



PD Dr. med. Dr. sc. nat.
Antonio Cozzio
St. Gallen



Prof. Dr. med.
Peter Schmid-
Grendelmeier
Zürich



Prof. Dr. med.
Brunello Wüthrich
Zollikerberg

Eine chronisch-entzündliche Hauterkrankung

Neurodermitis

Die Neurodermitis ist eine häufige, chronisch-entzündliche Hauterkrankung, die durch Ekzeme und Juckreiz charakterisiert ist. Die Pathogenese der Neurodermitis ist multifaktoriell und umfasst eine gestörte Hautbarriere, ein verändertes Hautimmunsystem und das Hautmikrobiom. Die wichtigste Therapie ist die Rückfettung der Haut, Ekzeme müssen mit topischen Steroiden oder Calcineurin Inhibitoren behandelt werden. Eine systemische Therapie ist selten nötig.

Die Neurodermitis ist eine chronisch entzündliche Hauterkrankung.

Die Neurodermitis ist eine chronische Erkrankung, die schubförmig verläuft und durch juckende Hautekzeme charakterisiert ist (1). Bei den meisten Patienten ist die Neurodermitis Teil des atopischen Krankheitskomplexes, der zusätzlich die allergische Rhinokonjunktivitis, das allergische Asthma und Lebensmittelallergien umfasst. Die Neurodermitis ist eine sehr häufige Hauterkrankung. In den Industrieländern sind 15-30% der Kinder und bis zu 10% der Erwachsenen betroffen. Bei knapp der Hälfte aller Patienten tritt die Neurodermitis erstmals in den ersten sechs Lebensmonaten auf (2). Sowohl die Neurodermitis als auch die Atopie treten familiär gehäuft auf. Obwohl die Neurodermitis so häufig ist und ein signifikantes gesundheitsökonomisches Problem darstellt, ist ihre Pathogenese noch nicht in allen Details geklärt.

Die Neurodermitis ist eine multifaktorielle Erkrankung

Die Neurodermitis ist durch eine gestörte Hautbarriere charakterisiert. Bei etwa der Hälfte der Patienten lässt sich eine gestörte Funktion des Hautstrukturproteins Filaggrin nachweisen (3). Zudem hat die Haut bei Neurodermitis einen höheren pH Wert als gesunde Haut, was den Säureschutzmantel der Haut schwächt. Die gestörte Hautbarriere führt zu gesteigertem transepidermalem Wasserverlust und insgesamt trockener Haut. Diese trockene Haut ist ein Charakteristikum der Neurodermitis und ein entscheidender Faktor in der Therapie (4). Gleichzeitig ist das Immunsystem der Neurodermitis Haut im Sinne eines veränderten Expressionsmusters antimikrobieller Peptide und Zytokine im Vergleich zur gesunden Haut charakterisiert (5). Die gestörte Hautbarriere und das veränderte Hautimmunsystem bei Neurodermitis fördern die Besiedelung der Haut mit Mikroorganismen wie Bakterien und Pilzen, was nach neuesten Erkenntnissen zur Entstehung der Ekzeme beiträgt.

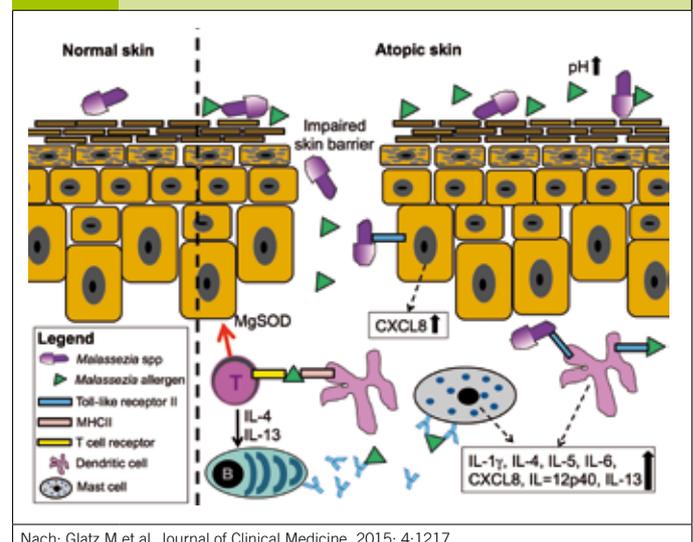


Dr. med. Martin Glatz
Zürich

Das Hautmikrobiom spielt eine Rolle bei der Entstehung von Ekzemen

Ein Fokus der modernen Neurodermitisforschung liegt auf der Rolle des Hautmikrobioms, der Gesamtheit der Mikroorganismen auf der Haut, bei der Entstehung von Ekzemen. Dieser interessante Aspekt soll hier beispielhaft am Hefepilz Malassezia besprochen werden. Malassezia ist auf gesunder Haut die häufigste Pilzspezies. Interessanterweise ist im Gegensatz zu Hautgesunden die Hälfte der Patienten mit Neurodermitis gegen Malassezia sensibilisiert, hat also Malassezia-spezifische IgE Antikörper im Serum oder hat einen positiven Hautpricktest mit Malassezia Extrakt (6). Der Serumtitert Malassezia-spezifischer IgE Antikörpern korreliert mit dem Schweregrad der Neurodermitis erwachsener Patienten(7). Die Sensibilisierung erfolgt über Allergene, die Lymphozyten und dendritische Zellen aktivieren. Bei fast neutralem pH Wert, wie er für die gestörte Hautbarriere von Neurodermitis Patienten typisch ist, sezerniert Malassezia mehr Allergene als in der sauren Umgebung gesunder Haut (8). Für einige dieser Allergene wurde ein direkter Ekzem-fördernder Mechanismus bei der Neurodermitis postuliert. So besitzt Mala s 11, eine Mangansuperoxiddismutase von M. sympodialis, eine zu 50% homologe Aminosäuresequenz mit der humanen Mangansuperoxiddismutase in humanen Keratinozyten. Eine Sensibili-

ABB. 1 Pathogenetische Mechanismen der Ekzementstehung durch Malassezia



sierung gegen Malassezia kann daher auto-reaktive T Lymphozyten induzieren, die gegen das humane Enzym in Keratinozyten kreuzreagieren und so ein Hautekzem hervorrufen können(9). Weiters fördert Malassezia über die Aktivierung von Toll-like Rezeptoren die Ausschüttung ekzemfördernder Zytokine (Abb. 1).

Ekzeme und Juckreiz sind typische Zeichen der Neurodermitis

Die Ekzeme bei Neurodermitis zeigen einen oft alters-typischen Verlauf. Oft treten Ekzeme schon im Kleinkindesalter auf, grundsätzlich können Individuen jeden Alters betroffen sein. Erstes Zeichen bei Säuglingen sind dicke weiss-gelbe Schuppen an der Kopfhaut (Milchschorf) sowie Ekzeme im Gesicht und an den Streckseiten der Extremitäten. Bei Kindern und Jugendlichen entstehen die Ekzeme oft an den Beugeseiten der Extremitäten, während bei Erwachsenen alle Körperstellen betroffen sein können, besonders häufig die Kopf-Hals-Region (10) (Abb. 2 und 3). Wegen der über viele Monate und Jahre wiederkehrenden Entzündung weisen die ekzematösen Hautstellen eine Verdickung und vergrößerte Hauttextur auf, was als Lichenifikation bezeichnet wird. Typisch für die Neurodermitis ist der schubförmige Verlauf, bei dem sich Phasen mit Ekzemen und Juckreiz mit Perioden oft vollständiger Beschwerdefreiheit abwechseln. Auslöser für Ekzemschübe sind von Patient zu Patient verschieden, häufig jedoch mechanische Reizung wie Reibung durch Kleidung, Schwitzen und natürlich Vernachlässigung der Therapie. Neben den Ekzemen hat der oft massive Juckreiz mit Schlafmangel und Konzentrationsstörungen den grössten Einfluss auf die Lebensqualität von Neurodermitis Patienten.

Die Diagnose der Neurodermitis wird klinisch und anhand der Anamnese gestellt

Es gibt keinen Labortest, der eine Neurodermitis diagnostizieren kann. Auch das histopathologische Bild ist nur hinweisend auf aber nicht spezifisch für eine Neurodermitis Die Histopathologie hilft jedoch, mögliche Differentialdiagnosen wie zum Beispiel ein Hautlymphom auszuschliessen. Die Diagnose der Neurodermitis wird anhand des klinischen Bildes und der Anamnese mit der Erhebung des bisherigen Krankheitsverlaufes (z. B. Beginn in der Kindheit), der positiven Familienanamnese und dem Vorliegen anderer Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis gestellt. Die klinische Erfahrung des Arztes ist für die korrekte Diagnosestellung jedem publizierten diagnostischen Kriterium überlegen (10).

Die wichtigste Therapie der Neurodermitis ist die Rückfettung der Haut

Die Neurodermitis ist durch trockene Haut charakterisiert. Daher ist die konsequente, tägliche und meist lebenslange Rückfettung der gesamten Haut die wichtigste Therapie bei jedem Neurodermitis Patienten (10,11). Ihrer Bedeutung entsprechend wird diese Therapie richtigerweise als Basistherapie bezeichnet. Jeder Neurodermitis Patient muss von seinem behandelnden Arzt in die richtige Anwendung dieser Basistherapie eingewiesen werden. Das Eincremen sollte zweimal täglich morgens und abends, in einer sauberen, ruhigen und für den Patienten angenehmen Atmosphäre erfolgen. Vor dem Eincremen müssen die Hände gewaschen werden, damit die Verteilung von Ekzem-fördernden Mikroorganismen minimiert wird. Das Eincremen erfolgt vom Kopf aus, von oben nach unten, bis zu den Füßen. Jeder Körperteil muss eingecremt werden, auch die ekzemfreie



Abb. 2: 21-jähriger Patient mit Neurodermitis. Typische Ekzeme mit Rötung, Schuppung und Exkoriation an den grossen Beugen (hier: Kniekehlen beidseits). Quelle: Dermatologische Klinik, Universitätsspital Zürich.



Abb. 3: 21-jähriger Patient mit Neurodermitis. Ekzeme mit Exkoriation an den Armstreckseiten und am unteren Stamm.

Quelle: Dermatologische Klinik, Universitätsspital Zürich.

Haut. Die Zusammensetzung und Galenik der Basistherapie sowie die verwendete Menge ist für jeden Patienten verschieden. Grundsätzlich sollte die Haut 15 Minuten nach dem Eincremen nicht mehr so fett sein, dass keine Kleidung angezogen werden kann, aber nach einer Stunde auch nicht wieder staubtrocken.

Die meisten Neurodermitis Patienten benötigen eine entzündungshemmende Therapie

Bestehende Ekzemstellen werden 15-30 Minuten nach der Basistherapie mit einer entzündungshemmenden Creme oder Salbe eingecremt. Hierzu stehen Steroidpräparate oder steroidfreie topische Calcineurininhibitoren zur Verfügung. Steroide werden einmal pro Tag verwendet. Es sollten moderne, doppelt-veresterte Steroide verwendet werden. Sogenannte milde Hydrokortisone dienen nur zur Beruhigung von Arzt und Patient, haben aber ein schlechtes Wir-

kungs-/Nebenwirkungsprofil. Der Kortisonangst von Patienten kann mit Aufklärung und kompetenten Informationsbroschüren entgegengewirkt werden, die zum Beispiel auf der Homepage der Allergiestiftung aha! abgerufen werden können (www.aha.ch). Topische Calcineurininhibitoren müssen zweimal täglich aufgetragen werden, sind aber in ihrer Wirkung schwächer als die meisten Steroide (11). Im Falle schwerer Neurodermitis bewährt sich eine UV Therapie oder eine systemische Therapie. In der Schweiz ist hierzu nur Cyclosporin A zugelassen. Andere Immunsuppressiva wie Methotrexat oder Azathioprin sind wirksam und können off-label angewandt werden (12). Alternative Therapieansätze wie Bioresonanz, Homöopathie oder Akupunktur sind für sich alleine unwirksam. Seit kurzem steht das erste Biologikum, Dupilumab, zur Behandlung der Neurodermitis zur Verfügung. Erste Erfahrungen in der Schweiz sind vielversprechend. Der Einsatz von Dupilumab ist vorerst nur einer kleinen Gruppe sehr schwer betroffener und nicht anders therapierbarer Neurodermitis Patienten vorbehalten. Grundsätzlich sollte diese Therapie zumindest vorerst nur in spezialisierten Neurodermitis Zentren durchgeführt werden. In den nächsten Jahren sind eine Vielzahl weiterer Biologika zur Therapie der Neurodermitis zu erwarten, was die Therapie dieser sehr belastenden Erkrankung sicher revolutionieren wird.

Viele Neurodermitis Patienten sind verzweifelt

Aufgrund des chronischen Verlaufes und des starken Juckreizes sind viele Neurodermitis Patienten frustriert, was negative Auswirkungen auf die Arzt-Patient-Beziehung und die Therapie Compliance hat. Dem kann nur ausreichend Zeit und die umfassende Aufklärung über die korrekte Therapie sowie über Auslöser von Ekzemschüben und Vermeiden dieser Auslöser entgegenwirken. Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass die Neurodermitis eine chronische, nicht heilbare Erkrankung ist. Ein Wiederauftreten von Ekzemen nach Stopp der Basistherapie und/ oder der entzündungshemmenden topischen oder systemischen Therapie ist daher nicht überraschend und kein Indikator für ein Therapieversagen.

Dr. med. Martin Glatz

Allergiestation, Dermatologische Klinik, Universität und Universitätsspital Zürich
Gloriastrasse 31, 8091 Zürich
martin.glatz@usz.ch

Take-Home Message

- ◆ Die Neurodermitis ist eine chronisch-rezidivierende Hauterkrankung und nicht heilbar.
- ◆ Wichtigste Therapie ist die tägliche Rückfettung der gesamten Haut (Basistherapie).
- ◆ Ekzemstellen müssen gezielt mit topischen Steroiden oder Calcineurin Inhibitoren behandelt werden.
- ◆ Seit kurzem ist das erste, vielversprechende Biologikum zur Therapie der Neurodermitis verfügbar.

✚ **Interessenskonflikte:** Der Autor hat in Zusammenhang mit diesem Artikel keine Interessenskonflikte deklariert.

Literatur

1. Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2008;358:1483-94.
2. Williams H, Flohr C. How epidemiology has challenged 3 prevailing concepts about atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:209-13.
3. McAleer MA, Irvine AD. The multifunctional role of filaggrin in allergic skin disease. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:280-91.
4. De Benedetto A, Kubo A, Beck LA. Skin barrier disruption: a requirement for allergen sensitization? *J Invest Dermatol* 2012;132:949-63.
5. Kuo IH, Yoshida T, De Benedetto A, Beck LA. The cutaneous innate immune response in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:266-78.
6. Mittermann I, Wikberg G, Johansson C, et al. IgE Sensitization Profiles Differ between Adult Patients with Severe and Moderate Atopic Dermatitis. *PLoS One* 2016;11:e0156077.
7. Glatz M, Buchner M, von Bartenwerffer W, et al. Malassezia spp.-specific Immunoglobulin E Level is a Marker for Severity of Atopic Dermatitis in Adults. *Acta Derm Venereol* 2015;95:191-6.
8. Selander C, Zargari A, Mollby R, Rasool O, Scheynius A. Higher pH level, corresponding to that on the skin of patients with atopic eczema, stimulates the release of Malassezia sympodialis allergens. *Allergy* 2006;61:1002-8.
9. Schmid-Grendelmeier P, Fluckiger S, Disch R, et al. IgE-mediated and T cell-mediated autoimmunity against manganese superoxide dismutase in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1068-75.
10. 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. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30:729-47.
11. Ring J, Alomar A, Bieber T, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:1045-60.
12. Ring J, Alomar A, Bieber T, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:1176-93.