



Topische Immunsuppression bei atopischer Dermatitis

Ein bewährtes Behandlungskonzept wird erweitert

*Liebe Kolleginnen,
liebe Kollegen!*

Die atopische Dermatitis (auch Neurodermitis) ist eine stark juckende, entzündliche und chronisch rezidivierende Hauterkrankung mit typischer Lokalisation an Gesicht und Hals sowie Beuge- und Streckseiten der Extremitäten. Äußere Kennzeichen der Erkrankung sind trockene, gerötete, sich schuppende und verschorfende Hautareale (Milchschorf). Im akuten Stadium herrschen erythematöse Veränderungen vor, während bei chronischen Läsionen bevorzugt eine Verdickung der Haut mit Vergrößerung der Hautlinien (Lichenifikation) auftritt. Während der letzten 30 Jahre ist die Häufigkeit der atopischen Dermatitis ständig gestiegen. Zahlen aus unterschiedlichen Ländern zeigen eine Inzidenz von 5–20% bei Kindern und ca. 3% bei Erwachsenen. Damit ist die atopische Dermatitis die häufigste chronische Hauterkrankung bei Kindern.

Ursachen der atopischen Dermatitis

Die Pathogenese der Erkrankung ist multifaktoriell. Sicher ist eine **starke genetische Komponente**. So sind eineiige Zwillinge sehr oft gemeinsam betroffen (Konkordanzrate 75–90%), während die Konkordanzrate bei zweieiigen Zwillingen nur 25% beträgt. Darüber hinaus findet man bei den betroffenen Patienten oft andere atopische Erkrankungen (Asthma, allergische Rhinitis) oder eine atopische Dermatitis in der Familienanamnese. Als weiterhin gut dokumentiert gilt die **Beteiligung des Immunsystems**. So weisen etwa 85% der Patienten mit atopischer Dermatitis erhöhte IgE-Serumtitere auf. Außerdem lassen sich in den betroffenen Hautarealen Infiltrate aus T-Lymphozyten (hauptsächlich akute Läsionen), eosinophilen Granulozyten, Makrophagen und Mastzellen (hauptsächlich chronische Läsionen) sowie erhöhte Konzentrationen von Interleukinen (IL) wie IL-4, IL-5 und IL-3 nachweisen. Es wird vermutet, dass sich infolge einer immunregulatorischen Störung eine vermehrte IgE-vermittelte Antigenpräsentation in der Haut verbunden mit einer dermatotoxischen Aktivität bestimmter T-Lymphozyten (T₂-Helferzellen bzw. CD4⁺-T-Zellen) entwickelt. Es gibt ebenfalls gute Hinweise für eine Beteiligung von CD1a-positiven dermalen Dendrozyten und Langerhanszellen, die vermehrt IgE-Rezeptoren (FCER1) bilden, IgE binden und eine Allergen-induzierte T-Lymphozytenaktivierung auslösen. Die beschriebene immunregulatorische Störung erklärt auch die häufigen Typ-1-Sofortreaktionen bei Hauttests sowie die Reaktionen auf

bestimmte Allergene, die bei Patienten mit atopischer Dermatitis einen akuten Schub auslösen und die Progredienz der Erkrankung verschlimmern können.

Nicht-pharmakologische Maßnahmen

Die Säulen der nicht-pharmakologischen Therapie sind **Allergenkarenz** und adäquate **Hautpflege**. Vielfältige Allergene kommen infrage. Hierzu zählen u.a. Hausstaub (Milben), Pollen, Nahrungsmittel (s.u.), Tierhaare, Textilien (Wolle) und Putzmittel. Die beste Strategie besteht darin, die verschiedenen Allergene in jedem einzelnen Fall zu identifizieren und Maßnahmen zu deren Reduktion bzw. Vermeidung zu treffen. Dies kann z.B. zu einem individuellen Ernährungsplan führen. Auch wenn Reaktionen auf ein bestimmtes Allergen (z.B. Kuhmilchprodukte) oft auf andere Allergene übertragbar sind (z.B. Erdnüsse), wird eine generelle und nicht ärztlich kontrollierte Vermeidung von Nahrungsmitteln wie Eier, Kuhmilchprodukte, Erdnüsse oder Weizen (z.B. Neurodermitis-Diäten) nicht empfohlen. Dagegen haben mehrere klinische Studien Hinweise für eine positive Wirkung von milbendichten Matratzenbezügen erbracht. Dabei kam es zu einer Verlängerung der Remissionszeiten und der juckfreien Perioden. Die Hautpflege sollte auf die Besonderheiten der Haut des Atopikers abgestimmt sein. Empfohlen werden längere, lauwarmer Bäder, milde pH-neutrale und rückfettende Seifen sowie die Verwendung rückfettender Salben oder Cremes.

Pharmakologische Therapie

Die Standardtherapie bei akuten Schüben der atopischen Dermatitis ist die topische Immunsuppression mit schwachen (Hydrocortison) und mittelstark (z.B. Prednicarbat) wirksamen **Glukokortikoiden**. In mehreren kontrollierten klinischen Studien führten topische Glukokortikoide in 75–87% der Fälle zu einer deutlichen Reduktion der Dermatitis, während dieser Effekt in den Kontrollgruppen nur bei 8–23% der Fälle auftrat. Darüber hinaus wird mittels ein- bis zweimal wöchentlicher Gabe von Hydrocortisonsalben (1–2,5%) eine Prophylaxe zur Verlängerung der Remissionszeiten versucht. Als wichtigste Nebenwirkung der topischen Kortikoidtherapie gilt die Hautatrophie. So zeigten Ultraschallmessungen eine signifikante, jedoch innerhalb einiger Wochen reversible Verminderung der Hautdicke. Wirkungen und Nebenwirkungen einer Langzeitbehandlung mit Kortikoiden sind nicht ausreichend untersucht. Allerdings scheinen topische Kortikoide >>



THERAPEUTISCHE OPTIONEN BEI ATOPISCHER DERMATITIS

Wirksamkeit belegt

- **topische Glukokortikoide (Standard)**
- topisches Tacrolimus (Reserve)
- systemische Glukokortikoide (Reserve)
- systemisches Ciclosporin (Reserve)
- Phototherapie

Wirksamkeit wahrscheinlich

- Verminderung von Hausstaubmilben (milbendichte Matratzenbezüge)

Wirksamkeit unbekannt

- Diäten
- Verlängerung der Stillzeit
- Diät bei stillenden Müttern

Wirksamkeit unwahrscheinlich

- topische Antibiotika und Kortikoide

auch bei einer mittleren Anwendungsdauer von 6,5 Jahren keine suppressive Wirkung auf die endogene Steroidproduktion in der Nebennierenrinde zu haben. Langzeitnebenwirkungen von systemischen Kortikoiden wie Magenulzera, Diabetes oder Osteoporose sind daher bei der begrenzten topischen Immunsuppression unwahrscheinlich. In schweren Fällen oder bei Unwirksamkeit der topischen Kortikoide kommen Reservetherapien zur Anwendung. Hierzu zählen (siehe Kasten) die systemische Gabe von mittelstarken Glukokortikoiden oder Ciclosporin und die Phototherapie (UVA + UVB, evtl. +Psoralen). Seit kurzer Zeit steht bei Kortikoid-Unwirksamkeit auch eine neue topische Therapie mit dem Immunsuppressivum Tacrolimus zur Verfügung (Protopic®).

Topische Immunsuppression mit Tacrolimus

Tacrolimus ist ein aus *Streptomyces tsukubaensis* gewonnenes Makrolid mit starken immunsuppressiven Eigenschaften, welches im Gegensatz zu Ciclosporin in die Haut penetrieren und dort wirken kann. Der Arzneistoff hemmt die Bildung von Zytokinen (u.a. IL2, IL3) und die Aktivität und Proliferation von T-Lymphozyten, die ja entscheidend an der Pathogenese der atopischen Dermatitis beteiligt sind (s.o.). Daraus resultiert eine topische Immunsuppression, die zur Abheilung der Dermatitis führt. Die **Effektivität** wurde bereits 1997 Jugendlichen und Erwachsenen in einer randomisierten Studie unter Beteiligung der Hautklinik des Universitäts-Klinikums Düsseldorf nachgewiesen (Ruzicka et al., N Engl J Med 1997;337:816-821). Danach wurde der Schweregrad der Dermatitis dosisabhängig um 66,7% (0,03%ige Salbe) und 88,3% (0,1%ige Salbe) reduziert (Placebo 22,5%). Der Effekt war bereits nach einer Woche der insgesamt 3-wöchigen Behandlung fast maximal ausgeprägt. Nach einer offenen Studie an Erwachsenen scheint bei einer Therapiedauer von einem Jahr eine weitere Verbesserung möglich zu sein. Die **Nebenwirkungen** einer topischen Tacrolimustherapie betreffen vor allem die Haut und treten mit einer Inzidenz von bis zu 50% auf. Allerdings lassen Häufigkeit und Schwere der unerwünschten Nebenwirkungen im Therapieverlauf nach. Sehr häufig (>10%) waren

Hautbrennen, -rötung und Pruritus, und häufig (1–10%) traten Hautprickeln, Follikulitis (Entzündung der Haarfollikel), Akne, Herpes simplex, erhöhte Empfindlichkeit der Haut (Kälte, Wärme etc.) sowie eine Alkoholunverträglichkeit auf, die sich durch Rötung und Reizung der Haut äußerte. In seltenen Fällen wurde eine Lymphadenopathie (Lymphknotenschwellung) beobachtet. Tacrolimus wird durch die Haut resorbiert. Die messbaren Plasmaspiegel liegen im Allgemeinen niedrig, korrelieren aber mit der aufgetragenen Dosis bzw. der Größe der behandelten Hautfläche. Darüber hinaus ist die niedrigste noch wirksame Plasmakonzentration von Tacrolimus unbekannt, was die Einschätzung der Folgen einer möglichen systemischen Immunsuppression nach topischem Tacrolimus schwierig macht.

Einschränkungen der Anwendbarkeit von topischem Tacrolimus

Auch wenn der Hersteller mit lachenden Kindergesichtern wirbt, bleibt festzuhalten, dass die Nutzen/Risiko-Relation bei dieser Patientengruppe nur wenig untersucht ist. Daher darf Tacrolimus bei Kindern **<2 Jahre** überhaupt nicht und bei Kindern bis 12 Jahre nur mit besonderer Vorsicht angewandt werden. So ist z.B. nicht bekannt, welchen Effekt Tacrolimus auf das sich entwickelnde kindliche Immunsystem hat. Alle mit Tacrolimus behandelten Patienten sollten die Exposition mit **Sonnenlicht** reduzieren und keine **Solarien** aufsuchen. Außerdem muss vor der Behandlung eine nicht selten vorkommende **dermale Infektion** ausgeschlossen werden. Darüber hinaus darf Tacrolimus bei Lymphadenopathie, Leberinsuffizienz oder genetischen Schädigungen der Epidermisschranke nur mit besonderer Vorsicht angewandt werden. Die Behandlung mit Tacrolimussalbe darf nur von entsprechend erfahrenen Ärzten durchgeführt werden.

Fazit

Die atopische Dermatitis ist eine entzündliche, sehr oft genetisch bedingte und durch eine immunregulatorische Störung verursachte Hauterkrankung, die mit einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität einhergeht (u.a. starker Juckreiz). Als Standardtherapie gilt die topische Immunsuppression mit Glukokortikoiden. Topisches Tacrolimus stellt bei Kortikoid-Unwirksamkeit eine immunsuppressiv wirksame und klinisch effektive Alternative dar, die jedoch vor allem bei Kindern nur mit besonderer Vorsicht eingesetzt werden sollte. Als nicht-pharmakologische Maßnahmen kommen vor allem eine individuell abgestimmte Allergenkarenz (u.a. milbendichte Matratzenbezüge) und eine adäquate Hautpflege in Betracht.

Herzlichst
Ihr



Abbildung 1:
Patientin mit atopischer Dermatitis vor (links) und nach (rechts) Therapie mit einer Tacrolimus-Salbe
(Nach Ruzicka et al., Arch Dermatol 1999; 135:574-580)