendliche und Erwachsene: Beugeneckzeme (Ellenbeugen, Kniekehlen)
Säuglinge: Nässendes Kopfhaut ekzem (mit weißlich-gräulicher Krustenbildung = „Milchschorf“)	Jugendliche und Erwachsene: Handekzeme in Abhängigkeit von hautbelastenden Tätigkeiten
Säuglinge und Kleinkinder: Bei umschriebenem Befall häufig Ekzeme im Bereich der Wangen sowie streckseitig an den Extremitäten	Erwachsene: Prurigoform mit stark juckenden Knötchen und Knoten vor allem an Schultergürtel und oberen Extremitäten
Minimalvarianten der Neurodermitis (alle Altersgruppen): Cheilitis, Perlèche, Ohr läppchenrhagaden	

Tabelle 8: Klinische Symptomatik der AD (33)

Das Ekzem der Säuglings- und frühen Kindheitsphase besteht vorwiegend aus roten Plaques und Pusteln. Diese Hautveränderungen sind mit einem intensiven Juckreiz, dem Leitsymptom der AD, verbunden und können verkrusten oder nässen. Es handelt sich um ein generalisiertes Ekzem, das mit Ausnahme der Windelregion über den ganzen Körper verteilt ist. Symmetrisch deutlich abgegrenzte lichenifizierte Plaques, die mit einer Schuppung und Hautrötung einhergehen, sind charakteristisch für die Beugeekzeme im Kindesalter. Der Nacken sowie die Ohrfalten können bei Kindern zusätzlich involviert sein. Sekundäre Infektionen, als häufige Komplikation der AD, treten bevorzugt in den ekzematösen Läsionen auf. Vermutlich können Keime durch vermehrtes Kratzen aufgrund von extremen Pruritus in den Organismus eingebracht werden. Exazerbationen treten bei Kindern gehäuft in den kälteren Monaten (Herbst, Winter) auf, wohingegen die feuchtwarmen Temperaturen im Sommer oft mit einer Besserung der Symptome einhergehen. Die an AD erkrankten Kinder weisen eine hohe Remissionsrate von bis zu 75% bis zum vierzehnten Lebensjahr auf. Die entzündlichen Hautveränderungen können jedoch auch persistieren und chronifizieren. Die Hautveränderungen sind beim chronischen Ekzem eines Erwachsenen oft auf Hände (besonders Handinnenflächen) und Füße (vorwiegend

Fußsohlen) begrenzt. Neben den Beugeekzemen sind jedoch auch rezidivierende generalisierte entzündliche Hautveränderungen möglich. (39)

3.5.1 Pruritus

Bei der AD handelt es sich um die pruritozeptive beziehungsweise kutane Form des Juckreizes. Diese Form des Pruritus tritt sehr häufig auf und ist mit einer entzündlichen Hautveränderung assoziiert. Exogene Allergene, wie auch endogene Mediatoren können diesen Juckreiz hervorrufen. Die Entstehung des Pruritus ist sehr komplex und daher nicht zur Gänze erklärbar. Pruritogene Substanzen, die einen Juckreiz verursachen, können aufgrund der Hautbarrierestörung in das SC eindringen. Diese pruritogenen Substanzen durchwandern die Hautschichten bis zu den C-Fasern (sensorische afferente Fasern), an die sie sich mithilfe von Rezeptoren binden. Das daraus resultierende Signal wird in das zentrale Nervensystem gesendet und dort als Juckreiz erkannt. (40)

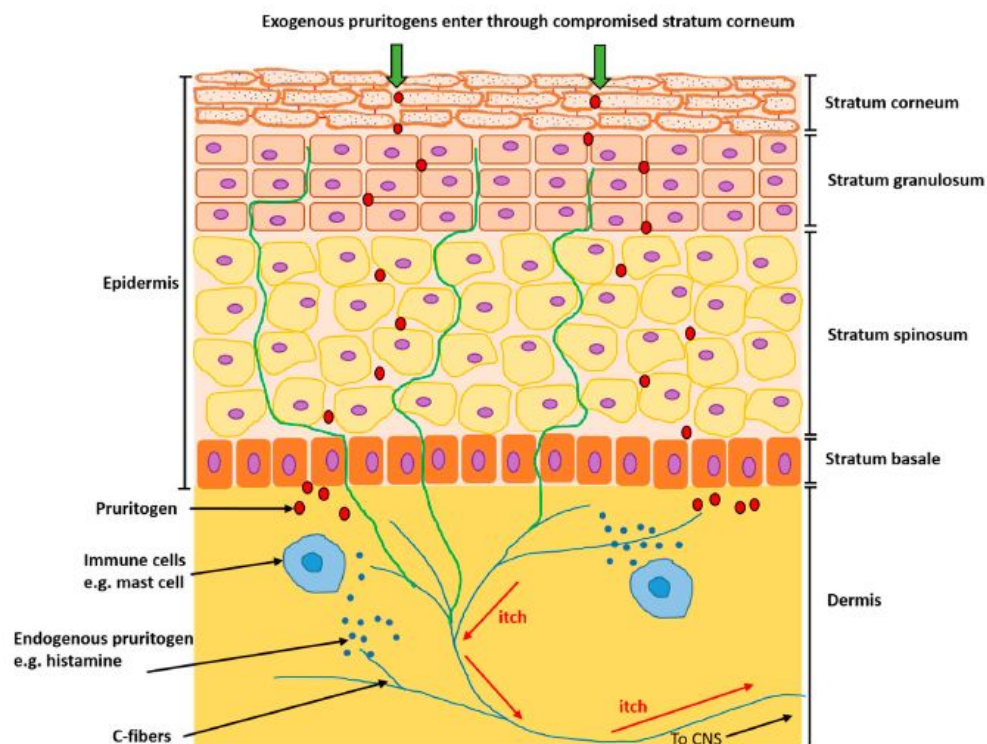


Abbildung 7: Juckreiz in der AD (40)

Wie in Abbildung 7 ersichtlich, gibt es neben den exogenen Substanzen auch endogene Mediatoren, die zum Pruritus führen. Der bekannteste endogene Mediator mit einer stark juckenden Wirkung ist das Histamin, welches unter anderem von den Mastzellen gebildet wird. Bei der AD ist der Mechanismus, der zum Juckreiz führt jedoch größtenteils Histamin-unabhängig. Aus diesem Grund zeigen die Antihistaminika beim kutanen Juckreiz nur geringen bis keinen therapeutischen Effekt. Weitere Faktoren, die für den Pruritus bei der AD verantwortlich sind, sind unter anderem der Vasodilatator Bradykinin sowie der Neurotransmitter Serotonin, endogene Serinproteasen (Trypsin) und Interleukin-31 (IL-31). Die schwere Verlaufsform der AD geht mit dem höchsten Serumlevel von IL-31 einher. (40)

Durch das Kratzen der juckenden Hautveränderungen kommt es nachfolgend zu weiteren Schäden der Hautbarriere, wodurch wiederum eine vermehrte Exposition von exogenen Substanzen möglich wird (Itch-Scratch Cycle). (40)

3.5.1.1 aggravierende Faktoren

PatientInnen mit AD sollten Temperaturschwankungen meiden, da diese den Juckreiz verschlimmern können. Sowohl schnelle Temperaturschwankungen (zum Beispiel beim Ausziehen vom Gewand) sowie vor allem warme Temperaturen führen zu einem vermehrten Pruritus. (41)

In der Nacht kommt es unter anderem aufgrund von einer erniedrigten Körpertemperatur, einem erhöhtem TEWL, einer gesteigerten Produktion von Interleukin-2 (IL-2) sowie einer verminderten Kortisol Produktion zu einer Zunahme des Juckreizes. (41)

3.5.1.2 Therapie des Pruritus

Die Antihistaminika stellen eine Therapieoption des Pruritus bei der AD dar. Diese Medikamente sind je nach Zielrezeptor in vier Untergruppen unterteilt. Die H1-Antihistaminika der ersten Generation können die Blut-Hirn-Schranke aufgrund ihrer lipophilen Eigenschaften überwinden und haben somit zusätzlich zur Juckreiz stillenden Funktion auch einen sedativen Effekt. Ein kurzzeitiger Einsatz dieser

sedierenden H1-Antihistaminika der ersten Generation kann bei Kindern erfolgen, die aufgrund des massiven Pruritus unter Schlafstörungen leiden. (42)

Wie im Unterkapitel 3.5.1 „Pruritus“ erwähnt, zeigen die Antihistaminika nur geringen bis keinen therapeutischen Effekt, da der Mechanismus, der zum Juckreiz führt, vorwiegend Histamin-unabhängig ist. (40)

Es wird zudem nicht empfohlen, Antihistaminika topisch anzuwenden, da das Risiko der Entwicklung einer Kontaktallergie besteht. (42)

Eine japanische Studie zu einem H4-Antihistaminikum, welches anti-inflammatorische sowie signifikant juckreizstillende Wirkungen zeigte, musste aufgrund der schweren Nebenwirkungen beendet werden. Weitere Forschungen zu diesem Thema sind von großer Bedeutung. (43)

Bei der Therapie der AD stellen topische Corticosteroide (TCS) das Mittel der ersten Wahl dar. Neben der Verbesserung der ekzematösen Läsionen kommt es während der Behandlung mit TCS auch zu einer signifikanten Reduktion des Pruritus. Topische Produkte, die Ceramide beinhalten, sowie Präparate mit Kiefernholzteer stellen weitere sichere und effektive Therapiemöglichkeiten des Juckreizes bei der AD dar. (40)

3.5.2 Infektionen

PatientInnen mit AD sind zur Entwicklung von sekundären Infektionen prädisponiert. Die Immundysregulation sowie eine gestörte Hautbarriere sind unter anderem verantwortlich für den vermehrten Eintritt von mikrobiellen Erregern. (44)

In den nächsten Unterkapiteln werden die bakteriellen-, viralen- und Pilzinfektionen genauer beschrieben.

3.5.2.1 bakterielle Infektionen

Eine Kolonisation mit dem Bakterienstamm *S. aureus* findet man in 5-30% von gesunden Individuen. Im Vergleich dazu weisen PatientInnen mit AD eine erhöhte Hautbesiedelung mit *S. aureus* von 60-100% auf. Bei den Betroffenen der AD mit *S. aureus* Kolonisation handelt es sich in 10-30% der Fälle um die Methicillin resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) Form. (45)

Staphylococcus hominis und *Staphylococcus epidermidis* sind kommensale Bakterien der Haut. Sie können die Entzündung der Haut hemmen und Hautinfektionen verhindern, indem sie sogenannte antimikrobielle Peptide (AMP) produzieren. Aufgrund der reduzierten Anzahl der Kommensalen bei PatientInnen mit AD, kommt es zu einer erhöhten *S. aureus* Kolonisation. Vor allem bei der schweren Form der AD ist die Anzahl der *S. aureus* Bakterien in der Haut signifikant erhöht. Rezidivierende Hautinfektionen sind neben der chronischen Entzündung charakteristisch für die AD. Faktoren, die die Kolonisation von *S. aureus* beeinflussen, sind in Abbildung 8 dargestellt. (45)

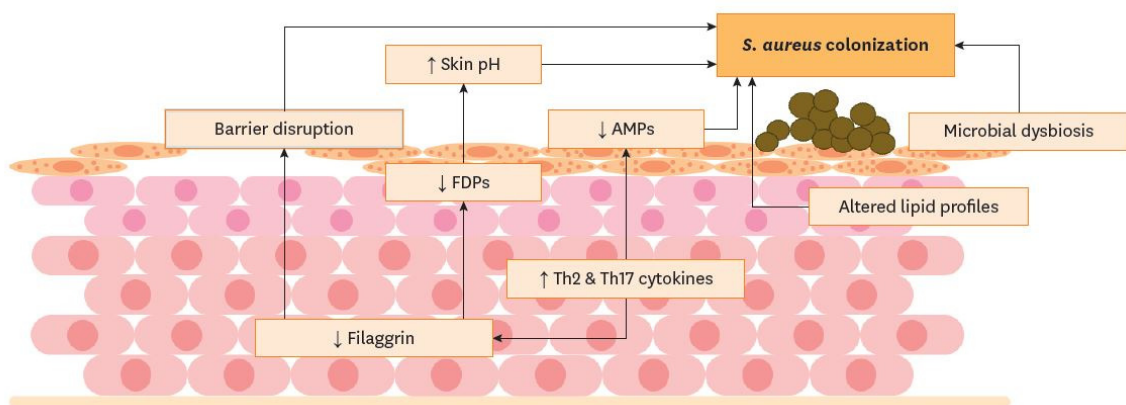


Abbildung 8: *S.aureus* in der Haut von PatientInnen mit AD (45)

Aufgrund einer genetischen Veränderung im Filaggrin Gen kommt es zur Reduktion des Proteins Filaggrin sowie dessen Abbauprodukte (FDP). Neben einer Erhöhung des pH-Wertes der Haut führt die Reduktion der FDP überdies zur Bildung von deformierten Korneozyten. *S. aureus* Bakterien können sich an diese deformierten Korneozyten mit erhöhter Affinität binden. (45) Während ein saures Hautmilieu hemmende Wirkung besitzt, führt der erhöhte pH-Wert der Haut zusätzlich zu einem vermehrten Wachstum von *S. aureus* Bakterien. (24) Des Weiteren kommt es zu einem gestörten Gleichgewicht der Bakterien. Kommensalen, wie *S. hominis* und *S. epidermidis*, die für die Produktion der AMP verantwortlich sind und dadurch eine protektive Funktion ausüben, sind zugunsten von *S. aureus* Bakterien reduziert. Daraus resultiert eine verringerte Anzahl an AMP, wie human-beta defensin-3 (HBD-3) und Cathelicidin (LL-37), die antimikrobiell wirken. Wie in Abbildung 8 dargestellt, ist auch ein verändertes Lipidprofil ein Risikofaktor für bakterielle Hautinfektionen. Die Lipide des SC sind vorwiegend dafür zuständig die Hautbarriere aufrecht zu erhalten. Aufgrund einer

Th2 Überexpression kommt es bei der AD zu veränderten Lipidprofilen, was wiederum zum erhöhten Infektionsrisiko führt. Sekundär bakterielle Infektionen mit *S. aureus* sind häufig für Exazerbationen verantwortlich und somit mit einem schweren Krankheitsverlauf der AD vergesellschaftet. Neben Proteasen und proinflammatorischen Zytokinen produziert *S. aureus* unter anderem auch Toxine, die verschiedene Immunzellen und Keratinozyten beeinflussen können und somit die Homöostase der Haut verändern. Während akuter Krankheitsschübe zeigt die Haut bei PatientInnen der AD zudem eine reduzierte mikrobielle Diversität. *S. aureus* ist außerdem assoziiert mit einem erhöhtem TEWL, einer gesteigerten Allergensensibilisierung, Gewebeschäden und einer Th2 Polarisation. (45)

Klinisch präsentiert sich die bakterielle Infektion mit *S. aureus* mit Pusteln, honigfarbenen Krusten sowie nässenden Hautveränderungen, selten kann es auch zu Fieber kommen. (46)

Neben dem *S. aureus* Bakterienstamm können auch Streptokokken eine sekundär bakterielle Infektion bei der AD auslösen. Schmerzvolle Erosionen, Pusteln und Fieber deuten klinisch auf eine Infektion mit Streptokokken hin. Die periorbitalen Bereiche und das Gesichtes können zusätzlich betroffen sein. (46)

3.5.2.2 virale Infektionen

Zu den häufigsten Erregern, die bei der AD zu einer sekundären viralen Infektion führen, zählen das Molluscum-Virus, die humanen Papillomaviren (HPV) und die *Herpes simplex* Viren (HSV). (44)

Das Eczema Herpeticum (EH) stellt eine schwerwiegende Komplikation einer sekundären viralen Infektion bei Betroffenen mit AD dar. Dieses potentiell lebensbedrohliche Krankheitsbild, welches in 10-20% der viralen Infektionen vorkommt, wird vorwiegend von HSV-1 ausgelöst. Zahlreiche Risikofaktoren, die die Entwicklung eines EH fördern sind bekannt. Dazu zählen erhöhte spezifische sowie Gesamt IgE Level, eine therapieresistente schwere Erkrankungsform der AD, die sogenannte „head and neck-Variante“ der AD, bei der sich die Hautveränderungen hauptsächlich auf den Kopf- und Halsbereich konzentrieren und ein frühes Erkrankungsalter. Diese Th2-polarisierte schwere Form der Erkrankung zeigt außerdem ein erhöhtes Risiko einer nachfolgenden bakteriellen

Infektion mit *S.aureus*. Des Weiteren besteht bei PatientInnen mit AD ein erhöhtes Risiko an einem EH zu erkranken, wenn eine R501X Mutation im Filaggrin Gen vorliegt. (44)

3.5.2.3 mykotische Infektionen

PatientInnen mit AD neigen zur vermehrten Anfälligkeit für Pilzinfektionen. Neben mykotischen Infektionen mit Dermatophyten, kommt es vor allem bei der Head-Neck-Shoulder-Variante der AD häufig zu sekundären Infektionen mit *Malassezia species* aus der Gruppe der Saprophyten. (33)

In der Tabelle 9 werden die Therapieoptionen bei bakteriellen, viralen und mykotischen Hautinfektionen dargestellt.

KASTEN 1

Therapieoptionen bei Hautinfektionen

- **Infektionen mit Bakterien (zumeist Staphylokokken)**
 - topische Antiseptika in Externa, Badelösungen und Textilien (z. B. Octinidin, Triclosan, Chlorhexidin in Externa; Silber in Externa oder Textilien, verdünntes Kaliumpermanganat oder Natriumhypochlorid in Badelösungen); bei ausgedehntem klinischen Befall systemische Antibiotika
- **Virale Infektionen: Dellwarzen (*Molluscum contagiosum*) sowie ausgeprägte *Verrucae vulgares*, *Eczema herpeticum***
 - mechanische (Curretage) oder chemische Abtragung (Dellwarzen, *Verrucae vulgares*); systemisch Aciclovir, Valaciclovir (*Eczema herpeticum*)
- **Mykotische Infektionen: Dermatophyten (*Tinea*), *Malassezia species* (wahrscheinlich für die Head-Neck-Shoulder-Variante der Neurodermitis von Bedeutung)**
 - Antimykotika (z. B. Ciclopirox, Azol-Antimykotika, in der Regel topisch)

Tabelle 9: Therapie von bakteriellen, viralen sowie mykotischen Hautinfektionen (33)

Bei der gemäßigten bis moderaten Form der AD, die gut auf eine antiinflammatorische Therapie mit TCI oder TCS anspricht, ist keine zusätzliche antimikrobielle Therapie notwendig. Mit zunehmender Verbesserung der ekzemartigen Veränderung, kommt es auch zu einer Reduktion der Dichte von *S. aureus* Bakterien. Besteht das klinische Bild einer bakteriellen Superinfektion, wird eine zusätzliche Therapie mit topischen Antiseptika in Textilien, Badelösungen oder Externa empfohlen. Die Anwendung topischer Antibiotika sollte aufgrund von einer erhöhten Gefahr der Sensibilisierung und dem gesteigerten Risiko der Resistenzentwicklung vermieden werden. Systemische Antibiotika sind das Mittel der Wahl bei ausgedehntem klinischem Befall von bakteriellen Erregern. (33)

Bei der unbehandelten AD besteht ein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Erkrankung sowie der reduzierten mikrobiellen Diversität. Vor allem die Hautregionen, die von den ekzematösen Veränderungen betroffen sind, zeigen eine Verschiebung des Mikrobioms. Während der Behandlung der Hautveränderungen wird ein Anstieg der bakteriellen Diversität beobachtet. (47) Mit der topischen Anwendung von koagulase negativen Staphylokokkenstämmen (CoNS) mit antimikrobieller Aktivität kann das Mikrobiom der Haut verändert und die Kolonisation von *S. aureus* Bakterien reduziert werden. Weitere Forschungen beschäftigen sich mit monoklonalen Antikörpern, die gegen das virulente Toxin von *S. aureus* gerichtet sind. (45)

Dellwarzen, durch das Virus *Molluscum contagiosum* hervorgerufen und *Verrucae vulgares*, durch HPV bedingt, können sowohl chemisch, als auch mechanisch abgetragen werden. Beim EH, einem potentiell lebensbedrohlichem Krankheitsbild, ist eine rasche systemische Therapie mit Aciclovir oder Valaciclovir Mittel der Wahl. (33)

Der Hautpilz *Malassezia species* ist mit der Head-Neck-Shoulder Dermatitis der AD assoziiert und führt häufig zur Superinfektion. Topische Therapien mit Ciclopirox oder Ciclopiroxolamin, sowie systemische Therapien mit Ketoconazolen zeigen eine signifikante Verbesserung des Hautbildes bei Betroffenen der AD mit der Head-Neck-Shoulder Variante. Weitere Therapiemöglichkeiten stellen die Imidazol Derivate Itraconazol und Fluconazol dar. (48)

3.5.3 Differentialdiagnosen

Aufgrund der Tatsache, dass es derzeit keine spezifischen Biomarker gibt (siehe Kapitel 3.4.2 „Biomarker“) und die Diagnose der AD primär klinisch gestellt wird (siehe Kapitel 3.4 „Diagnostik“), ist die Diagnosestellung und Abgrenzung von möglichen Differentialdiagnosen oft schwierig.

Wie in Tabelle 10 zu sehen ist, gibt es eine Reihe von potentiellen Differentialdiagnosen, die nachfolgend genauer beschrieben werden. (8)

Table 3 Common differential diagnosis of AD [9]

	Main age group affected	Frequency ^a	Characteristics and clinical features
Other types of dermatitis			
Seborrheic dermatitis	Infants	Common	Salmon-red greasy scaly lesions, often on the scalp (cradle cap) and napkin area; generally presents in the first 6 weeks of life; typically clears within weeks
	Adults	Common	Erythematous patches with yellow, white, or grayish scales in seborrheic areas, particularly the scalp, central face, and anterior chest
Nummular dermatitis	Children and adults	Common	Coin-shaped scaly patches, mostly on legs and buttocks; usually no itch
Irritant contact dermatitis	Children and adults	Common	Acute to chronic eczematous lesions, mostly confined to the site of exposure; history of locally applied irritants is a risk factor; might coexist with AD
Allergic contact dermatitis	Children and adults	Common	Ecematous rash with maximum expression at sites of direct exposure but might spread; history of locally applied irritants is a risk factor; might coexist with AD
Lichen simplex chronicus	Adults	Uncommon	One or more localised circumscribed lichenified plaques that result from repetitive scratching or rubbing because of intense itch
Asteatotic eczema	Adults	Common	Scaly, fissured patches of dermatitis overlying dry skin, most often on lower legs
Infectious skin diseases			
Dermatophyte infection	Children and adults	Common	One or more demarcated scaly plaques with central clearing and slightly raised reddened edge; variable itch
Impetigo	Children	Common	Demarcated erythematous patches with blisters or honey-yellow crusting
Scabies	Children	Common ^b	Itchy superficial burrows and pustules on palms and soles, between fingers, and on genitalia; might produce secondary eczematous changes
Congenital immunodeficiencies			
Hyper-IgE syndrome	Infants	Rare	Pustular and eczematous rashes within first weeks of life; staphylococcal infections of the skin, sinuses, and lungs; high serum IgE; eosinophilia
Wiskott-Aldrich syndrome	Infants	Very rare	Rash identical to that of AD, usually in first weeks of life in boys; microthrombocytopenia
Omenn syndrome	Infants	Very rare	Early-onset erythroderma, diffuse scaly rash, and chronic diarrhea
Keratinization disorders			
Ichthyosis vulgaris	Infants and adults	Uncommon	Dry skin with fine scaling, particularly on the lower abdomen and extensor areas; perifollicular skin roughening; palmar hyperlinearity; full form (i.e., 2 FLG mutations) is uncommon; often coexists with AD
Netherton syndrome	Infants and adults	Very rare	Ecematous lesions spread over the skin in a serpiginous linear pattern with double-edged scales; hair shaft anomalies (bamboo hair); increased IgE; eosinophilia
Nutritional deficiency			
Zinc deficiency	Children	Uncommon	Erythematous scaly patches and plaques most often around the mouth and anus; rare congenital form accompanied by diarrhea and alopecia
Neoplastic disease			
Cutaneous T-cell lymphoma	Adults	Uncommon	Erythematous pink-brown macules and plaques with a fine scale; poorly responsive to topical steroids; variable itch (in early stages)

Adapted from Weidinger and Novak [9]

FLG filaggrin, AD atopic dermatitis

^a Common = roughly 1 in 10 to 1 in 100; uncommon = roughly 1 in 100 to 1 in 1000; rare = roughly 1 in 1000 to 1 in 10,000; very rare = less than 1 in 10,000

^b Especially in developing countries

Tabelle 10:Differentialdiagnosen der AD (8)

Neben der AD gibt es noch andere Formen von Dermatitiden, von denen vor allem die seborrhoische Dermatitis in der frühen Kindheit eine häufige Differenzialdiagnose darstellt. Im Vergleich zur AD tritt die seborrhoische Dermatitis vorwiegend in den ersten Lebenswochen auf und betrifft charakteristischerweise die Kopfhaut und die Windelregion. Bei der seborrhoischen Dermatitis findet man außerdem selten eine atopische Familienanamnese. (8)

Das nummuläre Ekzem stellt im Kindesalter weniger eine Differentialdiagnose sondern größtenteils eine Sonderform der AD dar. Diese münzförmigen, scharf begrenzten, erythematösen Veränderungen der Haut treten besonders im Kindesalter auf und betreffen vorwiegend die unteren Extremitäten. (34)

Bei der irritativen sowie allergischen Kontaktdermatitis ist eine positive Familienanamnese von atopischen Erkrankungen selten. Die Unterscheidung zur AD gestaltet sich als schwierig, da die Kontaktdermatitiden häufig mit der AD koexistieren. Charakteristischerweise treten die ekzematösen Läsionen beim irritativen sowie allergischen Kontaktekzem vorwiegend an exponierten Hautstellen auf. (8)

Der Lichen simplex chronicus und das asteatotische Ekzem sind weitere differentialdiagnostische Erkrankungen der AD im Erwachsenenalter. (8)

Neben den Dermatitiden gehören auch infektiöse Hauterkrankungen, wie Infektionen mit Dermatophyten, Impetigo und Scabies zu den Differentialdiagnosen der AD. Bei den Infektionen mit Dermatophyten handelt es sich um Pilzinfektionen, die sich klinisch als schuppige, scharf begrenzte Plaques mit zentraler Lichtung und gerötetem, leicht erhabenem Rand präsentieren. Diese Plaques können einzeln oder vermehrt auftreten. Die Impetigo ist eine bakterielle Erkrankung, die in der Kindheit sehr häufig vorkommt und klinisch erythematöse begrenzte Flecken zeigt, die mit einer honiggelben Verkrustung sowie Blasenbildung einhergehen. (8)

Sarcoptes scabiei ist der Erreger der infektiösen Hauterkrankung Scabies. (49) Im Gegensatz zur AD zeigt Scabies Pusteln an Fußsohlen, Handflächen, zwischen den Fingern und im Genitalbereich, welche mit einem Juckreiz einhergehen. (8) Diagnostisch findet man bei Scabies in der lichtmikroskopischen Untersuchung von Hautproben Milben sowie Milbeneier. (49)

Wie in Tabelle 10 abgebildet, sind auch angeborene Immunschwächen wie das Hyper-IgE-Syndrom, das Wiskott-Aldrich Syndrom und das Omenn Syndrom differentialdiagnostisch relevant. Diese Erkrankungen, die selten bis sehr selten vorkommen, sollten bei der Diagnosestellung der AD bedacht werden. (8)

Zu den Erkrankungen, die zu einer Verhornungsstörung der Keratinozyten führen, zählen die Ichtyosis vulgaris und das Comèl-Netherton Syndrom. (8)

Bei der Ichtyosis vulgaris handelt es sich um eine autosomal dominante Erkrankung, die hauptsächlich den Rumpf und die Streckseiten der Extremitäten betrifft. Die Ichtyosis vulgaris tritt im Kindesalter auf und zeigt klinisch eine trockene Haut und eine Desquamation in Form von Fischschuppen. Die differentialdiagnostische Abgrenzung zur AD ist oft schwierig, da die beiden Erkrankungen häufig gemeinsam auftreten. (49) Es besteht eine Assoziation zwischen der Ichtyosis vulgaris und der Mutationen im FLG Gen. (8)

Das Comèl-Netherton Syndrom mit disseminierten ekzemartigen Veränderungen wird im Kapitel 3.3.2.2 „SPINK 5/LEKTI“ genauer beschrieben.

Eine weitere Differentialdiagnose, die mit einer Hautmanifestation einhergeht, ist der Zinkmangel bei Kindern. Dieser zeigt vor allem im Bereich des Mundes und des Anus schuppige Flecken auf gerötetem Untergrund sowie Plaques. Alopezie und Durchfall treten bei der kongenitalen Form des Zinkmangels auf, welche sehr selten vorkommt. (8)

Des Weiteren muss bei den entzündlichen Hautveränderungen im Erwachsenenalter an das kutane T-Zell Lymphom gedacht werden. (8)

3.6 Komorbiditäten

Bei den Komorbiditäten der AD kann man zwischen atopischen und nicht-atopischen Komorbiditäten unterscheiden. Allergische Rhinitis, Asthma sowie Nahrungsmittelallergien zählen zu den atopischen Komorbiditäten. (19) Die nicht-atopischen Komorbiditäten umfassen psychische Störungen, Schlafstörungen, ADHS, Anämie, Adipositas bis hin zu kardiovaskulären Erkrankungen. (31)

Ausgewählte Komorbiditäten werden nachfolgend genauer beschrieben.

3.6.1 Nahrungsmittelallergien

15-40% der Kinder mit AD entwickeln im Laufe ihres Lebens eine IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergie. (31) Nahrungsmittelallergene, die zu den Triggerfaktoren der AD gehören, sind unter anderem Eier, Milch und Milchprodukte, Schalentiere, Erdnüsse, Weizen, Meeresfrüchte oder Soja. Vor allem bei Erkrankten, die unter einer schweren Form der AD leiden, können Nahrungsmittelallergien eine Exazerbation der Erkrankung induzieren. In diesen speziellen Fällen wird eine Vermeidung der auslösenden Nahrungsmittelallergene empfohlen. (50)

Durch das erleichterte Eindringen von Allergenen aufgrund der epidermalen Barriestörung bei PatientInnen mit AD, kommt es zur Sensibilisierung und nachfolgender Immunreaktion vom Sofort- oder verzögertem Typ, wodurch die Entzündungsreaktion ausgelöst wird. Daher ist eine intakte Hautbarriere entscheidend bei der Prävention vor potentiellen Nahrungsmittelallergien. Eine allgemeine Karenz von bestimmten Nahrungsmittelallergenen wird für Betroffene der AD nicht empfohlen, da die wissenschaftliche Beweislage zu dem Thema derzeit keine wesentlichen Verbesserungen der Erkrankung aufgrund von Allergenvermeidung aufzeigen kann. (50)

3.6.2 Schlafstörungen

Einen wesentlichen Anteil der reduzierten Lebensqualität bei PatientInnen mit AD verursachen Schlafstörungen. Dabei handelt es sich um einen durchschnittlichen Schlafverlust von 2,1 Stunden pro Nacht, bei Betroffenen mit moderater bis schwerer AD. Je schwerer der Krankheitsverlauf, desto häufiger kommt es zum Auftreten von Schlafstörungen. Die genauen Ursachen dieser Schlafstörungen sind bis jetzt nicht zur Gänze geklärt. Vermutet wird neben dem exzessiven Juckreiz unter anderem ein Zusammenhang mit einer neuroendokrinen Dysregulation sowie dem Hormon Melatonin. (31)

3.6.3 Kardiovaskuläre Erkrankungen

Laut neuen Erkenntnissen besteht ein Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Erkrankungen, Adipositas und der AD. (51) Ein vorwiegend sitzender Lebensstil, chronische Schlafstörungen, gehäufte Konsum von Alkohol sowie Zigaretten und

mögliche Behandlungsnebenwirkungen von vor allem systemischen Medikamenten, sind potentielle Risikofaktoren kardiovaskulärer Erkrankungen. (52)

3.7 Therapie

Die Wiederherstellung einer intakten Hautbarriere, die Reduktion des Pruritus sowie die Verbesserung der entzündlichen Reaktion sind primäre Behandlungsziele bei der AD. (53)

Aufgrund der Heterogenität der Erkrankung gibt es keine standardisierten Behandlungspläne, sondern verschiedene Therapieempfehlungen, die je nach Alter und Schweregrad der AD variieren. Um die bestmögliche Therapie zu gewährleisten sind regelmäßige Schulungsprogramme für PatientInnen sowie deren Erziehungsberechtigten von großer Bedeutung. (36)

Atopic dermatitis severity	Treatment recommendations	
	Children	Adults
Baseline: Basic therapy	Educational programs, emollients, bath oils, and avoidance of clinically relevant allergens	
Mild: SCORAD < 25 or transient eczema	Reactive therapy with topical glucocorticosteroids class II ⁱ or depending on local cofactors (topical calcineurin inhibitors ⁱ , antiseptics including silver, silver coated textiles)	Reactive therapy with topical glucocorticosteroids class II ⁱ or depending on local cofactors (topical calcineurin inhibitors ⁱ , antiseptics including silver, silver coated textiles)
Moderate: SCORAD 25 – 50 or recurrent eczema	Proactive therapy with topical tacrolimus ⁱ or glucocorticosteroids class II or III ⁱⁱ , wet wrap therapy, UV therapy (UVB 311 nm) ⁱⁱⁱ , psychosomatic counselling, climate therapy	Proactive therapy with topical tacrolimus ⁱ or glucocorticosteroids class III ⁱⁱ , wet wrap therapy, UV therapy (UVB 311 nm, medium dose UVA1), psychosomatic counselling, climate therapy
Severe: SCORAD > 50 or persistent eczema	Hospitalization, systemic immunosuppression: cyclosporine A ⁱ , methotrexate ⁱⁱ , azathioprine ⁱⁱ , mycophenolate mofetil ^{iii,ii}	Hospitalization, systemic immunosuppression: cyclosporine A ⁱ , short course of oral glucocorticosteroids ⁱ , dupilumab ^{i,iii} , methotrexate ⁱⁱ , azathioprine ⁱⁱ , mycophenolate mofetil ⁱⁱ , PUVA ⁱⁱⁱ , alitretinoin ^{ii,iii}

ⁱ Licensed indication; ⁱⁱ Off-label treatment options; ⁱⁱⁱ Treatment restrictions should be taken cautiously.

Additional therapeutic options should be considered for every phase; antiseptics/ antibiotics should be added in case of superinfection; if therapy has insufficient effect compliance and diagnosis should be considered.

Tabelle 11: Therapieempfehlungen der AD bei Kindern und Erwachsenen (36)

Wie in Kapitel 3.4.1 „SCORAD“ beschrieben, ist der SCORAD ein diagnostisches Instrument zur Ermittlung des Schweregrades der AD. (34) In Tabelle 11 ist ersichtlich, dass die AD anhand des SCORAD in eine milde, moderate und schwere Form der Erkrankung unterteilt wird. (36) Unabhängig vom Schweregrad der AD sollten alle Individuen mit AD mit einer Basistherapie behandelt werden. Die richtige Pflege der Haut, die Vermeidung von Triggerfaktoren sowie

antiseptische Maßnahmen sind wichtige Ziele der Basistherapie. (54) Generell werden für Betroffene der AD Hautprodukte empfohlen, die hypoallergen und frei von Duftstoffen sind. Bestimmte Stoffe wie zum Beispiel Wollmischungen sollten ebenfalls vermieden werden, da sie den Juckreiz verschlimmern können. Kurze Bäder von ungefähr 5-10 Minuten in warmen, nicht heißem Wasser werden täglich empfohlen, um die Haut feucht zu halten und mögliche Allergene zu entfernen. Feuchtigkeitscremen, die unmittelbar nach dem Baden aufgetragen werden schützen zusätzlich vor der Austrocknung der Haut. (55) Bleichbäder mit verdünnten Natriumhypochlorit-Lösungen 0,005% zeigen einen antibakteriellen Effekt bei immer wiederkehrenden sekundär bakteriellen Infektionen. (56) Bei Exazerbation der AD aufgrund von mikrobieller Exposition und sekundärer Infektion ist eine zusätzliche Antimikrobielle Therapie notwendig. (36)

3.7.1 Moisturizer

Die wichtigste Komponente der Basistherapie bilden die Feuchtigkeitscremen, sogenannte Moisturizer. (55) Eine regelmäßige Applikation der Moisturizer reduziert den TEWL, verbessert die epidermale Barrierefunktion und erhöht die Hautfeuchtigkeit. Zudem kommt es aufgrund der Anwendung der Feuchtigkeitscremen klinisch zu einer Verbesserung des Hautbildes und des Juckreizes. Es wird empfohlen die Feuchtigkeitscremen regelmäßig und großzügig anzuwenden. (57)

3.7.2 Topische Corticosteroide (TCS)

Kommt es mit Hilfe der Anwendung von Moisturizern zu keiner Verbesserung der AD, so sind die topischen anti-inflammatorischen Therapeutika TCS und TCI Mittel der Wahl. Sie kommen beim akuten Schub, wie auch bei der proaktiven Therapie zum Einsatz. Die TCS werden aufgrund ihrer anti-inflammatorischen Fähigkeiten in Untergruppen eingeteilt. (36)

Wie in Tabelle 12 abgebildet, gibt es eine Vielzahl von TCS, die eine milde bis starke Wirksamkeit aufweisen und bei der AD eine antiproliferative, antiinflammatorische sowie immunsuppressive Wirkung zeigen. (8)

Table 4 Potency of common topical corticosteroid therapies

Very potent • Betamethasone dipropionate (Diprolene) • Clobetasol propionate 0.05% (Dermovate) • Halobetasol propionate (Ultravate) • Halcinonide 0.1% (Halog) Potent • Amcinonide 0.1% (Cyclocort) • Betamethasone valerate 0.1% (Betaderm, Celestoderm, Prevex) • Desoximetasone 0.25% (Desoxi, Topicort) • Diflucortolone valerate 0.1% (Nerisone) • Fluocinolone acetonide 0.25% (Derma, Fluoderm, Synalar) • Fluocinonide 0.05% (Lidemol, Lidex, Tiamol, Topsyn) • Fluticasone propionate (Cutivate) • Mometasone furoate 0.1% (Elocon)	Moderately potent • Betamethasone valerate 0.05% (Betnovate, Celestoderm) • Clobetasone butyrate 0.05% (Eumovate) • Hydrocortisone valerate 0.2% (Westcort, HydroVal) • Prednicarbate 0.1% (Dermatop) • Triamcinolone acetonide 0.1% (Aristocort R, Kenalog, Traiderm) Mild • Desonide (Desocort) • Hydrocortisone acetate 0.5–2% (Cortef, Hyderm, Cortate, Cortoderm)
--	--

Tabelle 12: mild- bis stark wirksame TCS (8)

Bei der milden Erkrankungsform der AD, Kindern, Hautläsionen im Bereich des Gesichtes und der Beugeseiten und bei schwangeren Frauen werden schwach wirksame TCS verwendet. Im Vergleich dazu werden die stark wirksamen TCS vor allem bei chronischen und lichenifizierten prurigiformen Hautläsionen im Erwachsenenalter eingesetzt. (36) Bei richtiger Anwendung handelt es sich bei den TCS um sichere und effektive Therapieoptionen. Sie bergen jedoch bei inadäquater Verwendung das potentielle Risiko einer Reihe von Nebenwirkungen, wie unter anderem Striae, Hautatrophie, Teleangiektasien oder eine adrenale Suppression aufgrund systemischer Absorption der TCS. (46) Betroffene der AD und deren Familien zeigen aufgrund dieser bekannten Nebenwirkungen oftmals eine Angst und Unsicherheit in Bezug auf die Behandlung mit TCS. Diese Steroidphobie führt nachfolgend zu Behandlungsfehlern und einer reduzierten Compliance. (58)

3.7.3 Wet Wrap Therapie

Die Wet Wrap Therapie die, wie in Tabelle 11 ersichtlich, bei der moderaten Form der AD angewendet wird, kann mit der Verwendung der TCS kombiniert werden. Dabei handelt es sich um einen Vorgang, bei dem nach dem Baden TCS auf betroffene Hautareale und Moisturizer auf die restliche Haut aufgetragen und nachfolgend mit feuchtwarmer Kleidung aus Baumwolle abgedeckt wird. Darüber kommt eine Schicht aus trockenem Baumwollgewand. Dadurch können die TCS die Haut vermehrt durchdringen, die inflammatorische Reaktion reduzieren sowie den Juckreiz verbessern. (46)

3.7.4 Topische Calcineurininhibitoren (TCI)

Die TCI stellen bei der Behandlung der AD eine effektive Alternative zu den TCS dar. Diese neuere Medikamentengruppe ist seit dem Jahr 2000 erhältlich. Aufgrund einer möglichen Assoziation von Tacrolimus und Pimecrolimus mit einem erhöhten Risiko für maligne Erkrankungen wurde 2006 von der U.S. Food and Drug Administration (FDA) eine Black-Box-Warnung verfügt. Ein Zusammenhang zwischen erhöhter Malignität und der topischen Anwendung von Calcineurininhibitoren konnte jedoch bisher wissenschaftlich nicht bestätigt werden. Die Calcineurin Phosphatase wird von den TCI gehemmt und unterbricht somit die Aktivierung von Mastzellen und T-Zellen sowie die Freisetzung von Zytokinen mit inflammatorischer Wirkung. Die Integrität der epidermalen Hautbarriere wird von den TCI zusätzlich zum anti-inflammatorischen Effekt positiv beeinflusst. Vor allem in Bereichen der Haut die sehr sensibel sind, wie die Hals- und Kopfregion stellen die TCI im Vergleich zu den TCS eine alternative Therapieoption dar. (59)

3.7.4.1 Pimecrolimus

Neben den TCS stellt Pimecrolimus bei milder bis moderater Erkrankung der AD eine alternative Behandlungsform dar. Zugelassen ist Pimecrolimus bei Erwachsenen und Kindern über zwei Jahren, die keine Beeinträchtigungen im Immunsystem aufweisen. Die Anwendung von Pimecrolimus zeigt einen Steroid sparenden Effekt, einen verringerten Pruritus sowie eine signifikante Reduktion von akuten Schüben der AD. Vor allem bei großflächiger Hautbeteiligung im Kindesalter ist Pimecrolimus aufgrund der niedrigen systemischen Absorptionsrate von Vorteil. Zu den häufigsten Nebenwirkungen von Pimecrolimus zählen eine Irritation sowie ein Brennen der Haut und Symptome eines Flush. Diese lokalen Reaktionen bessern sich meist innerhalb der ersten Woche nach Beginn der Therapie. Während der Behandlung mit Pimecrolimus kann die Inzidenz zur Entwicklung einer sekundär viralen Infektion leicht erhöht sein. Im Falle einer viralen Infektion sollte die Behandlung mit Pimecrolimus unterbrochen werden. (60)

3.7.4.2 Tacrolimus

Tacrolimus stellt eine intermittierende und kurzzeitige Behandlungsmöglichkeit für die moderate bis schwere Erkrankungsform der AD bei Kindern über zwei Jahren sowie Erwachsenen dar. Tacrolimus ist in Form einer 0,1%- und 0,03% Salbe zur topischen Applikation erhältlich. Im Gegenzug zu Pimecrolimus, zeigt Tacrolimus bei ähnlichem Sicherheitsprofil mehr Wirkung bei der Therapie der AD. (59)

3.7.4.3 Phosphodiesterase 4 (PDE 4) Inhibitoren

Die topische Applikation von Crisaborol 2%, einem PDE 4 Inhibitor, wird bei Kindern ab einem Alter von zwei Jahren und Erwachsenen mit AD empfohlen. Bei der milden bis moderaten Erkrankungsform kommt es zu einer signifikanten Verbesserung des klinischen Hautbildes unter Verwendung der Crisaborol 2% Salbe. Vor allem in sensiblen Hautbereichen wie die intertriginösen Bereiche, der Haaransatz, das Gesicht und die Genitalien, zeigt die Therapie mit Crisaborol 2% Salbe im Gegensatz zu den TCS eine gute Verträglichkeit. Ein Stechen oder Brennen an der Applikationsstelle zählt zu den häufigsten Nebenwirkungen. Im Vergleich zu Pimecrolimus und Tacrolimus gibt es für die PDE 4 Inhibitoren im Bezug auf ein potentiell erhöhtes Malignitätsrisiko keine Black Box Warnung. Da es sich um ein neues Medikament der AD handelt, gibt es derzeit keine Daten zur Sicherheit von Langzeit-Behandlungen. (59).

3.7.5 Phototherapie

Wie in Tabelle 11 aufgelistet, gehört die Phototherapie zu den Therapieempfehlungen der moderaten AD bei Kindern und Erwachsenen. (36) Neben der Verbesserung des Hautbildes und dem anti-entzündlichen Effekt führt die Phototherapie außerdem zu einer reduzierten antimikrobiellen Kolonisation mit *S. aureus*. UVA, UVB, Breitband-UVB, Schmalband-UVB, UVA1 sowie PUVA sind die Therapieoptionen der Phototherapie. Um das Auftreten von möglichen akuten Schüben zu verhindern, sollte die AD beim Beginn der Phototherapie zusätzlich mit einer Basistherapie sowie TCS behandelt werden. TCI sind in Kombination mit

Phototherapie zu vermeiden. Krebserkrankungen der Haut stellen ein Langzeitrisko bei allen Formen der Phototherapie dar. Daher wird die Phototherapie bei Kindern, die jünger als zwölf Jahre alt sind, nicht empfohlen. Lichenifizierte, chronische, prurigoforme Hautveränderungen sind Indikationen zur Behandlung mit Phototherapie. Kommt es bei PatientInnen der AD im Sommer unter Sonneneinfluss zur Verschlimmerung der klinischen Symptomatik, so sollte die Phototherapie vermieden werden. (61)

3.7.6 systemische Therapien

Systemisch medikamentöse Therapien werden benötigt, wenn topische Therapien, vor allem bei der moderaten bis schweren Verlaufsform der AD, nur mehr begrenzte bis keine Wirkung zeigen. (37)

Table II. Most common on-label and off-label systemic therapies in AD

Drug (in alphabetical order)	Approved for AD?	Estimated efficacy (% reduction in composite severity scores)	Dose range	Common or serious side effects	Monitoring required*
Azathioprine	No	26%-39% ⁵	Adult: 1-3 mg/kg/day; Pediatric: 1-4 mg/kg/day	Hematologic abnormalities, skin and other malignancies, hepatosplenic lymphoma, and CNS infections such as PML	CBC, CMP, thiopurine methyltransferase
Cyclosporine	No in United States, yes in Europe	53%-95% ⁵	Adult and pediatric: 2.5-5 mg/kg	Renal insufficiency, hypertension, and drug interactions	CBC, CMP, magnesium, uric acid, lipids, and blood pressure
Dupilumab	Yes	73% ⁶²	Adult: 600 mg loading followed by 300 mg/wk	Injection site reactions and conjunctivitis	None
Methotrexate	No	42% ⁵	Adult: 7.5-25 mg weekly Pediatrics: 0.2-0.7 mg/kg weekly	Hepatotoxicity, hematologic abnormalities, teratogen, gastrointestinal intolerance, nausea, and fatigue	CBC, CMP
Mycophenolate	No	Unknown	1.0-1.5 g orally twice daily Pediatric: 30-50 mg/kg daily	Gastrointestinal, teratogen	CBC, CMP

AD, Atopic dermatitis; CBC, complete blood count with differential and platelets; CMP, complete metabolic panel with basic chemistries and liver function tests; CNS, central nervous system; PML, progressive multifocal leukoencephalopathy.

Tabelle 13: systemische Therapieoptionen der AD (62)

Die systemischen Therapieoptionen die sehr häufig zur Anwendung kommen sind in Tabelle 13 aufgelistet. Dazu zählen Azathioprin, Cyclosporin, Dupilumab, Methotrexat und Mycophenolat Mofetil. (62)

3.7.6.1 Azathioprin

Azathioprin ist ein immunsuppressives Medikament, das bei inflammatorischen Hauterkrankungen wie der AD außerhalb des zugelassenen Indikationsgebietes (Off-label) angewendet wird. Es ist in der Lage die Produktion der DNA zu hemmen und dadurch Zellen zu beeinflussen, die sich schnell teilen. Vor allem bei der hartnäckigen schweren Form der AD wird Azathioprin empfohlen. Hohe Dosierungen von Azathioprin führen bei einer erheblichen Anzahl der PatientInnen mit AD zu Übelkeit bis hin zum Erbrechen. Der Aktivitätslevel der Thiopurin-Methyltransferase (TPMT) beeinflusst den Azathioprin Metabolismus. Eine fehlende bis geringe TPMT Enzymaktivität aufgrund genetischer Polymorphismen zeigt bei PatientInnen mit AD ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung der toxischen Nebenwirkungen von Azathioprin. Daher wird vor Beginn der Behandlung mit Azathioprin eine Überprüfung der Enzymaktivität von TPMT empfohlen. (63)

3.7.6.2 Cyclosporin

Das Immunsuppressivum Cyclosporin beeinflusst die IL-2 und T-Zell-Produktion. Als off-label Behandlungsmethode kommt es vorwiegend bei der schweren refraktären AD zum Einsatz. (63) Wie in Tabelle 13 zu sehen ist, ist das Medikament Cyclosporin im Vergleich zu Amerika in Europa für die Therapie der AD zugelassen. (62) Bekannte Nebenwirkungen von Cyclosporin sind unter anderem Hypertonie, Infektionen, Kopfweg, Tremor, gingivale Hyperplasie, Nephrotoxizität und ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung von Lymphomen sowie Hautkrebserkrankungen. Zudem treten bei Cyclosporin gehäuft Wechselwirkungen mit anderen systemischen Medikamenten auf. Bei Erkrankten der AD im Kindesalter zeigt sowohl die Kurzzeit- wie auch die Langzeitbehandlungsmethode (bis zu einem Jahr) mit Cyclosporin effektive Wirkungen. (63)

3.7.6.3 Methotrexat

Der Antifolat-Metabolit Methotrexat, der die Synthese von RNA, DNA und Purinen hemmt, ist wie in Tabelle 13 ersichtlich für die Behandlung der AD nicht zugelassen. (62) Vor allem bei der schweren Form der AD stellt Methotrexat eine

effektive off-label Behandlungsmöglichkeit dar. Die Nebenwirkungen von Methotrexat umfassen leichte Beschwerden wie gastrointestinale Symptome und Übelkeit bis hin zu schweren nachteiligen Wirkungen wie Lungenfibrose und Myelosuppression. Zudem besteht ein höheres Risiko zur Entwicklung von Lymphomen sowie Krebserkrankungen der Haut. Nach Dosisanpassung beziehungsweise Absetzen von Methotrexat kommt es meist zu einer Besserung der unerwünschten Nebenwirkungen. (63)

3.7.6.4 Mycophenolat Mofetil

Das immunsuppressive Medikament Mycophenolat Mofetil ist in der Lage die Purin Biosynthese zu blockieren und selektiv T-Zellen sowie B-Zellen zu beeinflussen. Nebenwirkungen der Therapie mit Mycophenolat Mofetil sind abdominale Krämpfe, Erbrechen, Übelkeit, Erschöpfung und Kopfweg. Des Weiteren besteht bei Mycophenolat Mofetil ein erhöhtes Risiko an Lymphomen oder Hautkrebs zu erkranken. Eine Monotherapie mit Mycophenolat Mofetil zeigte bei PatientInnen ab dem zweiten Lebensjahr mit schwerer AD eine signifikante Verbesserung der Erkrankung. (63)

3.7.6.5 systemische Corticosteroide

Eine Langzeitbehandlung mit systemischen Corticosteroiden sollte aufgrund der zahlreichen unerwünschten Nebenwirkungen vermieden werden. Vor allem bei Kindern wird die Therapie mit systemischen Corticosteroiden nicht empfohlen. (49)

3.7.6.6 Dupilumab

Der monoklonale Antikörper Dupilumab kann die Zytokine IL-13 und IL-4 hemmen, indem er den IL-4 Rezeptor α beeinflusst. Dupilumab stellt die erste Therapieoption mit Antikörpern bei der Behandlung der AD dar. Unter der Behandlung von Dupilumab kommt es zur Wiederherstellung der geschädigten Hautbarriere und zur Normalisierung der gesteigerten Th-2 mediierten Immunantwort. Die systemische Therapie mit Dupilumab stellt bei moderater bis schwerer Erkrankungsform der AD eine Alternative zu den systemischen

Corticosteroiden dar, deren Einsatz über einen längeren Zeitraum nicht empfohlen wird. Neben einem günstigen Sicherheitsprofil führt Dupilumab zu einer signifikanten Verbesserung der AD. Verabreicht wird Dupilumab mithilfe einer subkutanen Injektion. Daher gehören die Reaktionen an der Einstichstelle zu den häufigen Nebenwirkungen. Weitere Nebenwirkungen sind *Herpes simplex* Virusinfektionen, Konjunktividen sowie eine Blepharitis. Vor allem die unerwünschten Wirkungen im Augenbereich sollten ophthalmologisch betreut werden. (64)

In klinischen Studien der Phase III gibt es derzeit zahlreiche neue potentielle Medikamente, die bei der AD eine Wirkung zeigen. Zu diesen Medikamenten zählen unter anderem Tofacitinib, Upadacitinib, PF-04965842, Baricitinib, Tradipitant, Nemolizumab, Lebrikizumab, Tralokinumab, Fezakinumab sowie Ustekinumab. Vor allem bei therapierefraktären Formen der AD stellen diese Medikamente neue Behandlungsmöglichkeiten, bei Zulassung durch die FDA dar. (55)

4 Schlussfolgerung

Komplexe Interaktionen zwischen Umwelteinflüssen und genetischen Veränderungen sowie deren Auswirkungen auf den Schweregrad, die Entstehung und die Behandlung der AD sind wichtige Aspekte für zukünftige wissenschaftliche Forschungen. (36)

Die AD weist eine Vielzahl an immunologischen sowie klinischen Subtypen auf, die aktuell bei der Behandlung der Erkrankung nicht berücksichtigt werden. Die Entwicklung von effektiven, personalisierten Therapien wäre von großer Bedeutung. (65)

Mit Hilfe spezifischer Biomarker wäre es denkbar Endophänotypen, die die gleiche Pathophysiologie der Erkrankung aufweisen, zu definieren. (37) Gezielte Therapien, die anhand der Pathophysiologie der AD genau die veränderten Zielstrukturen beeinflussen, sind von großem wissenschaftlichem Interesse. (65)

5 Literaturverzeichnis

- (1) Poudyal Y, Ranjit A, Pathak S, Chaudhary N. Pattern of Pediatric Dermatoses in a Tertiary Care Hospital of Western Nepal. Hindawi Publishing Corporation. Dermatology Research and Practice. Volume 2016, Article ID 6306404, 5 pages.
- (2) Ji Hyun Lee, Sag Wook Son, Sang Hyun Cho. A Comprehensive Review of the Treatment of Atopic Eczema. Allergy Asthma Immunol Res. 2016 May; 8(3): 181-190.
- (3) Castelo-Soccio L. and McMahon P. Pediatric Dermatology. J Clin Aesthet Dermatol. 2017; 10 (3 Suppl 1): S8-S15.
- (4) Vakirlis E, Theodosiou G, Apalla Z. et al. A retrospective epidemiological study of skin diseases among pediatric population attending a tertiary dermatology referral center in Northern Greece. Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology 2017: 10 99-104.
- (5) Afsar FS. Analysis of pediatric dermatology inpatient consultations in a pediatric teaching hospital. Arch Argent Pediatr 2017; 115 (6): e377-e384.
- (6) Kiprono SK, Muchunu JW, Masenga JE. Skin diseases in pediatric patients attending a tertiary dermatology hospital in Northern Tanzania: a cross-sectional study. BMC Dermatology (2015) 15:16.
- (7) Bonamonte D, Filoni A, Vestita M. et al. The Role of the Environmental Risk Factors in the Pathogenesis and Clinical Outcome of Atopic Dermatitis. Hindawi BioMed Research International Volume 2019, Article ID 2450605, 11 pages.
- (8) Kapur S, Watson W, Carr S. Atopic dermatitis. Allergy Asthma Clin Immuno. 2018, 14 (Suppl 2):52.
- (9) Deleanu D. and Nedelea I. Biological therapies for atopic dermatitis: An update (Review). Experimental and therapeutic medicine. 2019, 17: 1061-1067.

- (10) Varothai S, Nitayavardhana S, Kulthanan K. Moisturizers for patients with atopic dermatitis. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2013; 31:91-98.
- (11) Han H, Roan F, Ziegler SF. The atopic march:current insights into skin barrier dysfunction and epithelial cell-derived cytokines. *Immunol Rev.* 2017 July; 278 (1): 116-130.
- (12) Kowalska-Oledzka E, Czarnecka M, Baran A. Epidemiology of atopic dermatitis in Europe. *Journal of Drug Assessment.* 2019, Vol.8, No.1, 126-128.
- (13) Zaniboni MC, Samorano LP, Orfali RL, Aoki V. Skin barrier in atopic dermatitis: beyond filaggrin. *An Bras Dermatol.* 2016; 91 (4): 472-478.
- (14) Elias PM. and Steinhoff M. „Outside-to-Inside“ (and Now Back to „Outside“) Pathogenic Mechanisms in Atopic Dermatitis. *J Invest. Dermatol.* 2008 May; 128 (5): 1067-1070.
- (15) Thyssen JP. and Kezic S. Causes of epidermal filaggrin reduction and their role in the pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014, Volume 134, Number 4.
- (16) Egawa G. and Kabashima K. Multifactorial skin barrier deficiency and atopic dermatitis: Essential topics to prevent the atopic march. *J Allergy Clin Immunol.* August 2016, Volume 138, Number 2.
- (17) Agrawal R. and Woodfolk JA. Skin Barrier Defects in Atopic Dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014 May; 14 (5): 433.
- (18) D'auria E, Banderali G, Barberi S. et al. Atopic dermatitis: recent insight on pathogenesis and novel therapeutic target. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2016; 34: 98-108.
- (19) Loset M, Brown SJ, Saunes M, Hveem K. Genetics of Atopic Dermatitis: From DNA Sequence to Clinical Relevance. *Dermatology* 2019; 235: 355-364.

- (20)** Eichenfield LF. et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Part 1: Diagnosis and Assessment of Atopic Dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2014 February; 70 (2): 338-351.
- (21)** Lyons JJ, Milner JD, Stone KD. Atopic dermatitis in Children: Clinical Features, Pathophysiology and Treatment. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015 February; 35 (1): 161-183.
- (22)** Furue M, Ulzii D, Vu Y H, Tsuji G, Kido-Nakahara M, Nakahara T. Pathogenesis of Atopic Dermatitis: Current Paradigm. *Iran J Immunol*. 2019; 16 (2): 97-107.
- (23)** Margolis DJ, Apter AJ, Gupta J. et al. The persistence of atopic dermatitis and Filaggrin mutations in a US longitudinal cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 October; 130 (4): 912-917.
- (24)** Hae-Jin Lee, Seung-Hun Lee. Epidermal Permeability Barrier Defects and Barrier Repair Therapy in Atopic Dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2014 July;6 (4): 276-287.
- (25)** Donald YML. New Insights into Atopic Dermatitis: Role of Skin Barrier and Immune Dysregulation. *Allergology International*. 2013; 62: 151-161.
- (26)** Bieber Th. Atopic dermatitis 2.0: from the clinical phenotype to the molecular taxonomy and stratified medicine. *Allergy* 2012; 67: 1475-1482.
- (27)** Gittler JK, Shemer A, Suárez-Fariñas M. et al. Progressive activation of Th2/Th22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012 December; 130 (6): 1344-1354.
- (28)** Nutton S. Atopic Dermatitis: Global Epidemiology and Risk Factors. *Ann Nutr Metab* 2015; 66 (suppl 1): 8-16.

- (29) Andersen YMF, Egeberg A, Skov L, Thyssen JP. Comorbidities of Atopic Dermatitis: Beyond Rhinitis and Asthma. *Curr Derm Rep* (2017) 6: 35-41.
- (30) Simpson EL. Comorbidity in Atopic Dermatitis. *Curr Dermatol Rep*. 2012 March 1; 1 (1): 29-38.
- (31) Kim K, Crimp C, Sidbury R. Atopic Dermatitis: Update on Comorbidities and Therapeutic Advances. *Indian J Paediatr Dermatol*. 2019; 20: 1-4.
- (32) Flohr C, Perkin M, Logan K. et al. Atopic dermatitis and disease severity are the main risk factors for food sensitization in exclusively breastfed infants. *J Invest Dermatol*. 2014 February; 134 (2): 345-350.
- (33) Werfel T, Schwert N, Hansen G, Kapp A. The diagnosis and graded treatment of atopic dermatitis. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111:509-20.
- (34) Ring J. Neurodermitis - Atopisches Ekzem. 2012. Georg Thieme Verlag. S. 37, S.64-S.66.
- (35) Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M. et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *JEADV* 2016, 30, 729-747.
- (36) Torres T. et al. Update on atopic dermatitis. *Acta Med Port* 2019 Sept; 32 (9): 606-613.
- (37) Moyle M, Cevikbas F, Harden JL, Guttman-Yassky E. Understanding the immune landscape in atopic dermatitis: The era of biologics and emerging therapeutic approaches. *Exp Dermatol*. 2019; 28: 756-768.
- (38) Bieber T, D'Erme AM, Akdis CA. et al. Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: Where are we, and where should we go? *J Allergy Clin Immunol*. 2017, Volume 139, Number 4.

(39) Cohen B.A. Pädiatrische Dermatologie, Lehrbuch und Atlas. 2. Auflage 2007. Elsevier GmbH, München. S. 85-S.86.

(40) Harrison IP, Spada F. Breaking the Itch-Scratch Cycle: Topical Options for the Management of Chronic Cutaneous Itch in Atopic Dermatitis. *Medicines* 2019, 6, 76.

(41) Murota H, Katayama I. Exacerbating factors of itch in atopic dermatitis. *Allergology International* 66 (2017) 8-13.

(42) Galli E. et al. Consensus Conference on Clinical Management of pediatric Atopic Dermatitis. *Italian Journal of Pediatrics* (2016) 42:26.

(43) Furue M, Chiba T, Tsuji G. et al. Atopic dermatitis: immune deviation, barrier dysfunction, IgE autoreactivity and new therapies. *Allergology International* 66 (2017) 398-403.

(44) Boguniewicz M. and Leung DYM. Recent Insights into Atopic Dermatitis and Implications for Management of Infectious Complications. *J Allerg Clin Immunol.* 2010 January; 125 (1): 4.

(45) Kim J, Byung Eui Kim, Ahn K, Leung DYM. Interactions between Atopic Dermatitis and *Staphylococcus aureus* Infection: Clinical Implications. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2019 Sep; 11 (5): 593-603.

(46) Tollefson .M, Bruckner AL. and SECTION ON DERMATOLOGY. Atopic Dermatitis: Skin-Directed Management. *Pediatrics* 2014; 134, e 1735.

(47) Salava A. and Lauerma A. Role of the skin microbiome in atopic dermatitis. *Clinical and Translational Allergy* 2014, 4:33.

(48) Ring J. et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part I. *JEADV* 2012, 26, 1046-1060.

- (49) Katayama I. et al. Japanese guidelines for atopic dermatitis 2017. *Allergology International* 66 (2017) 230-247.
- (50) Dhar S. and Srinivas MS. Food Allergy in Atopic Dermatitis. *Indian J Dermatol.* 2016 Nov-Dec; 61(6): 645-648.
- (51) Brunner PM. et al. Increasing Comorbidities Suggest that Atopic Dermatitis is a Systemic Disorder. *Journal of Investigative Dermatology.* 2017. Volume 137, 18-25.
- (52) Silverberg JI. Associations between atopic dermatitis and other disorders [version1; referees: 3 approved] *F1000Research* 2018, 7 (F1000 Faculty Rev): 303.
- (53) Nygaard U, Deleuran M, Vestergaard C. Emerging Treatment Options in Atopic Dermatitis: Topical Therapies. *Dermatology* 2017; 233: 333-343.
- (54) Eichenfield LF, Boguniewicz M, Simpson EL. et al. Translating Atopic Dermatitis Management Guidelines Into Practice for Primary Care Providers. *Pediatrics* 2015; 136: 554.
- (55) Johnson BB, Franco AI, Beck LA, Prezzano JC. Treatment-resistant atopic dermatitis: challenges and solutions. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* 2019; 12 181-192.
- (57) Eichenfield LF. et al. Current guidelines for the evaluation and management of atopic dermatitis: A comparison of the Joint Task Force Practice Parameter and American Academy of Dermatology guidelines. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 139: S49-S57.
- (58) El Hachem M. et al. Topical corticosteroid phobia in parents of pediatric patients with atopic dermatitis: a multicentre survey. *Italian Journal of Pediatrics* (2017) 43:22.

(59) Papier A, Strowd LC. Atopic dermatitis: a review of topical nonsteroid therapy. *Drugs in Context* 2018; 7: 212521.

(60) Lee H-H, Zuberbier T, Worm M. Treatment of atopic dermatitis with pimecrolimus – impact on quality of life. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2007; 3 (6) 1021-1026.

(61) Ring J. et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II. *JEADV* 2012, 26, 1176-1193.

(62) Simpson EL. et al. When does atopic dermatitis warrant systemic therapy? Recommendations from an expert panel of the International Eczema Council. *J Am Acad Dermatol.* 2017; 77: 623-633.

(63) Sidbury R. et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis Part 3: Management and Treatment with Phototherapy and Systemic Agents. *J Am Acad Dermatol.* 2014 August; 71 (2): 327-349.

(64) Ariens LFM, Bakker DS, van der Schaft J. et al. Dupilumab in atopic dermatitis: rationale, latest evidence and place in therapy. *Ther Adv Chronic Dis* 2018, Vol. 9 (9) 159-170.

(65) Cabanillas B, Brehler A-C, Novak N. Atopic dermatitis phenotypes and the need of personalized medicine. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2017, 17: 309-315.