

Neurodermitis bei Jugendlichen

Die Unterbrechung des Circulus vitiosus aus Juckreiz – Kratzen – Entzündung muss das Ziel sämtlicher therapeutischer Interventionen sein. Strukturierte Patientenschulungsprogramme bewirken nicht nur eine deutliche Verbesserung der klinischen, sondern auch der psychologischen Parameter.

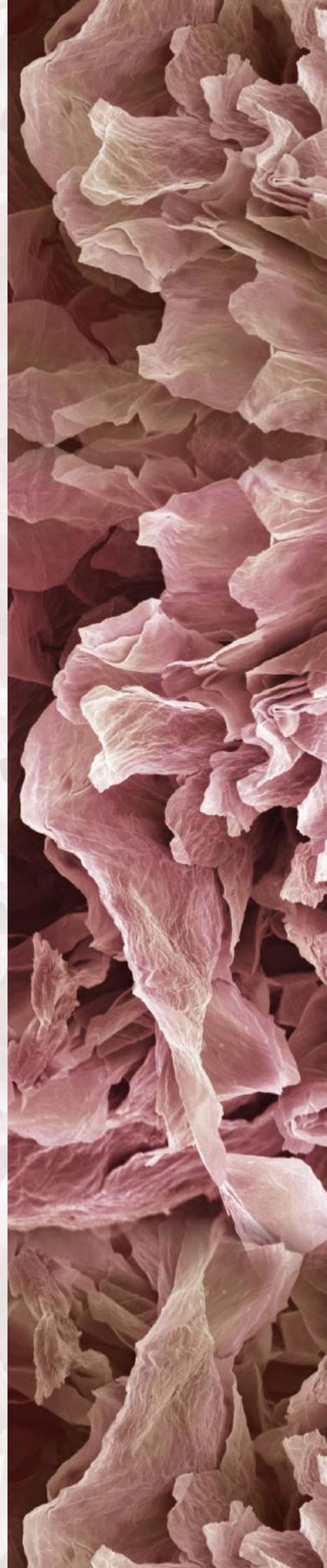
Beatrix Volc-Platzer*

Definition und Epidemiologie

Die Neurodermitis (atopische Dermatitis oder atopisches Ekzem) ist die häufigste chronisch-entzündliche Hauterkrankung, verläuft in Schüben, juckt stark und ist mit einem hohen Leidensdruck verbunden. Es ist die gängige Annahme, dass die Neurodermitis in den ersten Lebensjahren beginnt und im Verlauf der Kindheit in Remission geht. Ein besonders früher Beginn im ersten Lebensjahr - ab dem vierten Lebensmonat („early onset“-Variante) - stellt allerdings ein Risiko für einen chronisch-persistierenden Verlauf bis in das Erwachsenenalter dar, der sich oftmals refraktär gegenüber diversen topischen und systemischen Therapien zeigt. Der frühe Beginn im ersten Lebensjahr markiert meist den Start der sogenannten „Allergiekarriere“ („atopic march“) mit der Entwicklung einer Rhinokonjunctivitis allergica und eines allergischen Asthmas sowie einer breiten Sensibilisierung auf multiple Allergene.

Die Morphologie der Erkrankung ist heterogen und variiert mit dem Lebensalter. So finden sich bei Säuglingen und Kleinkindern hochentzündliche, nässende und verkrustete Läsionen im Gesicht, am Hals, am Stamm und an den Streckseiten der Extremitäten, während sich etwa ab dem zweiten Lebensjahr die charakteristischen Beugeneckzeme mit Lichenifikation und trockener Schuppung entwickeln.

Besonders belastend sind für die meisten Patienten die trockene Haut und der verbundene Juckreiz. Wegen der rezidivierenden Hauterscheinungen, des quälenden Juckreizes und der - oftmals unterschätzten - Schlafstörungen lastet ein hoher psychosozialer Druck auf den Patienten und deren Familien. Bei Jugendlichen zwischen zwölf und 18 Jahren, in der Pubertät und in der Zeit danach, wenn der Prozess der Selbstfindung einsetzt,



wirkt sich diese Belastung besonders aus. Durch den chronischen Verlauf und die Komorbiditäten werden außerdem hohe Kosten - im Gesundheitswesen wie auch volkswirtschaftlich - verursacht, mit steigender Tendenz. Eine sehr wirksame präventive Maßnahme mit umfassender Information über die Neurodermitis, ihre „vielen Gesichter“, die Therapiekonzepte einschließlich der Vermittlung verhaltenstherapeutischer Maßnahmen stellt die Neurodermitis-Schulung nach dem Curriculum der AGNES (Arbeits-Gemeinschaft NEurodermitis-Schulung) dar.

Epidemiologie – speziell bei Jugendlichen

Während es sehr viel Information über die Neurodermitis bei Kindern gibt, ist wenig über die Häufigkeit und den Verlauf bis in das Erwachsenenalter bekannt. Erst die Erstellung von Patientenregistern, wie sie zur Langzeitbeobachtung von Kindern mit Neurodermitis, die mit topischen Calcineurininhibitoren behandelt wurden, von der amerikanischen und europäischen Gesundheitsbehörde gefordert wurden, geben heute einen relativ realistischen Einblick in die epidemiologische Situation bei Jugendlichen zwischen zwölf und 18 Jahren. So hat die Auswertung der Daten von mehr als 7.000 Patienten aus der PEER-Studie (Pediatric Eczema Elective Registry), die mit Pimecrolimus behandelt worden waren, ergeben, dass die Symptome der Neurodermitis bis in die zweite Lebensdekade und teilweise bis in das Erwachsenenalter bestehen bleiben. In dieser Studie konnten nur zwölf Prozent der Zehnjährigen beziehungsweise nur 17 Prozent der 20-jährigen Neurodermitis-Patienten symptomfreie Intervalle von mindestens sechs Monaten angeben. Silverberg and Hanifin stellten in ihrer Studie einen Prozentsatz der Erwachsenen mit Neurodermitis mit 10,2 Prozent fest. Auch laut der prospektiven Kohortenstudie über 15 Jahre von Mortz et al. beträgt die Prävalenz bei Erwachsenen zehn Prozent und ist daher deutlich höher als meistens in der Literatur angegeben wird. Wurde die Diagnose im Schulalter gestellt, bestanden bei 50 Prozent die Symptome auch im Erwachsenenalter weiter. Diese Studienergebnisse lassen darauf schließen, dass der Anteil von Jugendlichen und Erwachsenen mit Neurodermitis deutlich höher ist als bisher angenommen und dass man nicht damit rechnen kann, dass die Neurodermitis in der Kindheit in dauerhafte Remission geht.

Subtypen und Endotypen

Die Neurodermitis verläuft dynamisch und bietet daher ein breites Spektrum klinischer Erscheinungsformen, die sich in Abhängigkeit vom Alter an unterschiedlichen Prädispositionsstellen und unterschiedlich stark ausgeprägt manifestieren. Im Schulalter und bei Jugendlichen sind neben den charakteristischen Beugeekzemen in den Ellenbeugen, Axillen und Kniekehlen auch disseminierte Ekzempläsionen mit Verkrustung und Schuppenbildung (nummuläre oder mikrobielle Ekzeme) charakteristisch. Dyshidrotische Hand- und Fußsekzeme und eine gleichzeitig bestehende allergische Rhinitis sind mit einem lang andauernden Verlauf assoziiert. Man geht heute davon aus, dass diesem heterogenen Krankheitsbild unterschiedliche Pathomechanismen zugrunde liegen.

Garmhausen et al. haben in einer 2013 publizierten Studie die verschiedenen Verläufe der Neurodermitis charakterisiert und mit spezifischen Risikofaktoren für schwere Krankheitsverläufe korreliert. Insgesamt wurden je nach Beginn der Symptomatik fünf »

- » dominierende Typen der Erkrankung beschrieben. Die größten Unterschiede in Bezug auf Prädilektionsstellen der Ekzeme, Höhe des IgE-Serumspiegels und Anzahl der Sensibilisierungen wurden zwischen dem „early onset Typ“ mit einem chronisch-persistierenden Verlauf bis in das Erwachsenenalter und dem „late onset Typ“ mit Beginn nach dem 20. Lebensjahr beobachtet. Das Vorhandensein von Filaggrinmutationen ist für den Verlauf nicht von wesentlicher Bedeutung. Praktisch bedeutet es, dass man mit einem breiten Spektrum der Neurodermitis im Jugendlichen- und Erwachsenenalter konfrontiert ist und die Patienten unter diesen Gesichtspunkten aufzuklären, zu beraten und zu behandeln sind.

Schon länger bekannt ist die Unterscheidung zwischen einer extrinsischen Variante der Neurodermitis mit Ekzemen und erhöhtem allergenspezifischem IgE, die etwa 80 Prozent der Patienten betrifft, und einer seltenen intrinsischen Variante mit dominierender Trockenheit der Haut und ohne IgE-Erhöhung. Heute geht man mit der Definition von „Endotypen“ der Erkrankung - basierend auf pathogenetischen Mechanismen und der Analyse von klinischen Merkmalen und molekularen „Signaturen“ - noch einen Schritt weiter. Eine Analyse der Transkriptome (Gesamtheit der RNA-Transkripte in einer Zelle oder in einem Gewebe, die ein bestimmtes Entwicklungsstadium oder einen physiologischen Zustand charakterisieren) in Hautbiopsien entzündlicher Hautveränderungen von extrinsischer und intrinsischer Neurodermitis und Psoriasis im Vergleich zur Haut gesunder Probanden hat ergeben, dass die intrinsische Form der Neurodermitis deutlich mehr Ähnlichkeiten im Entzündungsmuster und in der Expression von Genen für den Lipidstoffwechsel mit der Psoriasis aufweist als mit der extrinsischen Variante der Neurodermitis. Neben den für die intrinsische als auch für extrinsische Form typischen Entzündungsmediatoren CCL13, MMP12, CCL18, CXCL9 und CXCL10 waren IL-22, CCL19, CCL22 und IL-36A/G einschließlich des Rezeptors sowohl bei der intrinsischen Neurodermitis als auch bei der Psoriasis erhöht und das antiinflammatorisch wirksame Interleukin37 vermindert. Wesentliche Bestandteile des epidermalen Differenzierungskomplexes und des Lipidmantels der Keratinozyten waren bei milden Krankheitsverläufen weniger beeinträchtigt als bei schweren Formen. Unklar ist momentan, ob dies auf eine unterschiedliche Expression der diversen Gene zurückzuführen ist oder ob es als Folge einer geringeren Entzündungsaktivität zu betrachten ist.

Prototyp einer multifaktoriellen Erkrankung

Die Neurodermitis tritt familiär gehäuft auf. Etwa zwei Drittel der Menschen, die an Neurodermitis leiden, haben eine positive Familienanamnese - auch für die anderen atopischen Erkrankungen allergische Rhinokonjunktivitis und allergisches Asthma. Das Risiko, an einer Neurodermitis zu erkranken, beruht auf

einer komplexen genetischen Veranlagung. Exogene Einflüsse (Trigger) wie starkes Schwitzen, Infektionen, bestimmte klimatische Bedingungen (die Prävalenz ist in Skandinavien deutlich höher als in Südeuropa an den Meeresküsten) und psychischer Stress können die typischen Hautveränderungen auslösen. An der komplexen Pathogenese sind neben genetischer Veranlagung und Triggerfaktoren als weitere „Schaltstellen“ die epidermale Barriere, eine überschießende Typ 2-Immunantwort, Veränderungen im Mikrobiom der Haut und der Juckreiz beteiligt. Darauf basierend wird eine Einteilung von vier Typen vorgeschlagen:

- genetisch-immunologischer Typ
- genetischer Barrieretyp
- nicht-genetischer immunologischer Typ
- nicht-genetischer Barrieretyp.

Genetik

Das individuelle Risiko, eine Neurodermitis zu entwickeln, liegt bei 40 Prozent mit einem Elternteil mit einer atopischen Erkrankung, und bei 80 Prozent, wenn beide Elternteile betroffen sind. Zwillingsstudien zeigen, dass die Konkordanzraten für eineiige Zwillinge bis zu 0,86 und für zweieiige Zwillinge 0,5 sind.

Auf molekularer Ebene wurden bereits mehr als 30 Genloci identifiziert, die mit einem erhöhten Risiko für Neurodermitis assoziiert sind. Die stärkste genetische Assoziation liegt für eine Nullmutation oder „Loss Of Function (LOF)“-Mutation im Filaggrin-Gen am Chromosom 1 innerhalb des epidermalen Differenzierungskomplexes vor. Diese findet sich bei circa einem Drittel der europäischen Kaukasier. R501X und 2282del4 sind dabei die häufigsten LOF-Mutationen in Österreich. Die Nullmutation des Filaggrin-Gens wurde 2006 erstmals ursächlich für die Ichthyosis vulgaris beschrieben, die eine Prävalenz von rund zehn Prozent bei Europäern aufweist sowie ein dreifach erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Atopie. Genetische Veränderungen finden sich auch in anderen DNA-Abschnitten des epidermalen Differenzierungskomplexes wie für Claudin, einem wichtigen „tight junction protein“ der Epidermis, aber auch für Proteasen, Antiproteasen, S100-Proteine und für die Serinprotease LEKTI.

Parallel dazu wurden und werden Genloci für Immunantworten des angeborenen und des erworbenen Immunsystems identifiziert, und dadurch zunehmend zahlreiche Überschneidungen mit beispielsweise der Pathogenese der Psoriasis aufgedeckt.

Epidermale Barriere

Ein wesentlicher Aspekt der Neurodermitis ist die gestörte Hautbarriere, die durch eine veränderte epidermale Struktur im Vergleich zur Hautbarriere Gesunder zustande kommt. Das Strukturprotein Filaggrin spielt eine zentrale Rolle bei der

Aggregation der Intermediärfilamente in der oberen Epidermis und damit für eine funktionsfähige Hautbarriere. Fehlt Filaggrin, kommt es zu einem erhöhten transepidermalen Wasserverlust (TEWL), zu einer vermehrten Besiedelung der Hautoberfläche mit *S. aureus* und zur Penetration von Allergenen. Letztere bewirken eine vermehrte Typ-I-Sensibilisierung mit Entwicklung einer allergischen Rhinoconjunctivitis, eines allergischen Asthmas und der Produktion von spezifischen IgE-Antikörpern. Filaggrin spielt auch indirekt eine Rolle bei der Immunantwort. Es inhibiert ein Enzym der Hausstaubmilbe, Phospholipase A, und damit die Antigenpräsentation von CD1a-Neoantigenen der Milbe.

Für ein intaktes Stratum corneum mit einer „brick and mortar“-Struktur sind Lipide verantwortlich, die die Keratinozyten wie ein Mantel umgeben, um sie vor exogenen Einflüssen zu schützen. Bei Menschen, die an Neurodermitis leiden, ist der Lipidmantel - im Vergleich zu Hautgesunden - verändert. So findet sich ein geringerer Anteil an Ceramiden und eine stark erhöhte Anzahl kurzkettiger Ceramide. Diese Veränderungen korrelieren mit dem Schweregrad der Erkrankung und führen zu erhöhtem TEWL und einem erhöhten pH-Wert. Die Aktivitäten von Serinproteasen (Tryptase-ähnlichen Enzymen), Plasmin und Urokinase sind in den unteren Anteilen des Stratum corneum erhöht. Alle diese Faktoren tragen in ihrer Gesamtheit zu einer verschlechterten Barrierefunktion bei. Mit einer geeigneten indifferenten Basispflege und Basisreinigung der Haut können diese Defekte bei konsequenter Anwendung wirksam ausgeglichen werden.

Typ-2-Immunantwort

Neben der Störung der physikalisch-chemischen Hautbarriere kommt es auch zu einer Störung der „immunologischen Barriere“, an der sowohl das angeborene (innate) als auch das adaptive Immunsystem beteiligt sind. Dabei dominiert im akuten Stadium eine überschießende und fehlgeleitete Typ-2-Immunantwort. Die Zusammensetzung des entzündlichen Infiltrats in der Haut ändert sich allerdings mit dem Stadium, denn im chronischen Stadium beeinflussen zusätzlich zu Th2-Lymphozyten auch Th1-, Th17- und Th22-Zellen den weiteren Verlauf der Entzündung. Zu guter Letzt spielt auch das angeborene Immunsystem eine wesentliche Rolle bei der Initiierung der Immunantwort, und zwar mit antimikrobiellen Peptiden (AMPs) und bestimmten Subpopulationen antigenpräsentierender Zellen.

Im Gegensatz zur Psoriasis finden sich auch in nicht-läsionaler Haut die gleichen T-Zell-Subpopulationen wie in klinisch befallener Haut. Im akuten Stadium finden sich reichlich CD4-positive Th2-Zellen, die mittels zahlreicher proinflammatorischer Zytokine (IL-4, 5, 9, 13, 17E/25) kommunizieren. Diese Zellen sind Teil des spezifischen Immunsystems, welches unter normalen Bedingungen die humorale Abwehr vor allem

extrazellulärer Erreger steuert. Die Verschiebung des Verhältnisses der T-Zell-Subpopulationen zueinander, die Dominanz der Th2-Zellen und damit auch der entsprechenden Zytokine ist die Grundlage der massiven Entzündungsreaktion. Darüber hinaus bewirken die vermehrt produzierten Schlüssel-Zytokine der atopischen Entzündung, IL-4 und IL-13, eine verminderte FLG-Expression und damit eine geschädigte Hautbarriere, auch wenn keine Filaggrinmutationen vorliegen. Da auch antimikrobiell wirksame Peptide (AMP) durch IL-4 und IL-13 herunterreguliert werden, wird die Immunabwehr von *S. aureus*, *Malassezia furfur*, Herpes-, Coxsackie und Papillomviren zusätzlich gestört.

Weiters bedeutet die erhöhte Produktion von IL-4 und IL-13 eine verstärkte Aktivität von Kallikrein 7, einer Serinprotease der Keratinozyten, die eine Barrierschädigung durch eine nicht ausreichend eingeschränkte Verdauung von Strukturelementen der Epidermis bewirkt, vergleichbar dem Netherton-Syndrom. Letztlich bewirken IL-4 und IL-13 den „Switch“ von IgG zu IgE-Isotypen (messbar als erhöhtes Serum IgE bei Neurodermitis-Patienten) und eine Differenzierung und Aktivierung von Mastzellen und eosinophilen Granulozyten. Neben einer peripheren Eosinophilie finden sich eosinophile Granulozyten und das „eosinophilic cationic protein“ (ECP) auch in der Haut. Den Überlebensfaktor der eosinophilen Granulozyten, Interleukin-5, sezernieren wiederum die den Krankheitsverlauf dominierenden Th2-Zellen.

Das Wissen um die hauptverantwortlichen Zytokine, Interleukine und Chemokine bei der Neurodermitis fließt nun zunehmend in die therapeutische Umsetzung ein. Der Antikörper Dupilumab, der gegen den IL-4-Rezeptor gerichtet ist, ist bereits für die Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis ab dem 18. Lebensjahr zugelassen. Weitere Antikörper gegen IL-13 (Tralokinumab, Lebrikizumab), IL-33 (Etokimab) oder IL-31 (Nemolizumab), welcher besonders gut gegen den Juckreiz, aber weniger gegen die Entzündung wirksam sein dürfte, befinden sich in klinischen Studien.

Eine andere Therapiestrategie setzt mit sogenannten „small molecules“ bei der Blockade des JAK/STAT-Signaltransduktionsweges an. Dazu zählen bei der Neurodermitis Baricitinib als JAK1/JAK2-Inhibitor und Upadacitinib als JAK1-Inhibitor. Beide haben sich in Phase II-Studien als wirksam gegen Juckreiz und Entzündung bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer Neurodermitis erwiesen. Phase III-Studien werden derzeit durchgeführt. Als Nebenwirkungen wurden respiratorische Infekte und bei Baricitinib bei einigen Patienten eine Verminderung der Leukozyten beobachtet. Weitere Zielstrukturen für neue Therapien stellen das thymic stromal lymphopoietin (TSLP) und die Phosphodiesterase-4 (PDE-4) dar. Entsprechende Substanzen wurden beziehungsweise werden in klinischen Studien bei Erwachse- »

- » nen evaluiert. Bisher wurde lediglich der topisch wirksame PDE-4-Inhibitor Crisaborol 2% von der FDA in den USA für Kinder ab drei Jahren zugelassen.

Mikrobiom in Interaktion mit Epithel

Der „Schutzmantel“ der Haut ist keine rein physikalische beziehungsweise physikalisch-chemische oder immunologische Barriere. Das Mikrobiom der Haut setzt sich aus einer „Gemeinschaft“ verschiedener Mikroorganismen, den Kommensalen, die die Oberfläche des Hautepithels besiedeln, zusammen und variiert je nach Hautregion, Alter und Geschlecht. An der Stirne und am Rücken dominieren Propionibakterien (nach der neuen Nomenklatur „Cutibakterien“). *Cutibacterium acnes* beispielsweise ist in der Lage, Triglyceride zu spalten und damit zum sauren pH-Wert der Haut beizutragen. Gemeinsam mit den koagulasenegativen Staphylokokken *S. epidermidis* und *S. hominis* erhalten sie eine funktionierende mikrobielle Barriere. Bei gestörter Barrierefunktion mit Xerose der Haut durch erhöhten TEWL bricht die physiologische mikrobielle Barriere zusammen und koagulasenpositive *St. aureus* besiedeln die Hautoberfläche und verdrängen die Kommensale. Eine zusätzliche Störung der antimikrobiellen Abwehr besteht durch die verminderte Expression der antimikrobiellen Peptide (AMPs) β -Defensin 2 und 3 und Cathelicidin LL-37. Auch Pilze der Spezies *Pityrosporum*, *Malassezia furfur*, überwuchern vor allem im Kopf/Hals/Schulterbereich von Neurodermitispatienten die Kommensalen, setzen proinflammatorische Zytokine frei und induzieren über die „Toll-like Rezeptoren“ TLR2 und TLR4 an Keratinozyten autoreaktive T-Zellen. Bei chronisch persistierenden Verläufen der Neurodermitis sind auch spezifische IgE-Antikörper gegen *M. furfur* nachzuweisen.

Wie wichtig eine normal funktionierende Hautbarriere und ein physiologisches Haut-Mikrobiom sind, zeigt sich am erhöhten Risiko von Neurodermitis-Patienten für schwere oder außergewöhnliche Verläufe von Virusinfektionen. Tatsache ist, dass Neurodermitis-Patienten häufig unter ausgedehnten Infektionen mit *Molluscum contagiosum* oder Papillomviren leiden. Besonders dramatisch können Herpesvirus-Infektionen (*Eczema herpeticatum*) oder *Cosackievirus*-Infektionen (*Eczema coxsackium*) verlaufen.

Das immer detailliertere Wissen um das Mikrobiom und seine physiologische Rolle schlägt sich bereits ebenfalls in neuen Therapieansätzen und Präventivkonzepten nieder. Einerseits lässt sich durch die systemische Therapie mit Penicillin oder Cephalosporinen eine Reduktion des pathogenen *S. aureus* und eine deutliche Verbesserung des Hautzustandes von Patienten mit Neurodermitis erreichen. Besonders im Kleinkindesalter, wenn in den ersten drei Lebensmonaten eine Besiedelung der Haut mit *S. aureus* erfolgt, ist das Risiko, bis zum zweiten Lebensjahr eine Neurodermitis zu entwickeln, deutlich erhöht.

Andererseits spielt der Kontakt zu einer „hygienisch diversen“ Umwelt, wie beispielsweise das Aufwachsen auf dem Bauernhof, eine nicht zu unterschätzende vorbeugende Rolle. Andere Studien wiederum haben gezeigt, dass die Verwendung von Pflegecremes bei Kindern mit einer familiären Veranlagung für Neurodermitis eine erhöhte Diversität des Hautmikrobioms bewirkt und damit die Vielfalt der Kommensale unterstützt. Weitere therapeutische Ansätze setzen auf Prä-, Pro- und Symbiotika zur Beeinflussung des Mikrobioms, oder auf die topische Anwendung des Bakteriums *Roseomonas mucosa* um lokale Steroide einzusparen.

Exogene Trigger und Stressfaktoren

Systematische Untersuchungen weisen darauf hin, dass emotionaler Stress wesentlich zur Exazerbation eines akuten Schubs beitragen kann. Umgekehrt sind das psychische und emotionale Wohlbefinden der Patienten und damit die Lebensqualität im Allgemeinen stark beeinträchtigt. Neben unspezifischen Trigger- beziehungsweise Provokationsfaktoren wie beispielsweise Luftverschmutzung, Schafwolle auf der Haut oder Schwitzen führen spezifische Immunreaktionen ebenfalls zu einer Exazerbation einer Neurodermitis. Neben Aeroallergenen können bei sensibilisierten Säuglingen und Kleinkindern Lebensmittelallergene wie Milch, Weizen, Soja oder Erdnuss sowohl Typ I-Reaktionen als auch Ekzempläsionen auslösen. Wichtig zu wissen und den Patienten zu vermitteln ist die Tatsache, dass die Sensibilisierung nicht primär über den Gastrointestinaltrakt, sondern insbesondere über die gestörte Hautbarriere erfolgt.

Lebensmittelallergien spielen nach dem Kindesalter für den weiteren Verlauf der Neurodermitis eine eher untergeordnete Rolle. Aus dem Nachweis einer Sensibilisierung gegenüber einem Allergen folgt nicht automatisch eine Allergie, d.h. es ist nicht zwingend klinisch relevant. Im Einzelfall kann es aber notwendig sein, eine präzise Diagnostik bis hin zur diagnostischen Elimination und Provokation bei unklarer Situation anzustreben, da es bei manchen dieser Patienten neben einer Hautverschlechterung zu schweren systemischen Reaktionen bis zur Anaphylaxie kommen kann. Eine strikte Elimination wäre für solche Patienten essentiell. Aber für die Mehrheit der Patienten mit Neurodermitis gilt nach wie vor: Eine „Neurodermitis-Diät“ gibt es zwar nicht, aber nach neuesten Daten kann eine Toleranz gegenüber Nahrungsmitteln oral erworben werden.

Juckreiz und Juckreiz-Kratz-Zirkel

Juckreiz, das Kardinalsymptom der Neurodermitis, ist eine Missempfindung, die durch Histamin-abhängige und Histamin-unabhängige Mechanismen verursacht wird. Die intensive Forschungstätigkeit vor allem auf dem Gebiet des chronischen Pruritus hat in den letzten Jahren zahlreiche neue Erkennt-

nisse auf dem Gebiet der Pathophysiologie erbracht und damit neue Ansätze für die Therapie aufgezeigt. Histamin 1- und Histamin 2-Rezeptoren werden in hoher Dichte an den meisten Zellen in der Haut von Neurodermitis-Patienten exprimiert. Allerdings sind die dagegen gerichteten Medikamente wie die klassischen Antihistaminika Cetirizin und Loratadin meistens nicht ausreichend wirksam. Neueren Untersuchungen zufolge dürften die Histamin 4-Rezeptoren (HR4) und das bei deren Aktivierung freigesetzte Interleukin 31 eine wesentlichere Rolle bei der Entstehung des Juckreizes spielen. Entsprechende Medikamente befinden sich in Erprobung. Nach Bindung des von Mastzellen freigesetzten Histamins an HR4 auf den Th2-Zellen kommt es zur Produktion und Freisetzung von IL-31. Dieses bindet einerseits IL-31-Rezeptoren an Keratinozyten und Zellen des Immunsystems, die ihrerseits pruritogene Mediatoren freisetzen, stimuliert andererseits aber auch direkt die Synapsen freie Nervenendigungen. Die Höhe des Serumspiegels von IL-31 korreliert direkt mit den Schlafstörungen. Hausstaubmilben können auch über die Freisetzung von Proteasen Juckreiz und Schübe der Neurodermitis auslösen. Verstärkt wird die Entzündungsreaktion durch B-Zellen, IgE-tragende dendritische Zellen, eosinophile Granulozyten und Mastzellen. Weitere Mediatoren des Juckreizes sind das „thymic stromal lymphopoietin“ (TSLP), welches in der Haut von Neurodermitis-Patienten hochreguliert ist, und vor allem aber inflammatorische Neuropeptide, insbesondere die „Substanz P (SP)“ und ihr NK1-Rezeptor. Derzeit befinden sich orale NK1-Rezeptor-Inhibitoren wie Tradipitant und Serlopitant in klinischer Erprobung. Eine weitere Medikamentengruppe sind die Kappa-Opioide, deren Rezeptoren im peripheren und zentralen Nervensystem bei Neurodermitis-Patienten herabreguliert sind. Der orale, selektive Kappa-Opioid-Rezeptor-Agonist Asimadolin befindet sich ebenfalls in klinischer Erprobung. Im Gegensatz zu oralen H1- und H2R-Antihistaminika, die nur einen unzureichenden antipruriginösen Effekt haben, scheint die Blockade des H4-Rezeptors zumindest antiinflammatorisch wirksam zu sein.

Tertiärprävention: Patientenschulung

Die ständige Traumatisierung der Haut durch Kratzen verursacht oberflächliche Verletzungen und damit eine (Zer-)Störung der Hautbarriere, was wiederum eine Verstärkung der Entzündung zur Folge hat usw. Die Unterbrechung dieses „Teufelskreises“ aus Juckreiz - Kratzen - Entzündung muss das Ziel sämtlicher therapeutischer Interventionen sein. Der Juckreiz ist häufig so ausgeprägt, dass unbewusst, auch in der Nacht, gekratzt wird und damit ein ununterbrochener, erholsamer Schlaf praktisch nicht mehr möglich ist. Fast immer ist die gesamte Familie in Mitleidenschaft gezogen. Die Schlafstörung stellt bei vielen Patienten die schwerwiegendste Einschränkung der Lebensqualität dar.

Entsprechend den geltenden Leitlinien für die Therapie der Neurodermitis wird ein Stufen-Schema empfohlen. Die tägliche

Verwendung von Emollientien, einer wirkstofffreien Pflege, stellt die Basis für alle Neurodermitis-Patienten dar - unabhängig vom Vorhandensein einer Entzündung oder eines ausgeprägten Juckreizes. Die tägliche, konsequente Basispflege stellt die effektivste Form der Schubprävention dar! Für die akute und chronische Entzündung stehen stadienabhängig eine Reihe von antiinflammatorisch wirksamen Lokaltherapien mit Kortikosteroiden und Calcineurininhibitoren zur Verfügung. Bei Jugendlichen ab zwölf Jahren kann bei schweren Verlaufsformen auch eine UV-Therapie angeboten werden, für therapieresistente Verläufe stehen eine Reihe von oralen Immunsuppressiva zur Verfügung. Biologika wie Dupilumab oder JAK/STAT-Inhibitoren sind für Kinder und Jugendliche derzeit nicht zugelassen.

Um die notwendige Adhärenz der jungen Patienten zu erreichen, ist eine ausführliche Information der Patienten in einem adäquaten Setting erforderlich, damit diese selbst das Management der Erkrankung übernehmen können („Patient Empowerment“). Kontrollierte Studien haben eindrucksvoll gezeigt, dass es durch das strukturierte Patientenschulungsprogramm für Neurodermitis-Patienten (Neurodermitisschulung) nach dem Curriculum der AGNES zu einer deutlichen Verbesserung nicht nur der klinischen, sondern auch der psychologischen Parameter kommt. In einem Ambulanzbetrieb oder einer vollen Ordination ist es aufgrund fehlender Rahmenbedingungen nicht möglich, eine derartige Schulung durchzuführen. Es wird die Abhaltung in mehreren Modulen zu je zwei Stunden empfohlen, wobei die Trainer aus den Fachrichtungen Dermatologie oder Pädiatrie, Psychologie und Ernährungsmedizin ein multidisziplinäres Team bilden. Um die Neurodermitisschulung, die eine sehr effektive Maßnahme zur Verbesserung der Lebensqualität darstellt, flächendeckend anbieten zu können, wurden in Österreich ab 2010 in einer Initiative der Österreichischen Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie (ÖGDV) laufend Trainer ausgebildet. Bisher werden die Kosten nur in Deutschland flächendeckend von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen. ☉

Literatur bei der Verfasserin und auf www.aerztezeitung.at

**) ao. Univ. Prof. Dr. Dr. Beatrix Volc-Platzer, em. Vorstand der Dermatologischen Abteilung im Donaushospital/SMZ Ost Wien; E-Mail: beatrix.volc-platzer@meduniwien.ac.at*

Lecture Board

Priv. Doz. Dr. Maximilian Aichelburg, Facharzt für Haut- und Geschlechtskrankheiten, Wien

Priv. Doz. Dr. Robert Gruber, Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, Medizinische Universität Innsbruck

Ärztlicher Fortbildungsanbieter

Österreichische Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie (ÖGDV)

Im Rahmen des Diplom-Fortbildungs-Programms der Österreichischen Ärztekammer ist es möglich, durch das Literaturstudium in der ÖÄZ zwei Punkte für das DFP zu erwerben.

Insgesamt müssen vier von sechs Fragen richtig beantwortet sein. Eine Frage gilt als korrekt beantwortet, wenn alle möglichen richtigen Antworten markiert sind.

Achtung: Einsendefrist 12. August 2019

Damit DFP-Punkte bis zum Stichtag des Fortbildungsnachweises am 1. September auf das Fortbildungskonto gebucht werden können, müssen Fragebögen bis zum 12. August 2019 in der Redaktion eingelangt sein (Fax beziehungsweise Datum des Poststempels).

Schicken Sie diese Seite bis 12. August 2019 an:
Verlagshaus der Ärzte GmbH, z. Hd. Claudia Chromy
Nibelungengasse 13, 1010 Wien, Faxnummer: 01/376 44 86
E-Mail: c.chromy@aerzteverlagshaus.at



www.aerztezeitung.at/DFP-Literaturstudium

Bitte deutlich ausfüllen, da sonst die Einsendung nicht berücksichtigt werden kann!

Name:

ÖÄK-Arztnummer:

Adresse:

E-Mail-Adresse:

Zutreffendes bitte ankreuzen:

- Turnusarzt/Turnusärztin
- Arzt/Ärztin für Allgemeinmedizin
- Facharzt/Fachärztin für

- Ich besitze ein gültiges DFP-Diplom.
- Ich nutze mein DFP-Fortbildungskonto.
Bitte die DFP-Punkte automatisch buchen.

Altersgruppe:

- < 30 31-40 41-50 51-60 > 60

1) Welche Faktoren spielen eine wesentliche Rolle bei der Entstehung der Neurodermitis? (eine Antwort richtig)	
a)	Umweltfaktoren
b)	Filaggrinmutationen
c)	Störung der Hautbarriere
d)	überschießende Th2-Immunantwort
e)	alle genannten
2) Welche Aussage trifft für Filaggrin zu? (eine Antwort richtig)	
a)	Filaggrinmutationen sind obligat bei allen Formen der Neurodermitis vorhanden.
b)	Filaggrin ist ein wesentlicher Bestandteil einer funktionsfähigen Hautbarriere.
c)	Entzündung und Filaggrinfunktion sind voneinander unabhängig.
d)	Filaggrinmutationen bestimmen den Verlauf der Neurodermitis.
e)	Filaggrin ist ein Teil des „innate“ Immunsystems.
3) Die typischen Hautsymptome der Neurodermitis bei Jugendlichen sind: (eine Antwort richtig)	
a)	Ekzeme in Ellenbeugen, Axillen und Kniekehlen
b)	mikrobielle Ekzeme an den Streckseiten der Extremitäten
c)	Handekzeme
d)	Fußekzeme
e)	alle genannten.
4) Das Mikrobiom der Haut von Jugendlichen mit Neurodermitis: (eine Antwort richtig)	
a)	entspricht dem Mikrobiom gesunder Haut.
b)	begünstigt Infektionen mit S. aureus.
c)	weist die gleichen Verschiebungen der Kommensale wie bei Rosazea auf.
d)	verhindert die Infektion mit Poxviren.
e)	wird durch die regelmäßige Verwendung von Emollientien nicht beeinflusst.
5) Für die systemische Behandlung der Neurodermitis ist ein Biologikum zugelassen, das welches Target blockiert (Stand Juni 2019)? (eine Antwort richtig)	
a)	TNF
b)	IL-17A
c)	IL-4R
d)	BAFF
e)	alle genannten
6) Die Neurodermitisschulung: (eine Antwort richtig)	
a)	ist eine effektive Methode der Tertiärprävention.
b)	wird nach dem Curriculum der deutschen Arbeitsgemeinschaft Neurodermitisschulung (AGNES) durchgeführt.
c)	wird von einem multiprofessionellen Team (Fachärzte für Dermatologie oder Pädiatrie, Psychologen und Ernährungsmediziner/Ökotrophologen) durchgeführt.
d)	wurde in mehreren randomisierten, kontrollierten Studien evaluiert.
e)	alle genannten Antworten sind richtig.

Zwei Drittel der Fragen richtig beantwortet: 0