

# Behandlung der atopischen Dermatitis bei Vorschulkindern: Status quo der Empfehlungen

## Atopische Dermatitis bei Kindern

Die atopische Dermatitis (auch atopisches Ekzem oder Neurodermitis) ist eine der häufigsten chronisch-entzündlichen Hauterkrankungen, die sich in der Regel bereits im Kindesalter manifestiert. Die atopische Dermatitis (AD) ist häufig mit anderen Krankheitsbildern des atopischen Formenkreises (z. B. Asthma bronchiale) assoziiert. Die Ätiologie der Erkrankung ist nicht abschließend geklärt, es wird angenommen, dass genetische, immunologische und allergologische Vorgänge sowie verschiedenste Provokationsfaktoren (Trigger) eine Rolle spielen.

Das Krankheitsbild der AD entwickelt sich in 70 bis 85 % der Fälle vor dem fünften Lebensjahr, also bei Säuglingen, Kleinkindern und Vorschulkindern. Bis zum frühen Erwachsenenalter sind etwa 60 % der erkrankten Kinder symptomfrei (1). Spontanheilung ist jederzeit möglich. Allerdings entwickeln mindestens 30 % aller Kinder, die unter einer AD leiden, zumindest zeitweilig auch im Erwachsenenalter Ekzeme. Bei Kindern kann das Ekzem am Körper weit verbreitet sein und Kopf, Gesicht, Wangen sowie Arme und Beine betreffen, mit häufiger Beteiligung der ventralen Handgelenke und des Rumpfes. Mit zunehmendem Alter des Patienten neigen die Läsionen dazu, umschriebener und beschränkter auf die Arme und Beine zu sein, besonders die Kniekehlen und die Hände sind betroffen (3).

Die Hauptsymptome der AD sind starker Juckreiz und trockene Haut sowie Ekzeme, die bei Kindern insbesondere an den Wangen und den Streckseiten der Extremitäten und bei Erwachsenen typischerweise an den Beugeseiten der Extremitäten auftreten. Der Juckreiz ist ein wichtiges Kennzeichen der AD, und die Intensität des Juckreizes korreliert mit der Schwere der Erkrankung. Der Juckreiz wird durch Stress, Schwitzen aufgrund von körperlicher Aktivität oder Umgebungswärme und Feuchtigkeit verschlimmert. Pruritusbedingtes Kratzen führt zu Exkoriationen, Blutungen oder zur Bildung hämorrhagischer Krusten mit der Folge einer Lichenifikation (flächenhafte Verdickung der Haut mit vergrößerter Hautzeichnung). Als Komplikationen der AD sind Infektionen durch *Staphylococcus aureus*, virale Infektionen oder Mykosen von besonderer Bedeutung (1).

## Medikamentöse Behandlung

Die Therapie der AD richtet sich nach der Schwere und dem Ausmaß der Krankheit (Stufentherapie). Die Therapie beginnt grundsätzlich unabhängig von der Ausprägung und dem Stadium mit einer Basistherapie zur lokalen Behandlung der Haut (u. a. mit Harnstoff oder Glycerin) und einer Reduktion von möglichen Provokationsfaktoren (1-3). Die Basistherapie (Hautpflege) mit Pflegesalben, -cremes und -lotionen sowie Badeölen verhindert ein Austrocknen der Haut. Diese Therapie der Hautpflege muss regelmäßig bei AD, auch bei systemischer Therapie, angewendet werden.

Die spezifische Therapie erfolgt zur Entzündungshemmung mit topischen Kortikosteroiden (Hydrocortison, Prednicarbat oder Methylprednisolon) oder mit topischen Calcineurininhibitoren (Tacrolimus, Pimecrolimus). Behandelt werden die befallenen Hautareale und nicht selten wird eine Intervalltherapie nach Abheilung der Läsionen angeschlossen

Rascher, W.

## Literatur

- 1 Werfel T, Aberer W, Ahrens F et al.: Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis]. J Dtsch Dermatol Ges 2016; 14: e1-75.
- 2 Ständer S: Atopic dermatitis. N Engl J Med 2021; 384: 1136-1143.
- 3 Werfel T, Schwerk N, Hansen G, Kapp A: The diagnosis and graded therapy of atopic dermatitis. Dtsch Arztebl Int 2014; 111: 509-520.

(1-3). Kürzlich wurde Pimecrolimus (Elidel® 10 mg/g Creme) auch für Kinder ab drei Monaten bis zwei Jahren zugelassen, wenn eine Behandlung mit topischen Kortikosteroiden entweder nicht angebracht oder nicht möglich ist (4).

### Krankheitsspezifische entzündungshemmende systemische Therapie

Eine systemische antiinflammatorische Therapie kann bei schwer betroffenen Patienten mit AD angezeigt sein; bei Erwachsenen werden etwa 10 % aller Patienten zeitweilig systemisch behandelt, bei Kindern wird die Indikation zur systemischen antiinflammatorischen Therapie nur ausnahmsweise gestellt (4).

Die Kurzzeittherapie mit oralen Kortikosteroiden (von drei Tagen bis zu drei Wochen) kann in begründeten Fällen zur Unterbrechung eines akuten Schubes bei schweren Formen einer AD eingesetzt werden. Wegen des ungünstigen Nebenwirkungsprofils wird eine längerfristige Therapie über diesen Zeitraum hinaus mit systemischen Kortikosteroiden nicht empfohlen (1-3). Nicht unproblematisch ist ein gewisser Rebound-Effekt nach Beendigung der systemischen Therapie mit Kortikosteroiden.

Zur systemischen Therapie bei schweren Verlaufsformen gibt es für Kinder im Alter von sechs Monaten bis fünf Jahren außer einer Kurzzeittherapie mit Kortikosteroiden (z. B. Prednisolon) in der Indikation schwere AD keine zugelassenen Wirkstoffe mit immunsuppressiver oder immunmodulierender Wirkung.

Prednisolon ist unter anderem zugelassen zur Behandlung von Ekzemerkrankungen, z. B. atopisches Ekzem bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen (5). In der Behandlung eines schweren akuten Schubes wird Prednisolon 1–2 mg/kg pro Tag für wenige Tage empfohlen und dann ein Ausschleichen der Therapie.

Systemische Kortikosteroide besitzen aber ein ungünstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis für die Behandlung der AD. In Ausnahmefällen kann eine Kurzzeitbehandlung (bis zu einer Woche) eine Option sein, um einen akuten Schub zu behandeln. Es wird eine restriktive Anwendung empfohlen, die weitgehend auf erwachsene Patienten mit schwerem atopischem Ekzem beschränkt ist. Eine Langzeitanwendung wird nicht empfohlen. Die Indikation für orale Kortikosteroide bei Kindern sollte noch vorsichtiger gestellt werden als bei Erwachsenen (6). Der Wirkstoff ist zur systemischen Langzeittherapie wegen der gravierenden unerwünschten Wirkungen bei Kindern von sechs Monaten bis fünf Jahren nicht geeignet und kann auch nicht als Vergleichstherapie für andere Wirkstoffe angesehen werden, die in dieser Indikation geprüft werden. Somit werden systemische Kortikosteroide bei Kindern mit einer schweren AD – außer zur Schubtherapie – nicht empfohlen.

Ciclosporin (Sandimmun® Optoral und Generika) ist zugelassen bei Patienten mit schwerer AD, falls eine systemische Therapie erforderlich ist (6). Eine Zulassung besteht aber nur für Erwachsene: „Eine Anwendung von Sandimmun® Optoral bei Kindern außerhalb der Transplantationsindikationen mit Ausnahme des nephrotischen Syndroms kann nicht empfohlen werden“ (7).

Bei 40 Kindern (2–16 Jahre) wurde Ciclosporin als repetitive Kurzzeittherapie mit einer kontinuierlichen Behandlung verglichen (8). Es fand sich eine signifikante Verbesserung von klinischem Score und Lebensqualität in beiden Gruppen ohne signifikante Unterschiede. Eine nachhaltigere Besserung wurde allerdings nur bei der kontinuierlichen Behandlung mit Ciclosporin beobachtet.

4 Meda Pharma GmbH & Co. KG: Fachinformation "Elidel® 10 mg/g Crème". Stand November 2021.

5 Stadapharm GmbH: Fachinformation Prednisolon Stada®. Stand März 2021.

6 Drucker AM, Eyerich K, de Bruin-Weller MS et al.: Use of systemic corticosteroids for atopic dermatitis: International Eczema Council consensus statement. *Brit J Dermatol* 2018; 178: 768-775.

7 Novartis Pharma GmbH: Fachinformation "Sandimmun® Optoral 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen". Stand: Februar 2021.

8 Harper JJ, Ahmed I, Barclay G et al.: Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy. *Br J Dermatol* 2000; 142: 52-58

In einer Untersuchung aus Südkorea wurden über 60 Patienten (Kinder und Erwachsene in Alter von 9 bis 68 Jahren) länger als sechs Monate behandelt und sorgfältig hinsichtlich der unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Ciclosporin untersucht. Die mittlere initiale Dosis betrug  $2,7 \pm 0,9$  mg/kg pro Tag. Bei sehr guter Wirksamkeit (Reduktion des Hautscores SCORAD um mehr als 60 %) kam es lediglich zu einem Therapieabbruch aufgrund eines Kreatininanstiegs. Acht Patienten entwickelten zudem eine gut behandelbare arterielle Hypertonie (9).

Wenn eine längere systemische Therapie notwendig ist, wird auch bei Kindern orales Ciclosporin angewendet, das aber nur bei Erwachsenen in dieser Indikation zugelassen ist (7). Ciclosporin ist bei Kindern nach Transplantationen und beim nephrotischem Syndrom gut untersucht und in diesen Indikationen auch zugelassen. Durch Messung der Ciclosporin-Konzentration im Blut kann die Behandlung gut überwacht werden. Die empfohlene Off-Label-Dosierung bei schwerer AD beträgt als Initialdosis 3–5 mg/kg/Tag in zwei Dosen über drei bis sechs Wochen. Die Erhaltungsdosis ist mit 2–5 mg/kg/Tag in zwei Dosen angegeben (10).

Wenn innerhalb von vier Wochen bei Gabe der höchsten tolerierten Dosis keine Besserung eintritt, sollte ein Absetzen von Ciclosporin in Betracht gezogen werden. Die Behandlung sollte mindestens drei Monate lang fortgesetzt werden, wenn sich die Therapie als wirksam erwiesen hat. Es sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden. Beim Absetzen der Behandlung sollte die Dosis schrittweise reduziert werden.

Auch in der europäischen Leitlinie zur AD wird für Kinder mit schwerer Verlaufsform als Therapieoption die systemische Gabe von Immunsuppressiva wie Ciclosporin, Methotrexat, Azathioprin und Mycophenolat zulassungsüberschreitend (Off-Label-Use) angegeben (11). Wie oben ausgeführt, ist orales Ciclosporin bei schwerer Verlaufsform einer AD zur systemischen Therapie geeignet, obwohl es in der Indikation und Altersklasse nicht zugelassen ist.

Somit gibt es außer einer kurzzeitigen Schubbehandlung mit Prednisolon bisher keine zugelassene systemische Therapie bei schwerer AD bei Kindern im Alter von sechs Monaten bis fünf Jahren, bei denen eine lokale Therapie nicht ausreichend wirksam ist. Aber orales Ciclosporin kann bei schweren Fällen als Therapie dienen, wenn auch zulassungsüberschreitend (Off-Label-Use). Insgesamt ist bei den Kindern von sechs Monaten bis fünf Jahren selten eine systemische Therapie notwendig, da es meist gelingt, mit topischen Kortikosteroiden (Hydrocortison, Prednicarbat oder Methylprednisolon) oder mit topischen Calcineurininhibitoren (Tacrolimus, Pimecrolimus) die AD zu behandeln.

Da Infektionen mit Staphylokokken Schübe einer AD auslösen können, kommen gelegentlich auch orale und intravenöse Antibiotika zum Einsatz.

Orale Antihistaminika werden bei Juckreiz empfohlen, haben aber keinen Einfluss auf die Aktivität des Ekzems. Nicht sedierende Antihistaminika sollten bevorzugt verwendet werden; nur wenn nächtlicher Juckreiz den Schlaf stört, werden sedierende Antihistaminika empfohlen (12). Aber der Juckreiz zeigt an, dass die Krankheit nicht ausreichend behandelt ist, sodass eine Intensivierung der Therapie besser ist als der Einsatz von Antihistaminika.

**SCORAD** = "SCORing of Atopic Dermatitis" ("Score zur Einteilung der atopischen Dermatitis") ist ein Score, mit dem der Schweregrad einer atopischen Dermatitis quantifiziert werden kann. In die Bewertung gehen ein die Ausdehnung der betroffenen Körperfläche, die Intensität der Hautveränderungen (Erythem; Ödem/Papelbildung; Nässen/Krustenbildung; Exkoration; Lichenifikation und Trockenheit nicht befallener Haut) und die subjektiven Symptome (Juckreiz und Schlafstörungen).

9 Haw S, Shin MK, Haw CR: The efficacy and safety of long-term oral cyclosporine treatment for patients with atopic dermatitis. *Ann Dermatol* 2010; 22: 9-15.

10 Ciclosporin A im Kinderformularium. DE: <https://www.kinderformularium.de>. Letzter Zugriff: 7. Februar 2022.

11 Wollenberg A, Barbat S, Bieber T et al.: Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32: 850-878.

12 Thomsen SF: Atopic dermatitis: natural history, diagnosis, and treatment. *ISRN Allergy*. 2014: 354250.

## Kriterien für die Behandlungsentscheidung

Vor einer systemischen Therapie muss immer geprüft werden, ob eine ausreichende und vor allem adäquat ausgeführte lokale Therapie konsequent und langfristig angewandt wurde. Oft wird die lokale Therapie mit Kortikosteroiden oder Calcineurininhibitoren wegen Angst vor möglichen Nebenwirkungen nicht konsequent umgesetzt und deswegen entsteht eine vermeintliche Therapieresistenz. Diese Patienten benötigen oft eine adäquate Lokalthherapie (auch im Rahmen einer Neurodermitis-Schulung) und keine systemische Therapie.

Bei schwerem, chronischem Verlauf sollten mögliche Sensibilisierungen gegen Nahrungsmittel (insbesondere bei Kindern nach Beikosteinführung) und gegenüber Inhalationsallergenen überprüft werden (3).

Auch sollten bei schwerer und therapieresistenter AD Immundefizienzsyndrome als Differenzialdiagnose zur Neurodermitis beachtet werden (z. B. Hyper-IgE-Syndrom, Wiskott-Aldrich-Syndrom, Omenn-Syndrom, Netherton-Syndrom) (3).

## Pathogenese und das Krankheitsbild der AD bei Kindern von sechs Monaten bis fünf Jahren

Besonderheiten der AD bei Kleinkindern lassen sich durch eine Analyse von Entzündungsproteinen der frühen pädiatrischen AD zeigen (13). Mittels Hochdurchsatz-Proteom-Assays wurden 257 Proteine, die bei Entzündungen aktiviert werden, im Blut von 30 Kindern unter fünf Jahren (innerhalb von sechs Monaten nach Beginn der Erkrankung) mit mittelschwerer bis schwerer AD im Vergleich zu gleichaltrigen pädiatrischen Kontrollpersonen und erwachsenen Patienten mit AD untersucht (12). Dabei waren bei der kindlichen AD die Marker für T-Helferzellen Typ 2 (CCL13, CCL22) und TH17 (Peptidase-Inhibitor-3/Elafin) erhöht, zusammen mit Markern des Gewebeumbaus (Matrix-Metalloproteinasen 3/9/10, Urokinase-Rezeptor), der Endothelaktivierung (E-Selectin), der T-Zell-Aktivierung (IL2RA), der Neutrophilen-Aktivierung (Myeloperoxidase), des Lipidstoffwechsels (FABP4) und von Wachstumsfaktoren (FGF21, TGF $\alpha$ ). Die Gesamtzahl fehlregulierter Proteine war bei Vorschulkindern (n = 22) kleiner als bei Erwachsenen (n = 61), aber bei früh auftretender mittelschwerer bis schwerer AD zeigten bereits Vorschulkinder innerhalb von Monaten nach Beginn und vor der Entwicklung einer chronischen Erkrankung Anzeichen einer systemischen Entzündung.

Diese Daten deuten auf die Notwendigkeit einer frühzeitigen Intervention bei pädiatrischer AD hin, um eine Chronifizierung der Krankheit und möglicherweise die Entwicklung von atopischen Komorbiditäten („atopischer Marsch“) und anderen damit verbundenen Erkrankungen zu verhindern.

Hautproben von Säuglingen und Kleinkindern (< 5 Jahre alt) mit früh einsetzender AD (< 6 Monate Krankheitsdauer) wurden mittels Microarray-, RT-PCR- und Fluoreszenzmikroskopie im Vergleich zu gleichaltrigen Kontrollpersonen und Erwachsenen mit langjähriger AD untersucht (14). Dabei zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen pädiatrischen Patienten mit früh einsetzender Krankheit und erwachsenen Patienten mit langjähriger AD sowohl in der befallenen als auch in nicht befallener Haut. Obwohl beide Patientenpopulationen eine TH2-zentrierte Entzündung aufwiesen, zeigten die Kinder auch eine signifikante TH17/TH22-Verschiebung, aber es fehlte die TH1-Hochregulierung,

13 Brunner PM, He H, Pavel AB et al.: The blood proteomic signature of early-onset pediatric atopic dermatitis shows systemic inflammation and is distinct from adult long-standing disease. *J Am Acad Dermatol.* 2019; 81: 510-519.

14 Brunner PM, Israel A, Zhang N et al.: Early-onset pediatric atopic dermatitis is characterized by TH2/TH17/TH22-centered inflammation and lipid alterations. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141: 2094-2106.

die bei Erwachsenen mit AD charakteristisch ist (14). Die Kinder zeigten eine relativ normale Expression von epidermalen Differenzierungs- und Verhornungsmarkern, die bei Erwachsenen herunterreguliert sind. Defekte in der Lipidbarriere (ELOVL-Fettsäure-Elongase 3 und Diacylglycerol-O-Acyltransferase 2) und der Tight-Junction-Regulation (Claudin 8 und 23) waren in beiden Gruppen darstellbar, aber einige Lipidmediatoren (Fettsäure-CoA-Reduktase 2 und Fettsäure-2-Hydroxylase) waren bei den Kindern deutlich herunterreguliert, und die Lipidbarriere-Gene FA2H und DGAT2 zeigten eine inverse Korrelation mit dem transepidermalen Wasserverlust, der als Marker der Störung der epidermalen Barriere gilt.

Somit zeigen Hautproben von Kindern und erwachsenen Patienten mit AD zwar ähnliche Veränderungen im Lipidstoffwechsel und den Tight-Junction-Veränderungen, aber Defekte des epidermalen Differenzierungskomplexes sind nur bei erwachsenen Patienten vorhanden, was möglicherweise auf chronische Veränderungen zurückzuführen ist, die bei der früh einsetzenden Krankheit noch nicht vorhanden sind.

Eine weitere Studie verglich die systemischen Immunprofile verschiedener Altersgruppen mit AD (0–5, 6–11, 12–17 und > 18 Jahre) mit entsprechenden Kontrollkollektiven (15). Dazu wurden die Immunaktivierung und das Zytokinmuster im Blut von 0- bis 5-jährigen (n = 39), 6- bis 11-jährigen (n = 26), 12- bis 17-jährigen (n = 21) und 18-jährige oder ältere (n = 43) Patienten mit AD im Vergleich zu gleichaltrigen Kontrollpersonen untersucht. Da zirkulierende T-Zellen mit kutanen Lymphozytenantigenen als periphere Biomarker bei Patienten mit AD gelten, wurde die kutane Lymphozytenaktivierung genutzt, um zwischen Aktivierung nur in der Haut und einer systemischen Immunaktivierung zu unterscheiden.

Obwohl die Häufigkeit der TH1-Zellen mit kutanem Lymphozytenantigen bei Säuglingen mit AD signifikant niedriger war als bei allen älteren Patienten, waren die Häufigkeiten der TH2-Zellen mit kutanem Lymphozytenantigen in allen Altersgruppen ähnlich erhöht im Vergleich zu Kontrollpersonen (15). Nach der Kindheit waren die Häufigkeit von kutaner TH2-Aktivierung bei Patienten mit AD in allen Altersgruppen erhöht, was auf eine systemische Immunaktivierung mit Chronifizierung der Krankheit hindeutet. Die Konzentration von IL-22 stieg von normal bei Säuglingen auf hochsignifikante Werte bei Jugendlichen und Erwachsenen im Vergleich zu den jeweiligen Kontrollpersonen.

Die Daten deuten auf spezifische Endotypen bei Säuglingen und Kleinkindern, Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit AD hin. Somit sind altersspezifische Therapiestrategien in Zukunft besser als eine generelle altersunabhängige Therapiestrategie. Die Ergebnisse lassen auch vermuten, dass sogar Jugendliche ein anderes Immunprofil als Erwachsene aufweisen, das ein geringeres Ansprechen auf den IL-4-Rezeptor-Antagonisten Dupilumab bei Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen erklären könnte (15).

Die Immunantworten bei der Geburt sind unreif, mit einer Abnahme der Häufigkeit naiver T-Zellen bei gesunden Kindern mit zunehmendem Alter und parallel dazu mit einem Anstieg des Verhältnisses von zentralen T-Zellen zu Effektor-Memoryzellen. Dabei ist das Verhältnis von zentralen T-Zellen zu Effektor-Memoryzellen in der Haut von Säuglingen und Kindern mit AD höher als bei Kontrollpersonen. Im Verlauf nimmt das Verhältnis ausschließlich bei Patienten mit AD mit dem Alter ab. Eine erhöhte Anzahl von Memoryzellen in der Haut finden sich nur bei Säuglingen mit AD, anders als bei anderen Altersgruppen, was pathophysiologisch als relevant angesehen wird. Ein früher Wechsel

15 Czarnowicki T, He H, Canter T et al.: Evolution of pathologic T-cell subsets in patients with atopic dermatitis from infancy to adulthood. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 145: 215-228.

von naiven zu Memory-T-Zellen im Säuglingsalter und in der frühen Kindheit verursacht einen Einstrom von Gedächtniszellen in den Kreislauf und könnte eine Rolle bei der Initiierung der AD spielen.

Insgesamt zeigen die Untersuchungen, dass Immunprofile in den Altersgruppen, vor allem auch bei Säuglingen und Vorschulkindern, bei AD anders sind als bei Erwachsenen. Ob sie nur eine Entwicklung darstellen oder spezifischer therapiert werden müssen, ist nicht geklärt. Auf jeden Fall sind Ergebnisse einer medikamentösen Therapie bei Erwachsenen nicht einfach auf Kleinkinder übertragbar.

### Ausblick

Bei Schulkindern wurde kürzlich Dupilumab, ein monoklonaler Antikörper gegen die  $\alpha$ -Kette des Interleukin-4 Rezeptors (IL-4R $\alpha$ , CD124), zugelassen zur Behandlung einer schweren AD (subkutane Injektion, Alter sechs bis elf Jahre), wenn sie für eine systemische Therapie in Betracht kommen (16). Der Einsatz von Dupilumab bei schweren Verlaufsformen der AD wird möglicherweise auch für Vorschulkinder entwickelt und das Therapiearsenal bei schwerer AD ergänzen. Aber bis dahin müssen Studien die Wirksamkeit auch in dieser Altersgruppe zeigen, da die Pathogenese der AD bei Kleinkindern nicht direkt auf größere Kinder übertragen werden kann.

<sup>16</sup> Sanofi-Aventis Groupe: Fachinformation „Dupixent® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent® 200 mg Injektionslösung im Fertigpen“. Stand September 2022.

### Interessenkonflikte

Der Autor gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Wolfgang Rascher, Erlangen  
wolfgang.rascher@uk-erlangen.de