



Atopische Dermatitis bei Kindern und Jugendlichen

Das Atopische Ekzem (AE) oder die Atopische Dermatitis (umgangssprachlich Neurodermitis) ist die häufigste chronische Hauterkrankung von Kindern und Jugendlichen. In Deutschland leiden je nach Alter etwa 5–12 % aller Kinder unter dieser Erkrankung des atopischen Formenkreises (allergisch disponierte Erkrankungen mit IgE-Antikörperbildung).

Einleitung

Die Bezeichnung „Neurodermitis“ rührt noch von der alten, längst überholten Vorstellung her, dass es sich hierbei um eine sogenannte psychosomatische Erkrankung handele, deren Entstehung auf der Interaktion von Psyche und Körper beruhe. Dieser Annahme muss auf Schärfste widersprochen werden, da hiermit völlig unbegründete und haltlose Vorwürfe und Schuldgefühle erzeugt werden.

Nahrungsmittelallergien, Asthma bronchiale und Allergische Rhinitis und die Atopische Dermatitis haben über die letzten Jahrzehnte kontinuierlich zugenommen. Die Ursache für diese Zunahme kann nicht alleine über genetische Faktoren erklärt werden, sondern ist auch Folge veränderter Umwelt-, Lebens- und Ernährungsgewohnheiten.

Für die Familien von Kindern mit einem AE ist dieses Erkrankungsbild sehr frustrierend:

Zu der oftmals sehr schweren Beeinträchtigung der kleinen Patienten mit einem äußerlich deutlich veränderten Hautbild und einer massiv eingeschränkten Lebensqualität kommen oftmals noch völlig unbegründete Schuldgefühle der Eltern hinzu. Dies erklärt auch die erste und vordringlichste Aufgabe in einem seriösen Behandlungskonzept: Den Eltern durch rationale Begründungen jegliche Schuld für das Auftreten dieser Erkrankung zu nehmen sowie sichere und wirksame Behandlungskonzepte anzubieten.

Ursachen

Das AE entsteht auf Grundlage einer genetischen Disposition zur Atopie, d. h., auf der vererbten Anlage zu einer Neigung, atopische Erkrankungen zu entwickeln. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Kind an einem AE erkrankt, liegt bei einem Elternteil mit Atopie bereits bei 30–50 %; bei 2 betroffenen Elternteilen bei 60–80 %. Auch wenn es nicht ein spezielles „AE-Gen“ gibt, konnten doch mehrere Genorte identifiziert werden, bei denen Veränderungen („Polymorphismen“) mit einem erhöhten Risiko für AE verbunden sind. Besonders hervorzuheben ist hierbei die Mutation im sogenannten Filaggrin-Gen, einem Genabschnitt, welcher

für die Kodierung von Proteinen verantwortlich ist, die für die Struktur der Epidermis mitverantwortlich sind (Filament-aggregierende Proteine). Letztlich stellt das Atopische Ekzem einen Defekt der epidermalen Barriere-Funktion dar. Die erhöhte Durchlässigkeit der Epidermis begünstigt das Eindringen von Schadstoffen, (bakteriellen Toxinen, Allergenen) und den Verlust von Wasser nach außen. Das erklärt die beiden wesentlichen Faktoren des AE: Chronische Entzündung und erhöhte Hauttrockenheit.

Hinzu kommt als 3. Faktor die eigentliche Atopie, nämlich die Bereitschaft, nach Kontakt mit Fremdproteinen IgE- (statt IgG-) Antikörper zu produzieren, die dann bei erneutem Kontakt mit demselben Protein eine allergische Entzündung auslösen. Diese ist gekennzeichnet durch das T2-Entzündungsmuster, bei dem T-Helferzellen vom Typ-II (Th2) vermehrt Interleukin (IL-) 4, 5 und 13 produzieren und dadurch zu vermehrter Infiltration von Eosinophilen, IgE-Produktion, Mukus-Überproduktion und Ödemen führen. Moderne Therapiekonzepte greifen genau an diesen pathogenetisch zentralen Mechanismen an.

Das AE stellt den Beginn des „Atopischen Marches“ dar: Der Barriere Defekt begünstigt das Eindringen von Allergenen; Patienten mit einem schweren AE im Kleinkindalter entwickeln zu 50–75 % im jugendlichen Alter eine Allergische Rhinitis oder Asthma bronchiale. Eine Nahrungsmittelallergie (NMA) stellt nicht die Ursache der Erkrankung dar, kann aber Ekzemschübe begünstigen. Lediglich ca. 1/3 der Patienten mit AE haben eine klinisch manifeste NMA, bei einem weiteren Drittel finden sich lediglich Sensibilisierungen ohne klinische Relevanz, bei einem weiteren Drittel finden sich weder Sensibilisierung noch allergische Reaktion auf Nahrungsmittel.

Triggerfaktoren

Nicht zu verwechseln mit den grundsätzlichen Ursachen eines AE sind die zahlreichen möglichen Triggerfaktoren, die zur oft schubweisen Verschlechterung des Hautbildes und zu den typischen klinischen Symptomen führen. Für das Management des AE ist die genaue Analyse der spezifi-



Prof. Dr. med.
Eckard Hamelmann

schen Triggerfaktoren von großer Bedeutung. Dies darf jedoch nicht dazu verleiten, hier Hoffnung auf Heilung zu schüren, die letztlich nur der individuelle Verlauf bei ca. 1/3 der betroffenen Kleinkinder bringen wird. Ein weiteres Drittel hingegen wird eine bleibende oder sogar zunehmend schwere Symptomatik entwickeln.

Klinisches Bild

Ein erster Hinweis auf ein AE ist oftmals eine ausgeprägte Trockenheit der Haut oder leichte Einrisse hinter den Ohrfläppchen beim Säugling. Das eigentliche Ekzem manifestiert sich meist erst ab dem 3. Lebensmonat und betrifft hier vor allem das Gesicht und die Streckseiten der Extremitäten, dann im Laufe der nächsten Monate auch häufig den Stamm. Die Ausprägung variiert erheblich: Von etwas vermehrter Trockenheit bis hin zum ausgeprägten Ekzem des fast gesamten Integuments ist jede Ausprägung zu beobachten.

Bei den Patienten, die auch als Schulkinder noch unter der Erkrankung leiden, finden sich häufig die Zeichen der chronischen Entzündung: Starke bis stärkste Trockenheit der Haut (Xerosis), Vergröberung der Hautlamellen (Lichenifikation), Kratzspuren (Exkoriation) durch den zunehmenden Juckreiz, Hand- und Fußekzeme sowie häufige Schübe bei Exposition mit Allergenen oder bakteriellen Toxinen.

Bei ca. 10 % der Kinder mit AE zeigt sich das sogenannte „**numuläre Ekzem**“ mit kreisrunden, scharf begrenzten ekzematösen Stellen, die vornehmlich am Stamm, gelegentlich auch an den Extremitäten, lokalisiert sind. Zwischen diesen münzförmigen Ekzembereichen ist die Haut oft wenig bis gar nicht beeinträchtigt. Ebenfalls bei ca. 5–10 % der Kinder mit AE liegt die sogenannten „**Papulopruriginöse Form**“ vor: Einzelstehende, stark juckende, rötliche Papeln und Flüssigkeits-gefüllte Papulovesikel.

Das klinische Erscheinungsbild ist durch den schubweisen Verlauf insbesondere nach Exposition mit den Triggerfaktoren gekennzeichnet. Häufige **Komplikationen** sind:

- Sekundärinfektionen mit Bakterien, bes. Staphylokokken und Streptokokken
- Virale Infektionen, vor allem mit Herpesviren, bis hin zu einer schweren, systemischen Superinfektion als Ekzema herpeticatum
- Pilzinfektionen

Diagnostik

Die Diagnose eines AE ist eine klinische. Zu Beginn steht die Erhebung der **Anamnese**, insbesondere der atopischen Eigen- und Familienanamnese. Eine **Untersuchung** des gesamten Hautinteguments und eine exakte Dokumentation der befallenen Stellen und Morphen sind obligat. Eine **allergologische Diagnostik** sollte bei unklaren Triggerfaktoren zum Ausschluss einer Sensibilisierung bzw. klinisch manifesten NMA erfolgen. Hautbiopsien sind nur im Einzelfall zur differentialdiagnostischen Abgrenzung

notwendig. Die genaue Erfassung möglicher **Triggerfaktoren** (s. o.) ist wichtiger Bestandteil der Diagnostik.

Objektivierung des Schweregrades

Schweres AE stellt für die betroffenen Kinder und für die gesamte Familie eine enorme Belastung dar. Das Hautbild ist oft deutlich verändert, der Juckreiz ist quälend, der Schlaf beeinträchtigt, die Interaktion zwischen Eltern/Fürsorgenden und den Patienten angespannt, die Konzentrationsfähigkeit und schulische Leistungsfähigkeit sind oft stark eingeschränkt, häufig treten Ekzemschübe und Komplikationen auf. Dies zeigt, welche große Verantwortung die Behandlung von Patienten mit einem schweren Verlauf bedeutet und wie wichtig eine Objektivierung des Schweregrades ist.

Zur Messung des Schweregrades können validierte Messinstrumente eingesetzt werden, hier haben sich insbesondere der SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis) – und der EASI (Eczema Area and Severity) – Index bewährt.

Behandlung

Die Behandlung des schweren AE erfolgt multimodal, interprofessionell und intersektoral und schließt in einem therapeutischen Dreieck die Patienten, die Eltern/Fürsorgenden sowie die Behandelnden ein. Eine genaue Aufklärung von Patienten und Eltern über das Wesen der Erkrankung und Möglichkeiten zur Therapie ist ein wesentlicher Bestandteil des Behandlungskonzeptes und sollte zumindest bei schwer betroffenen Patienten in Form einer standardisierten strukturierten **Neurodermitis-Schulung** erfolgen, die von den Krankenkassen erstattet wird. Die genaue Erfassung der möglichen **Triggerfaktoren** und deren weitestgehende Eliminierung ist von besonderer Relevanz im Management des AE. Für jeden Patienten wird eine individuelle **Stufentherapie** erarbeitet, besprochen und für die sich anschließende ambulante Behandlung ausgehändigt.

Die Indikationsstellung zur antientzündlichen Systemtherapie des AE kann unter Verwendung eines standardisierten Fragebogens überprüft werden, dieser enthält:

- **Objektivierung des Schweregrades:** EASI >15 oder SCORAD >40; befallene Körperoberflächen >10%; hohe Frequenz von Ekzemschüben.
- **Subjektive Belastung:** Starker Juckreiz, starke Beeinträchtigung der Lebensqualität; starke Störung des Nachtschlafs.
- **Fehlendes Ansprechen** auf Therapie: Kein hinreichendes Ansprechen auf lokal- oder Fototherapie.

Triggerfaktor	Beispiel
Nahrungsmittelallergene	Kuhmilch, Ei, Weizen, Baumnüsse, Erdnüsse, Soja
Säurehaltige Nahrungsmittel	Zitrusfrüchte, Tomaten
Respiratorische Allergene	Hausstaubmilben, Pollen
Infekte	Banale Erkältungen, Gastroenteritis
Klimafaktoren	Starke Hitze, starke Kälte, Schwitzen
Kleidungsmittel	Wolle, synthetische Kleidungsmittel
Andere Irritationen	Austrocknung der Haut durch häufiges Baden
Seelischer Stress	Innerfamiliäre Konflikte, Schulangst

Tabelle: Triggerfaktoren

Medikament	Zulassung bei Kindern und Jugendlichen	Bewertung
Orale Glukokortikosteroide	Keine expliziten Zulassungsstudien. Behandlung von Kindern und Jugendlichen nur in Ausnahmefällen	Eine Kurzzeittherapie mit oralen Glukokortikosteroiden führt zu deutlichen Therapieeffekten. Wegen der unerwünschten Arzneimittelwirkungen soll eine längerfristige Therapie nicht erfolgen
Dupilumab (Dupixent)	Zulassung bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Der Einsatz wird bei chronischem, moderatem bis schwerem AE, welches mit topischen Medikamenten alleine nicht ausreichend behandelt werden kann, für Jugendliche und Erwachsene und für Kinder ab dem 6. Lebensjahr empfohlen.
Ciclosporin	Erwachsene Patienten, Off-Label < 16 Jahren	Kurz- und mittelfristiger Einsatz bei chronischem, schwerem AE bevorzugt im Erwachsenenalter

Tabelle: Zugelassene Medikamente für die Systemtherapie des AE bei Kindern und Jugendlichen

Betroffene Patienten haben einen erheblichen Leidensdruck mit deutlich eingeschränkter Lebensqualität. Die Einführung neuer, immunmodulierend wirkender Medikamente, die sich kausal gegen den zugrundeliegenden Entzündungsmechanismus richten, stellt in der Behandlung des schweren AE eine Revolution dar und hat die Möglichkeiten zur Behandlung auch sehr schwerer Formen deutlich erweitert und verbessert. Weiterhin stehen systemische Glukokortikoide und breiter wirkende systemische Immunsuppressiva zur Systemtherapie zur Verfügung.

Die Zulassung von Dupilumab für die Behandlung von moderatem bis schwerem AE stellt eine deutliche Erweiterung des Behandlungsspektrums dar. Der monoklonale Antikörper richtet sich gegen den IL-4-Rezeptor auf den Effektorzellen und blockiert dadurch die Wirkung gleich von 2 Schlüssel-Zytokinen der atopischen Entzündung: IL-4 und IL-13. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Antikörpertherapie wurde in mehreren klinischen Studien belegt: Zunächst wurde in Dosisfindungsstudien (Phase IIb) an mehreren hundert erwachsenen Patienten die optimale Dosis erprobt, mit der eine signifikante Verbesserung im EASI-Hautscore, der Lebensqualität und beim Juckreiz erreicht werden konnte. Im Anschluss wurde in Zulassungsstudien (Phase III) gezeigt, dass die Behandlung mit Dupilumab (Monotherapie über 16 Wochen) bei signifikant mehr erwachsenen Patienten als mit Placebo zu einer nahezu oder vollständigen Abheilung der betroffenen Ekzeme, zu einer signifikanten Verbesserung im Hautscore (EASI) und zu einer erheblichen Reduktion von Juckreiz, Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität führte. Als wesentliche Nebenwirkungen der Therapie wurden Lokalreaktionen nach subkutaner Injektion und eine unspezifische Konjunktivitis (ca. 3-5 % der Dupilumab-Behandlungsgruppe) berichtet. In einer weiteren großen Zulassungsstudie wurde Dupilumab (Kombinationstherapie Dupilumab und Placebo plus topische Kortikosteroide) über 1 Jahr an mehreren hundert erwachsenen Patienten mit moderatem bis schwerem AE eingesetzt. Der primäre Endpunkt (die vollständige oder fast vollständige Abheilung gemessen am IGA 0 / 1 in Woche 16) konnte bei dreimal mehr Patienten mit Dupilumab als bei Placebo erreicht werden. Insbesondere der langanhaltende Therapieerfolg über das gesamte Jahr konnte die hohe Wirk-

samkeit in dieser Patientengruppe bestätigen. Auch hier trat neben den Lokalreaktionen an der Injektionsstelle eine Konjunktivitis als wesentliche Nebenwirkung etwa doppelt so häufig wie in der Placebo-Gruppe auf.

Diese Ergebnisse konnten auch in einem Kollektiv von Patienten mit moderatem bis schwerem AE repliziert werden, die nicht mehr auf Ciclosporin ansprechen oder bei denen dieser Wirkstoff kontraindiziert war.

Im August 2019 erfolgte außerdem die Zulassung von Dupilumab für Patienten ab 12 Jahren mit mittelschwerem bis schwerem AE. In der entsprechenden Studie konnte beobachtet werden, dass nach 16 Wochen ca. 1/4 der Teilnehmer keine oder nur noch minimal klinische Zeichen des AE aufwiesen.

Ca. 50 % der Patienten erreichten eine klinisch bedeutsame Verbesserung des Juckreizes, während dies nur bei ca. 10 % in der Placebo-Gruppe beobachtet wurde. Entsprechend konnte sich die Lebensqualität der Jugendlichen bei 60 % der mit Dupilumab Behandelten im Vergleich zu 20 % in der Placebo-Gruppe klinisch bedeutsam verbessern. Auch in diesem Patientenkollektiv stellte neben den Lokalreaktionen an der Injektionsstelle die Konjunktivitis die wesentliche Nebenwirkung dar. Ende 2020 wurde aufgrund der Ergebnisse und Daten des LIBERTY AD-Programms eine Zulassungserweiterung für Kinder mit schwerem AE von sechs bis elf Jahren erteilt.

Fazit

Mit Zulassung von Dupilumab kann nun auch bei Kindern und Jugendlichen ab sechs Jahren mit schwerer Neurodermitis sowie bei Kinder und Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer Neurodermitis ein erster Wirkstoff eingesetzt werden, der sich kausal gegen das zugrundeliegende Entzündungsmuster des AE richtet. Die überzeugenden Ergebnisse der Zulassungsstudien bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen führten zu einer klaren Therapieempfehlung.

Die Behandlung dieser Patienten sollte in Zentren und Praxen mit Erfahrung im Management von schwerem AE und dem Einsatz von Biologika erfolgen. Außerdem können diese Patienten für die genaue Erfassung von Wirkungen und Nebenwirkungen in das Register der Patienten mit Schwerem AE (TREAT) eingeschlossen werden.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ Prof. Dr. med.
Eckard Hamelmann
Direktor | Universitätsklinik für
Kinder- und Jugendmedizin
Ärztlicher Direktor | Kinderzentrum
Bethel, EvKB
Universitätsklinikum OWL |
Universität Bielefeld
P: Burgsteig 13, 33617 Bielefeld
www.kinderklinik-bethel.de

Weitere Informationen
www.sanofi.com
www.daab.de
www.neurodermitis.net