

DAS ATOPISCHE EKZEM – WEIT MEHR ALS EINE HAUTKRANKHEIT

Emilie Comte Krieger, Sergio del Río Sancho, Stéphanie Christen-Zaech

Der Originalartikel wurde auf Französisch verfasst.

Übersetzt von: weiss traductions genossenschaft



Emilie Comte Krieger

Sergio del Río Sancho
Stéphanie Christen-Zaech

<https://doi.org/10.35190/Paediatria.d.2024.3.4>

Abstract

Das atopische Ekzem (AE) ist eine chronische Hautkrankheit, die durch Xerodermie, Juckreiz und wiederkehrende Entzündungsschübe gekennzeichnet ist. Pathophysiologisch liegen dem AE eine Beeinträchtigung der Hautbarriere, eine überschiessende Immunantwort sowie genetische und umweltbedingte Faktoren zugrunde. Das AE kann erhebliche Auswirkungen auf die Lebensqualität der betroffenen Patient:innen und ihrer Familien haben und mit verschiedenen atopischen Komorbiditäten wie diversen Allergien, Rhinokonjunktivitis und Asthma sowie nicht atopischen Komorbiditäten, unter anderem psychischen Problemen, einhergehen. In Anbetracht der Komplexität des AE, seines chronischen Verlaufs sowie seiner Auswirkungen auf das tägliche Leben und auf die Familien der Betroffenen erfolgt die Behandlung nach einem integrierten Ansatz und umfasst unter anderem eine Patientenschulung. Dieser Artikel fasst die Erkenntnisse zur Ätiologie des AE und die mit ihm assoziierten Komorbiditäten zusammen und gibt einen Überblick über die aktuellen oder noch in «Evaluation» befindlichen Therapieoptionen und -empfehlungen. Basistherapien, topische und systemische Therapien werden beschrieben mit Blick auf eine aufkommende neue Generation von Biologika und JAK-Inhibitoren, die bereits teilweise in der Schweiz und in Europa für die jüngsten Patient:innen verfügbar sind.

Einleitung

An einem AE leiden etwa 50 Millionen Menschen in Europa⁽³⁷⁾. Mit einer Prävalenz von 15 bis 20 % ist es die häufigste Hauterkrankung im Kindesalter. Das Alter bei Erstmanifestation, Morphologie, Lokalisation und Schweregrad der Hautläsionen sowie der langfristige Krankheitsverlauf sind heterogen. Bei 85 % der Patient:innen manifestiert sich das AE vor der Vollendung des fünften Lebensjahres. Die chronisch-rezidivierende pruriginöse Erkrankung tritt bei 26 % der Kinder in mittelschwerer und bei weniger als 15 % der Kinder in schwerer Ausprägung auf⁽⁴⁰⁾.

Mittelschwere bis schwere Formen der Erkrankung werden von den Patient:innen und ihren Angehörigen aufgrund von starkem Juckreiz, Schlaflosigkeit, atopischen und nicht atopischen Komorbiditäten, infektiösen Komplikationen, zeitaufwendigen Behandlungen und den ins Auge fallenden Hautveränderungen oft als grosse Belastung empfunden. Das AE beeinflusst

nicht nur den Hautzustand, sondern wirkt sich bisweilen auch auf die psychische und neuropsychologische Verfassung, die zwischenmenschlichen Beziehungen, die Alltagsaktivitäten und die schulischen oder beruflichen Leistungen aus⁽¹³⁾. Um die Lebensqualität dieser Patient:innen und ihrer Angehörigen zu verbessern, bedarf es daher einer optimalen Therapie des AE auf der Grundlage von Expertenleitlinien⁽⁵⁷⁾.

Pathogenese

Die Pathogenese des AE umfasst ein komplexes Zusammenspiel von genetischer Prädisposition, immunologischer Dysregulation sowie umweltbedingten und epigenetischen Faktoren⁽¹⁵⁾. Beim AE können epidermale Komponenten wie Strukturproteine (insbesondere Profilaggrin), Enzyme, die am Lipidstoffwechsel beteiligt sind, sowie Komponenten des angeborenen Immunsystems der Haut, zum Beispiel antimikrobielle Peptide, genetisch verändert sein. Dies trägt bei zur Störung der Hautbarriere, zu den entzündlichen Prozessen und zur Dysregulation des Immunsystems, die für das AE charakteristisch sind. Allergene, Irritantien und Mikroorganismen können auf diese Weise leichter in die Haut eindringen und eine unangemessene Immunantwort der T-Helferzellen auslösen, bei der TH2-Zytokine wie IL-4, IL-5, IL-13 und IL-31 dominieren. TH22-Zellen (IL-22) und TH17-Zellen (IL-17 und IL-22) spielen in diesem aberranten Entzündungs geschehen ebenfalls eine Rolle. Das von den Keratinozyten produzierte TSLP (thymic stromal lymphopoietin) regt die dendritischen Zellen an, den Liganden OX40L zu exprimieren, der an den OX40-Rezeptor auf aktivierten T-Lymphozyten bindet, wodurch diese zur vermehrten Expression von IL-4, IL-5, IL-13 und des für Juckreiz spezifischen Zytokins IL-31 stimuliert werden^(18,25,51). Diese Entzündungsmediatoren führen wiederum zu einer Abnahme der Ceramide, des Filaggrins und der antimikrobiellen Peptide und verschlimmern so die Entzündung und die Schädigung der Epidermis. All dies begünstigt den Juckreiz und folglich sekundäre Hautläsionen durch Kratzen. Die atopische Haut ist zudem gekennzeichnet durch eine Zunahme des transepidermalen Wasserverlusts (transepidermal water loss, TEWL), einen Anstieg des pH-Wertes und eine Veränderung der Hautflora⁽²⁹⁾. Schübe des AE sind mit einer Vermehrung von *Staphylococcus aureus* und einer verminderten Diversität der Hautflora assoziiert. Die Dysbiose ist ein wichtiger Faktor in der Pathophysiologie des AE und korreliert direkt mit sei-

Korrespondenz:

Emilie.krieger@hin.ch

nem Schweregrad^(11,21). Bemerkenswerterweise geht dem Abklingen eines Schubs die Wiederherstellung der mikrobiellen Diversität voraus. Schliesslich können auch epigenetische Mechanismen wie DNA-Methylierung, Histonmodifikationen und microRNAs eine Rolle bei der Regulation der Immunantwort, der Entzündung und der Barrierefunktion der Haut spielen. Solche epigenetischen Veränderungen können durch Exposition gegenüber Allergenen, kutane Dysbiose, oxidativen Stress und andere umweltbedingte Faktoren hervorgerufen werden.

Die verschiedenen Komorbiditäten

Das mittelschwere bis schwere AE ist weit mehr als nur eine Hautkrankheit. Es geht häufig mit verschiedenen atopischen und nicht atopischen Komorbiditäten sowie einem erhöhten Risiko infektiöser Komplikationen einher. Dieser Zusammenhang ist auf eine komplexe Kombination von genetischen, immunologischen, umwelt- und lebensstilbedingten Faktoren sowie auf eine chronische systemische Entzündung zurückzuführen.

Die Patient:innen haben ein drei- bis vierfach höheres Risiko, eine weitere atopische Krankheit zu entwickeln. Die Prävalenz einer allergischen Rhinitis liegt bei ihnen bei 40,5 %, von Asthma bei 25,7 % und von Nahrungsmittelallergien bei 24,1 %⁽⁴⁷⁾. Das Risiko steigt mit dem Schweregrad des Ekzems⁽⁸⁾. Andere Erkrankungen, die durch eine Typ-2-Inflammation gekennzeichnet sind, etwa Nasenpolypen und eosinophile Ösophagitis, treten ebenfalls gehäuft auf.

In den letzten Jahren konnten Studien einen Zusammenhang zwischen AE und nicht atopischen Erkrankungen nachweisen. Die Folgen des atopischen Ekzems auf die psychische Gesundheit können gravierend sein^(35,38,58). Das Risiko, ein Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom mit oder ohne Hyperaktivität zu entwickeln, ist erhöht und mit dem Schweregrad des AE assoziiert⁽³⁹⁾. Das Risiko von Depressionen und Angststörungen ist in allen Altersgruppen doppelt so hoch, das Risiko von Suizidgedanken bei Jugendlichen und Erwachsenen viermal so hoch wie in der Allgemeinbevölkerung⁽³⁸⁾. Die Prävalenz elterlicher Depression ist ebenfalls höher, wenn das Kind an einem schweren AE leidet, im Vergleich zu Eltern mit nicht betroffenen Kindern (29,3 % vs. 20,3 %) ⁽³⁵⁾. Schlafstörungen, die bei mehr als 60 % der Kinder mit AE auftreten⁽¹⁴⁾, sowie verminderte Lebensqualität, geringes Selbstwertgefühl und soziale Isolation können psychiatrische Symptome begünstigen⁽⁵⁴⁾. Aktuelle Daten bestätigen, dass es bidirektionale Zusammenhänge zwischen körperlicher und psychischer Gesundheit gibt. Die Betreuung solcher Patient:innen muss daher die psychischen Auswirkungen und mögliche emotionale und verhaltensbezogene Probleme berücksichtigen und die elterliche Unterstützung einbinden⁽³⁰⁾.

Einige Autoimmunkrankheiten wie Vitiligo, chronische Urtikaria, Zöliakie, entzündliche Darmerkrankungen und rheumatoide Arthritis treten bei Patient:innen mit schwerem AE 1,5- bis 2-mal häufiger, Alopecia Areata 10-mal häufiger auf. Beim AE domi-

niert die Entzündung vom TH2-Typ. Es kann jedoch eine Aktivierung der TH1- und TH17-Signalwege vorliegen, wodurch Autoimmunreaktionen begünstigt werden^(23,26).

Zu den okulären Komplikationen des schweren AE gehören Blepharitis, Keratokonjunktivitis, Keratokonus, Uveitis, subkapsulärer Katarakt und Netzhautablösung. Sie treten bei Erwachsenen mit einer Häufigkeit zwischen 25 % und 50 % auf, bei Kindern sind sie jedoch sehr selten⁽⁵⁾.

Der Zusammenhang zwischen AE und Krebs ist komplex und nach wie vor umstritten. Ein Zusammenhang zwischen kutanen T-Zell-Lymphomen und schwerem AE, auf den einige Studien hindeuten^(2,3), wird möglicherweise überschätzt, da manche kutanen T-Zell-Lymphome als AE fehldiagnostiziert werden⁽⁴⁵⁾. Es konnte jedoch belegt werden, dass sich bei langfristiger Behandlung des AE mit systemischen Immunsuppressiva wie Ciclosporin oder Azathioprin das Risiko einer Neoplasie erhöhen kann^(6,43). Zahlreiche Studien haben, für alle Altersgruppen, das Risiko der Anwendung topischer Immunsuppressiva Pimecrolimus und Tracrolimus beim AE untersucht. Keine konnte ein mit dieser Behandlung assoziierte Malignom nachklären^(28,16,10). Die Warnung vor einer möglichen Karzinogenität und die Beschränkung der Anwendung vor Vollendung des zweiten Lebensjahres sind daher nicht mehr gerechtfertigt⁽²⁷⁾.

Klinische Studien haben einen Zusammenhang zwischen AE, Adipositas und kardiovaskulären Erkrankungen bei pädiatrischen und erwachsenen Patient:innen nahegelegt. In einer Metaanalyse von 30 Studien ergab sich zwar für die Studien aus Nordamerika und Asien ein erhöhtes Risiko von Übergewicht und/oder Adipositas bei Kindern und Erwachsenen mit AE, nicht jedoch für die in Europa durchgeführten Studien⁽⁵⁹⁾. Aus einigen Studien ging hervor, dass ein mittelschweres bis schweres AE bei pädiatrischen Patient:innen auch ohne Vorliegen von Adipositas zu einem signifikant höheren systolischen und diastolischen Blutdruck führt⁽⁴¹⁾. Beim AE ist das kardiovaskuläre Risiko aufgrund Müdigkeit, der Schlafstörungen und der ungünstigen Lebensweise zusätzlich erhöht. Kinder mit schwerem AE scheinen körperlich weniger aktiv zu sein und weniger Sport zu treiben. Hingegen verbringen sie im Durchschnitt mehr Zeit täglich vor dem Bildschirm als nicht betroffene Kinder⁽⁴⁴⁾. Aus drei Kohortenstudien wurde berichtet, dass ein schweres AE bei Erwachsenen mit einem signifikant höheren Risiko von koronarer Herzerkrankung, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Angina pectoris, Schlaganfall und peripheren Gefässerkrankungen einherging⁽⁴¹⁾. In einer dänischen Kohorte war dieses erhöhte Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen jedoch nach Stratifizierung für den sozioökonomischen Status, das Rauchen, andere Komorbiditäten und Medikamentenkonsum nicht mehr feststellbar⁽¹⁾. Studien legen nahe, dass offenbar ein ungünstiger Lebensstil sowie ausgeprägte kardiovaskuläre Risikofaktoren und nicht die chronische systemische Entzündung beim schweren AE für diese Risikoerhöhung verantwortlich sind.

Patient:innen mit schwerem AE scheinen ein höheres Risiko in Bezug auf geringe Knochendichte und Osteoporose zu haben. Mögliche Gründe dafür sind die chronische Entzündung, die einhergeht mit einem Anstieg proinflammatorischer Zytokine mit stimulierender Wirkung auf die Knochenresorption und hemmender Wirkung auf die Knochenbildung, die langfristige Anwendung systemischer Kortikosteroide oder der niedrige Serumspiegel von Zink, einem für die Knochengesundheit wichtigen Mikronährstoff^(9,31).

Das AE ist zudem mit einer Störung der Hautflora und häufigeren sowie schwereren bakteriellen, viralen und mykologischen Infektionen assoziiert. Dies ist bedingt durch die Schädigungen der Hautbarriere und der angeborenen Immunantwort bei diesen Patient:innen. Die *S.-aureus*-Trägerprävalenz bei den Patient:innen wurde auf 70 % an geschädigten Hautbezirken, 39 % an nicht geschädigter Haut und 62 % intranasal geschätzt⁽⁴⁹⁾.

Die verminderte Expression antimikrobieller Peptide in der atopischen Haut begünstigt nicht nur eine Dysbiose, sondern auch Infektionen wie Impetigo und Erysipel oder Abszesse. Systemische Antibiotika werden nur bei grossflächigen, offensichtlichen Hautinfektionen verabreicht. Der Einsatz topischer Antibiotika ist zu vermeiden, da dies Resistenzbildungen begünstigt. Je nach klinischer Indikation können Antiseptika wie Chlorhexidin, Octenidin, Kaliumpermanganat oder Natriumhypochlorit angewendet werden.

Das schwere AE scheint das Risiko von bakteriellen Infektionen der Atemwege, des Gastrointestinaltrakts und der Harnwege um das 1,3- bis 2-fache und das Risiko einer Tuberkulose um das 1,5-fache zu erhöhen^(12,34,49).

Bei Patient:innen mit schwerem AE besteht ein besonders hohes Risiko einer disseminierten Herpes-simplex-Infektion, also eines Eczema herpeticum, das eine sofortige systemische Behandlung mit Aciclovir erfordert. Beim Eczema coxsackium, einer disseminierten Infektion mit dem Coxsackie-Virus A6, ist das Krankheitsbild ähnlich, der klinische Verlauf jedoch gutartig. Andere virale Dermatosen, beispiels-

weise Dellwarzen (*Molluscum contagiosum*) oder gemeine Warzen, können ebenfalls eine disseminierte Erkrankung hervorrufen, die zu einem Eczema molluscatum respektive einem Eczema verrucatum führt. Aufgrund des Risikos schwerwiegender Komplikationen wird ausdrücklich empfohlen, Kinder mit mittelschwerem bis schwerem AE gegen Varizellen zu impfen. Darüber hinaus können Malassezien an der kutanen Entzündung beteiligt sein und den Verlauf des AE beeinflussen, insbesondere, wenn Kopf und Nacken betroffen sind. Eine Behandlung mit einem topischen Antimykotikum kann daher mitunter hilfreich sein^(12,22,34,49).

Behandlung

Die Behandlung des AE umfasst die tägliche Hautpflege mit feuchtigkeitsspendenden Produkten, das Vermeiden von Auslösern sowie therapeutische Massnahmen, die jeweils dem Schweregrad der Erkrankung angepasst werden (siehe Abbildung 1). Da das AE mit verschiedenen Komorbiditäten und infektiösen Komplikationen einhergehen kann, sind diese abzuklären und bei den Therapieentscheidungen zu berücksichtigen. Hierbei ist unbedingt dem Umstand Rechnung zu tragen, dass je nach Therapie des AE diese sich bessern können oder im Gegenteil das Risiko dafür steigen kann^(50,54,55).

Dermokortikoide (DC) sind die erste Wahl bei der Behandlung des AE. Eine gute Alternative zu DC bieten topische Calcineurin-Inhibitoren (TCI) wie Tacrolimus und Pimecrolimus. Ihre Anwendung ist insbesondere auf zarten Hautpartien (Gesicht, Falten, Genitalregion) indiziert.

Topische JAK-Inhibitoren bilden eine neue therapeutische Klasse. Vielversprechend erscheinen hier namentlich Tofacitinib (Zielformel JAK1/JAK3) und Ruxolitinib (Zielformel JAK1/JAK2), die jedoch in der Schweiz noch nicht zugelassen sind⁽⁷⁾. JAK-Proteine sind beteiligt an einem Signalweg, der die Wirkung von inflammatorischen TH2-Zytokinen wie IL-4, IL-13 und IL-31 vermittelt. Der Pan-JAK-Inhibitor Delgocitinib war der erste nicht selektive topische JAK-Inhibitor, der für die Behandlung des AE zugelassen wurde. Er hemmt alle Arten von JAK (JAK1, JAK2, JAK3) sowie

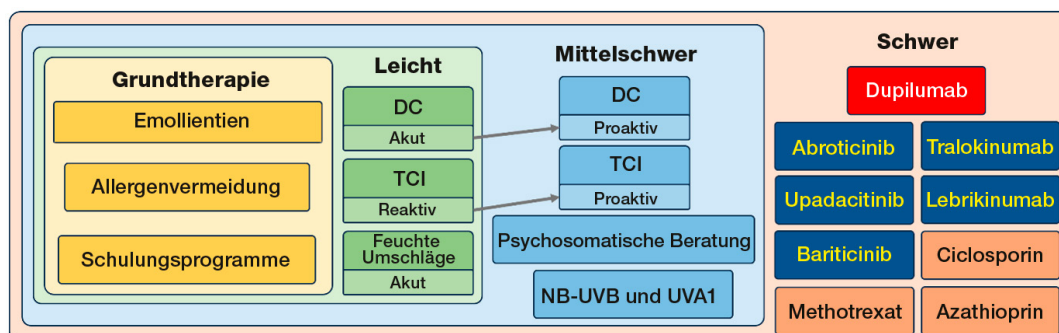


Abbildung 1. Therapie des AE. Behandlungen für das schwere AE sind farblich gekennzeichnet: rot, ab 6 Monaten in der Schweiz zugelassen; dunkelblau, zugelassen in Europa, aber nicht in der Schweiz (für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen); orange, herkömmliche unspezifische Immunsuppressiva. Für welche Altersgruppe die Indikation jeweils gilt, ist dem Text zu entnehmen. Abkürzungen: DC, Dermokortikoide; TCI, topische Calcineurin-Inhibitoren; NB-UVB, Schmalband-UVB (narrowband ultraviolet B) vor 12 Jahren nicht empfohlen. Mod. nach Wollenberg, Kinberger, et al., 2023.

Fortbildung

die Tyrosinkinase 2 und ist wirksam und gut verträglich⁽³³⁾. Er ist in Japan zur Anwendung bei Erwachsenen und Kindern mit mittelschwerem bis schwerem AE zugelassen⁽⁷⁾.

Wenn die Krankheit sich mit einer korrekten topischen Behandlung nicht ausreichend kontrollieren lässt, sollte die Indikation für eine systemische Behandlung geprüft werden. Die in *Tabelle 1* aufgeführten Fragen dienen als Orientierungshilfe für die weitere Behandlung.

Eine wichtige Ergänzung zur medikamentösen Behandlung des AE stellt die therapeutische Patientenschulung (TPE) dar. Sie wird in verschiedenen globalen Leitlinien empfohlen. Ihre Wirksamkeit wurde in zahlreichen randomisierten Studien belegt, die zeigen konnten, dass sie bei Patient:innen mit AE die Lebensqualität verbessert und den Schweregrad des AE sowie die psychischen Folgen verringert^(52,54). Die TPE soll der bei diesen Patient:innen oft beobachteten mangelnden Therapietreue entgegenwirken. Ziel der TPE ist es, die Patient:innen und ihre Angehörigen aktiv in die Behandlung einzubinden, indem sie ihnen das Wissen und die Fähigkeiten vermittelt, die für eine effektive Behandlung des AE erforderlich sind. Dazu gehören das Verständnis der Krankheit, die Motivation zur Veränderung, die Pflege sowie die entsprechende Unterstützung, sich angemessene Verhaltensweisen anzueignen. Auch Kortikophobie wird thematisiert, um den Patient:innen und ihren Eltern zu helfen, Vorbehalte gegen die Behandlung abzubauen. Die TPE geht über die reine Informationsvermittlung hinaus. Vielmehr werden dabei Kompetenzen der Gesundheitsfachpersonen auf die Patient:innen und ihre Familien übertragen. Sie richtet sich an alle Patient:innen mit AE, unabhängig vom Alter und vom Schweregrad der Erkrankung. Besonders wichtig ist sie jedoch für die Eltern, um zu verstehen, wie sie mit der Krankheit ihrer Kinder umgehen müssen, für Jugendliche, um ihre Behandlung selbst in die Hand zu nehmen und diese Krankheitsmanagement in ihren Alltag zu integrieren, für Patient:innen mit mittelschwerem bis

schwerem AE, um Anzeichen von Komplikationen zu erkennen und zu wissen, wann sie ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen müssen, sowie für Patient:innen mit Komorbiditäten im Hinblick auf deren umfassende Gesundheitsversorgung. Als interdisziplinärer Ansatz ermöglicht die TPE ein besseres Verständnis der verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten, einschliesslich neuer systemischer Therapien, und fördert einen gemeinsamen Entscheidungsrahmen.

Zu den unspezifischen systemischen Immunsuppressiva gehören Ciclosporin, Methotrexat, Azathioprin und Kortikosteroide. Obgleich sie wirksam sind, ist ihr Einsatz angesichts der langfristigen Nebenwirkungen eingeschränkt. Zudem erfordern sie eine engmaschige Überwachung. Bei Kindern erfolgt ihre Anwendung ausserhalb der zugelassenen Indikationen. Eine Ausnahme bildet Ciclosporin, das bei schwerem AE ab 16 Jahren zugelassen ist.

In den letzten Jahren wurden neue, spezifischere systemische Therapien zur Behandlung des mittelschweren bis schweren AE bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und seit Kurzem auch bei Säuglingen entwickelt. Solche systemischen Therapien wie Biologika und Januskinase-(JAK-)Inhibitoren setzen an Schlüsselementen des TH2-Entzündungswegs an (siehe *Abbildung 2*). Biologika werden im Abstand von zwei bis vier Wochen subkutan verabreicht. Sie verursachen selten Nebenwirkungen, und ihr Sicherheitsprofil ist so günstig, dass keine biologischen Analysen oder Verlaufskontrollen erforderlich sind. JAK-Inhibitoren hingegen werden täglich oral verabreicht. Angesichts der möglichen, potenziell schwerwiegenden Nebenwirkungen erfordern sie jedoch umfassende Abklärungen im Vorfeld sowie eine regelmässige, sorgfältige Überwachung.

Dupilumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der die Signalwege der Interleukine IL-4 und IL-13 hemmt, ohne immunsuppressiv zu wirken. Es handelt sich um das erste und am häufigsten eingesetzte Biologikum beim mittelschweren bis schweren

Bestimmung geeigneter Patient:innen für die systemische Therapie

- Leidet der:die Patient:in an einem mittelschweren bis schweren atopischen Ekzem?
- Welche Belastung stellt das atopische Ekzem für den:die Patient:in dar – Beeinträchtigung der Lebensqualität?
- Wurde eine adäquate topische Behandlung verordnet?
- Hat der:die Patient:in eine angemessene Schulung erhalten?
- Ist die Therapieadhärenz gut?
- Zeigt die topische Behandlung keine hinreichende Wirksamkeit?
- Wurde Kortikophobie thematisiert?
- Wurde eine Differentialdiagnose in Betracht gezogen?
- Wurde eine mögliche Superinfektion abgeklärt und behandelt?
- Ist eine allergologische Abklärung notwendig?

Wenn nach Abschluss aller genannten Punkte das atopische Ekzem unkontrolliert ist, ist eine systemische Therapie angezeigt.

Tabelle 1. Orientierungshilfe zur Bestimmung geeigneter Patient:innen für die systemische Therapie

AE bei Kindern und ist zugelassen ab einem Alter von sechs Monaten. Klinische Studien belegten eine signifikante Reduktion der Symptome des AE, unter anderem eine Verbesserung von Juckreiz, Schlaf und Lebensqualität⁽¹⁷⁾, bei einem günstigen Sicherheitsprofil in der Langzeitanwendung. Zu den häufigsten Nebenwirkungen gehören Reaktionen an der Injektionsstelle und Konjunktivitis. Dupilumab ist insbesondere indiziert bei mittelschwerem bis schwerem AE in Verbindung mit Asthma, Nasenpolypen, eosinophiler Ösophagitis oder Prurigo nodularis. Dabei handelt es sich um Komorbiditäten vom TH2-Typ, für welche die Behandlung bei einer bestimmten Kategorie von Patient:innen unterschiedlichen Alters ebenfalls zugelassen ist.

Tralokinumab und Lebrikizumab sind zwei humane monoklonale Antikörper, die den IL-13-Signalweg hemmen. Sie unterscheiden sich in ihrer Struktur und ihrer spezifischen Interaktion mit IL-13, was sich in ihren jeweiligen Wirksamkeits- und Sicherheitsprofilen ausdrückt. Tralokinumab, derzeit in der Schweiz nur für Erwachsene zugelassen, ist in einigen europäischen Ländern ab 12 Jahren zugelassen. Lebrikizumab ist in Europa ab 12 Jahren zugelassen und wird voraussichtlich Ende 2024, Anfang 2025 auf dem Schweizer Markt erhältlich sein. Für beide Wirkstoffe zeigten klinische Studien bereits ein bis zwei Wochen nach Behandlungs-

beginn vergleichbare Resultate, mit einer signifikanten Verbesserung von Ekzem, Juckreiz, Schlaf und Lebensqualität. Ähnlichkeiten bestehen ausserdem hinsichtlich der häufigsten Nebenwirkungen, darunter Reaktionen an der Injektionsstelle, Infektionen der oberen Atemwege und Konjunktivitis^(20,42,53). Die Raten von okulären Komplikationen scheinen jedoch niedriger zu sein als bei Dupilumab. In klinischen Studien zu anderen Indikationen, beispielsweise schwerem Asthma und anderen entzündlichen Erkrankungen, zeigten Tralokinumab und Lebrikizumab keine ausreichende Wirksamkeit.

Nemolizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der den Rezeptor von IL-31 blockiert. Das Zytokin IL-31 ist assoziiert mit schwerem Pruritus bei AE und Prurigo nodularis. Der Wirkstoff befindet sich aktuell in der klinischen Entwicklungsphase für Kinder. Klinische Studien zeigen, dass er Juckreiz schnell und signifikant reduziert und die Hautläsionen verbessert. Zu den häufigen Nebenwirkungen gehören Reaktionen an der Injektionsstelle, Infektionen der oberen Atemwege und Kopfschmerzen^(19,24).

Bislang wurden drei systemische JAK-Inhibitoren für die Behandlung des mittelschweren bis schweren AE zugelassen. JAK-Inhibitoren haben eine Funktion bei der intrazellulären Signaltransduktion und sind

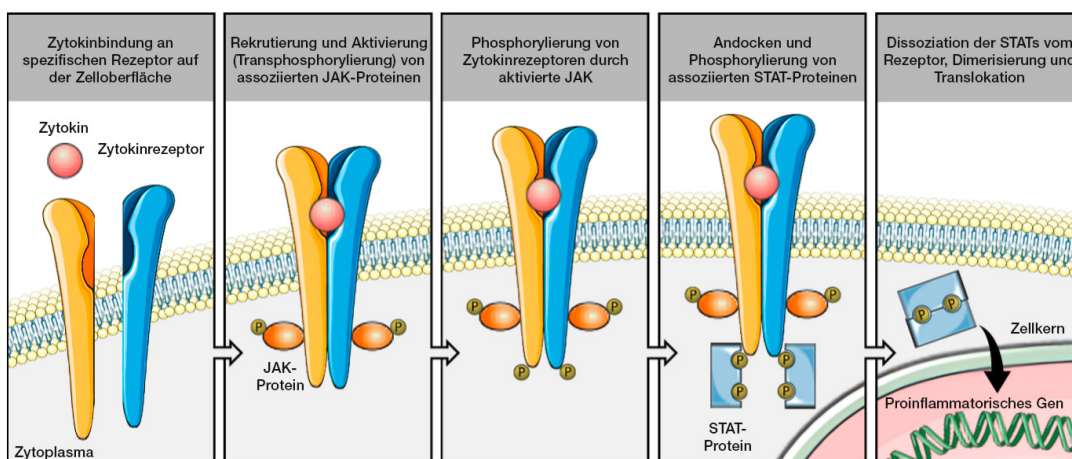


Abbildung 2a. JAK-STAT-Signalweg, zentral für die Übertragung von Informationen von ausserhalb der Zelle in den Zellkern, resultierend in der Transkription und Expression von Genen.

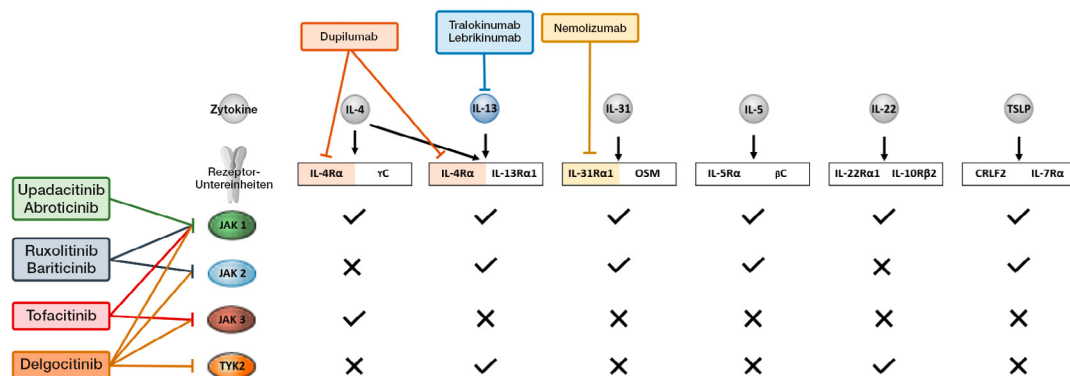


Abbildung 2b. Wirkungsmechanismus der wichtigsten Therapeutika für das mittelschwere bis schwere AE bei Kindern. Mod. nach Chovatiya & Paller, 2021; Murphy & Weaver, 2016⁽³²⁾. Diese Abbildung wurde mit Bildern erstellt, die von Servier Medical Art von Servier adaptiert wurden. Die Originalbilder sind unter einer Creative Commons Attribution 3.0 Unported License lizenziert.

Fortbildung

assoziiert mit Zytokinrezeptoren, die sowohl an Immunvorgängen als auch an der Entzündung beteiligt sind. JAK-Inhibitoren können je nach Dosis und Selektivität eine breitere Wirkung haben als monoklonale Antikörper. Sie blockieren die JAK-Signalwege und reduzieren so die Entzündung. Zu den möglichen Nebenwirkungen gehören Infektionen der oberen Atemwege, Hypercholesterinämie, erhöhte Kreatinphosphokinase- und Kreatinkinasewerte, Thrombozytopenie, Übelkeit, Abdominalschmerz, Kopfschmerzen, Akne oder die Neuinfektion mit bzw. die Reaktivierung eines Herpes-simplex- oder Varizella-Zoster-Virus. Vor Beginn einer Behandlung mit JAK-Inhibitoren wird eine Impfung gegen Windpocken und Herpes Zoster empfohlen. Ebenfalls auszuschliessen sind latente Infektionen mit Tuberkelbakterien oder Hepatitis-Viren, ausgeprägte Nieren- oder Leberfunktionsstörungen sowie eine Schwangerschaft⁽⁵⁶⁾.

Baricitinib ist ein selektiver JAK1- und JAK2-Inhibitor, der in der Schweiz bei Patient:innen mit mittelschwerem bis schwerem AE ab 18 Jahren, in Europa ab zwei Jahren, zugelassen ist. Die Ergebnisse der Phase-3-Studie BREEZE-AD-PEDS bei Patient:innen im Alter von zwei bis 18 Jahren zeigten eine signifikante Verbesserung der Symptome des AE, mit signifikanter Verringerung des Juckreizes ab den ersten Behandlungswochen. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Infektionen der oberen Atemwege, Kopfschmerzen und erhöhte Kreatinphosphokinase-Werte⁽⁴⁸⁾. Baricitinib ist auch zur Behandlung von rheumatoider Arthritis, Alopecia areata und Covid-19 zugelassen. Es ist daher besonders indiziert bei mittelschwerem bis schwerem AE in Verbindung mit einer dieser Komorbiditäten.

Upadacitinib ist ein selektiver und reversibler JAK1-Inhibitor. Es ist in der Schweiz ab 18 Jahren und in Europa ab 12 Jahren bei Patient:innen mit mittelschwerem bis schwerem AE zugelassen. Die Phase-3-Studie⁽³⁶⁾, in der Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerem bis schwerem AE untersucht wurden, zeigte eine signifikante Verbesserung der Symptome des AE im Vergleich zu Placebo. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Infektionen der oberen Atemwege, Kopfschmerzen und erhöhte Kreatinphosphokinase-Werte. Die Phase-3-Studie⁽⁴⁾ an Patient:innen im Alter von 12 bis 18 Jahren mit mittelschwerem bis schwerem AE, in der Upadacitinib mit

Dupilumab verglichen wurde, zeigte eine überlegene Wirksamkeit von Upadacitinib bei der Reduktion der Symptome des AE. Die unter Upadacitinib beobachteten Nebenwirkungen waren mit denen in anderen Studien vergleichbar, mit einer höheren Inzidenz von Akne und Kopfschmerzen. Klinische Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Kindern ab sechs Monaten laufen derzeit. Weitere Indikationen, für die Upadacitinib verschrieben wird, sind rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis, Spondylitis ankylosans und Colitis ulcerosa.

Abrocitinib ist ein selektiver JAK1-Inhibitor, der in der Schweiz bei Patient:innen mit mittelschwerem bis schwerem AE ab 18 Jahren zugelassen ist, in Europa ab 12 Jahren. In klinischen Studien zeigten sich signifikante Verbesserungen des Ekzem-Schweregrads und der Lebensqualität der Patient:innen im Vergleich zu Placebo. Aufgrund des Wirkungsmechanismus ist jedoch eine Überwachung auf Nebenwirkungen, insbesondere Infektionen und hämatologische Anomalien, erforderlich⁽⁴⁶⁾.

Schlussfolgerung

Das AE ist charakterisiert durch eine komplexe, multifaktorielle Pathogenese sowie einen klinischen Verlauf, der bisweilen erhebliche Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patient:innen und ihrer Familien hat. Über die kutanen Manifestationen hinaus ist es häufig mit diversen atopischen und nicht atopischen Komorbiditäten und infektiösen Komplikationen assoziiert. All diese Punkte sind bei der Behandlung zu berücksichtigen und fliessen in die Therapieentscheidung ein. Darüber hinaus bildet die therapeutische Patientenschulung eine wesentliche ergänzende Massnahme bei der Betreuung der Patient:innen und ihrer Familien. Neuere Erkenntnisse zur Pathogenese des AE haben die Entwicklung spezifischerer und wirksamerer Therapien ermöglicht. Gegenwärtig laufen zahlreiche Studien, die auf eine Erweiterung der therapeutischen Optionen zielen, um die Behandlung dieser komplexen Krankheit feiner abstimmen zu können und Patient:innen mit AE damit eine bessere Lebensqualität in Aussicht zu stellen.

Für das Literaturverzeichnis verweisen wir auf unsere Online Version des Artikels.

Autor:innen

Emilie Comte Krieger, Eczema Care Clinic, Dermatologie Lavaux

PhD Sergio del Río Sancho, Unité de dermatologie pédiatrique, service de dermatologie et vénéréologie, CHUV, Lausanne

PD Dr med. Stéphanie Christen-Zaech, Dermatologie Lavaux, Eczema Care Center et Unité de Dermatologie pédiatrique, Département de Dermatologie et Vénéréologie, CHUV, Lausanne

Die Autor:innen haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.