

Atopische Dermatitis – Diagnostik, Therapie und Prävention



HAUTARZTPRAXIS ELMSHORN
PROF. DR. MARTIN MEMPEL



HAUTARZTPRAXIS ELMSHORN
PROF. DR. MARTIN MEMPEL

Prof. Mempel hat in den vergangenen 5 Jahren Honorare für Vorträge, Referate und Expertenmeinungen von folgenden Firmen erhalten: Almirall, Novartis, Lilly Pharma, Leo Pharma, Beiersdorf GmbH, Jansen, Pfizer, MSD, Sanofi, ALK und Galderma.

Keine der Firmen hat Einfluss auf die heutigen Präsentationen genommen. Thema und Inhalt der Präsentationen obliegt der Verantwortung des Referenten.



Die klinische Herausforderung.....



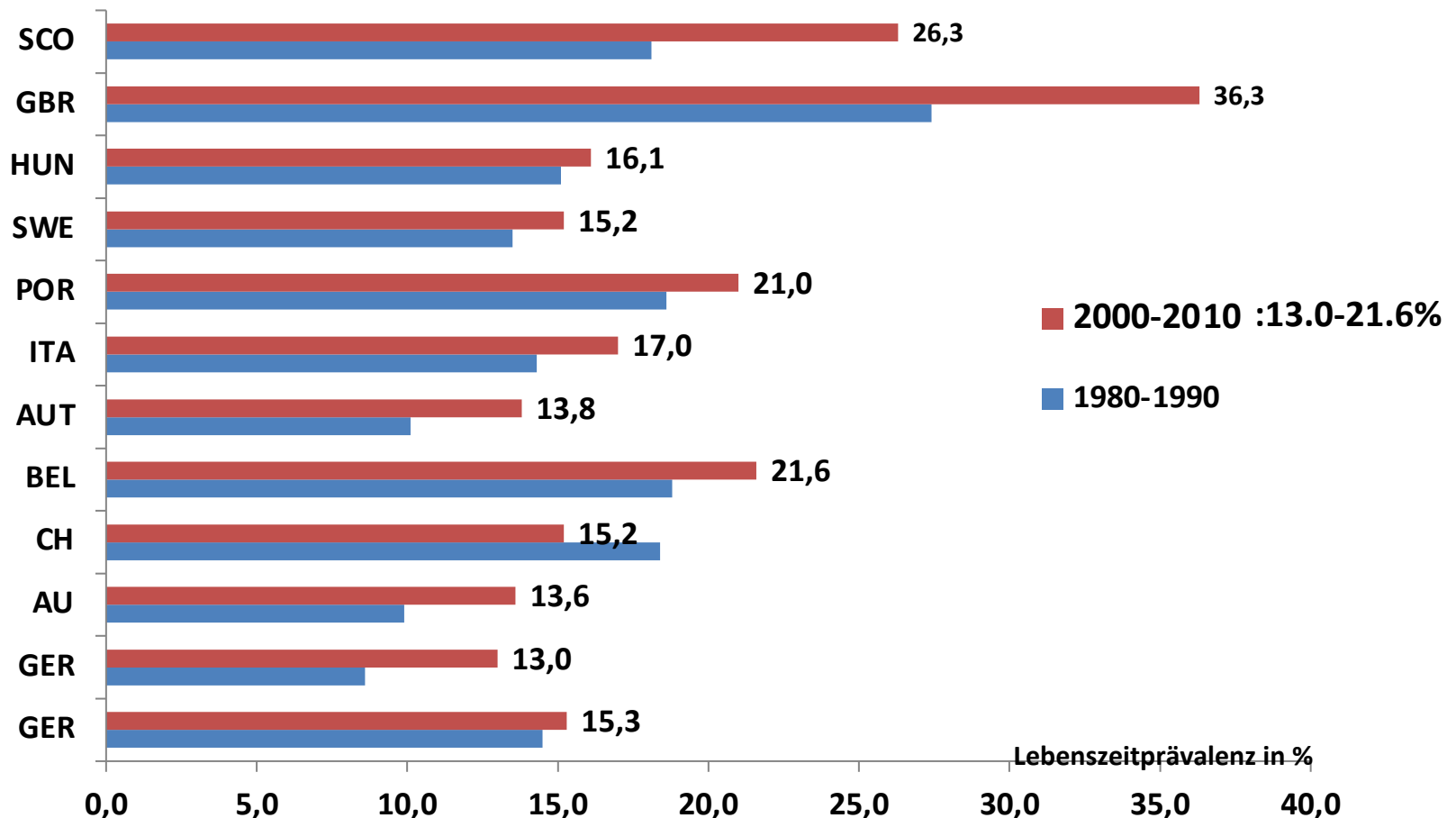
Atopisches Ekzem



- Häufigste chronisch-entzündliche Hauterkrankung des Kindesalters
- Allgemeine Hauttrockenheit
- Typische Morphologie & altersabhängige Distribution ekzematöser Läsionen
- Chronisch-rezidivierender Verlauf
- Quälender Juckreiz
- Häufig assoziiert mit Heuschnupfen und/oder Asthma
- Einschränkung der Lebensqualität

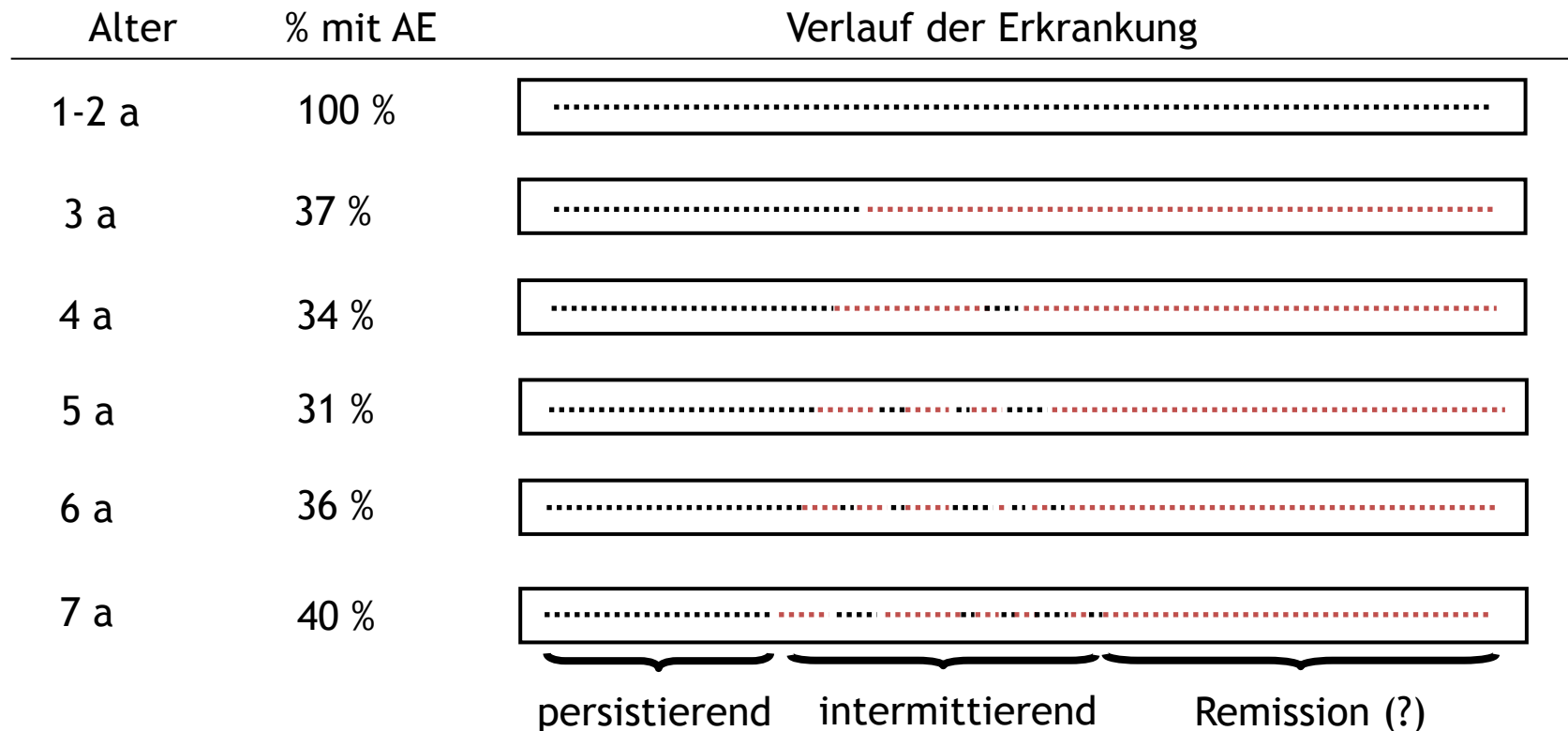
Häufigkeit des atopischen Ekzems (Querschnittsstudien)

Lebenszeitprävalenz Arzt diagnose „Atopisches Ekzem“ bei 6-7-Jährigen



Manifestation & Verlauf des atopischen Ekzems

- 60% Erstmanifestation in den ersten beiden Lebensjahren
- 90% Erstmanifestation in den ersten fünf Lebensjahren
- 10% „Spätmanifestationen“



Komorbiditäten des atopischen Ekzems

- Komorbiditäten Pediatric Eczema Elective Registry (PEER), n= 2270, 2-17 Jahre
 - 33.3% Neurodermitis + nur Asthma oder Rhinitis
 - 38.0% Neurodermitis + Asthma und Rhinitis
 - 28.7% nur Neurodermitis
- Risiko bei früher Neurodermitis (mit Sensibilisierung)
Tasmanian Longitudinal Asthma Study 1968-2004, n = 7130/8583
 - Rhinitis: OR~2 (3)
 - Asthma: OR~2 (3.5)
 - Atopisches Asthma: OR~5 (7)

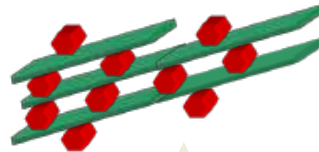
Die gestörte Barriere.....

Filament-aggregating protein (FLG)

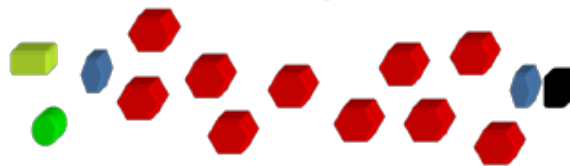
„Natural moisturizing factor“



Proteasen



Transglutaminasen



Proteasen

N C ■ Prä-Protein

Profilaggrin

- Hydration
- Säureschutzmantel
- Antimikrobielle Effekte



Xerose
Erhöhter pH
S. aureus

- Bündelung Keratinfilamente
- Ausbildung Stratum corneum
- Synthese Odland-Körperchen



Gestörte Barriere
Erhöhte Exposition
Sebostase



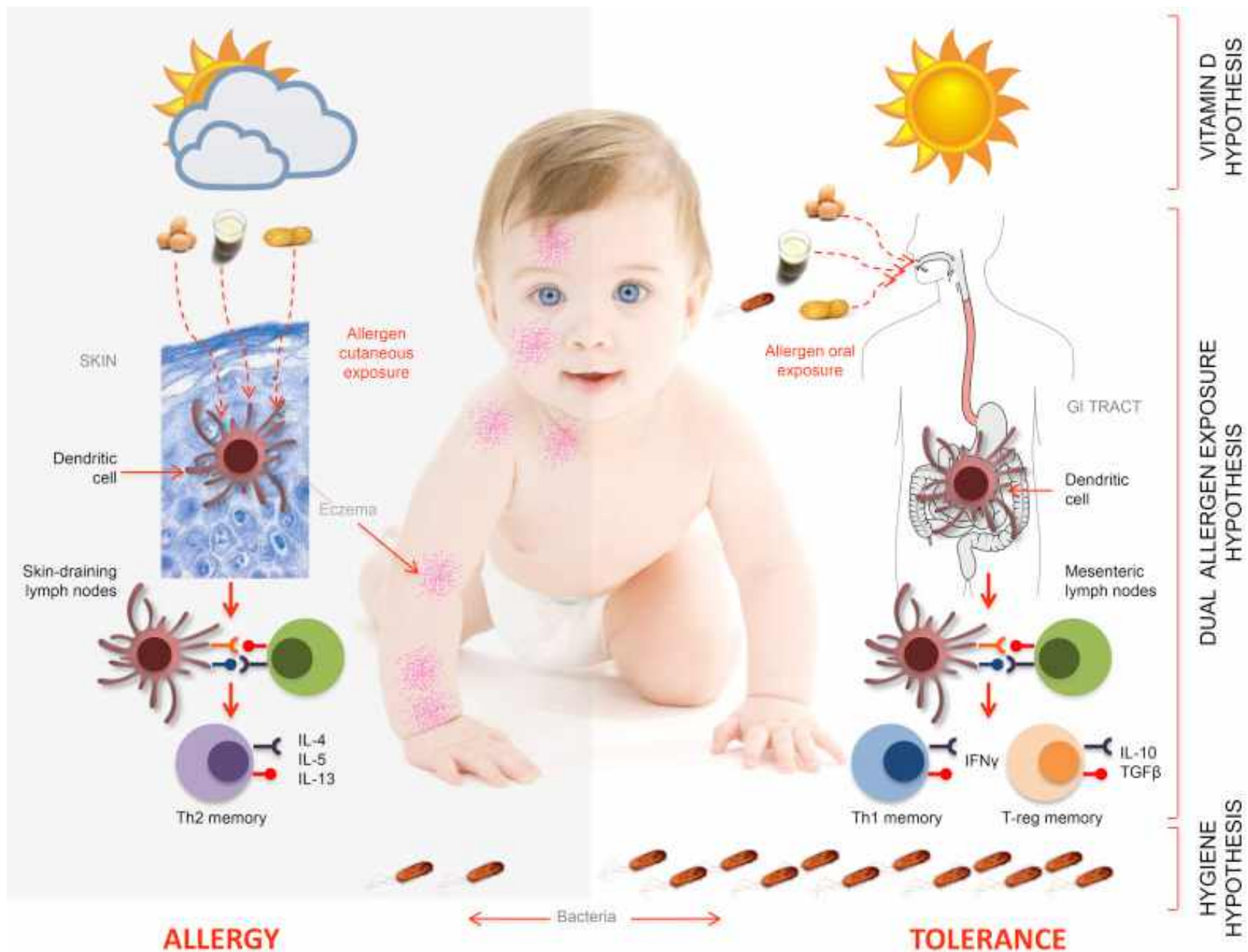
Regulation
Apoptose

Filagrindefizienz, Ichthyosis vulgaris und Ekzem



Filaggrin und atopisches Ekzem

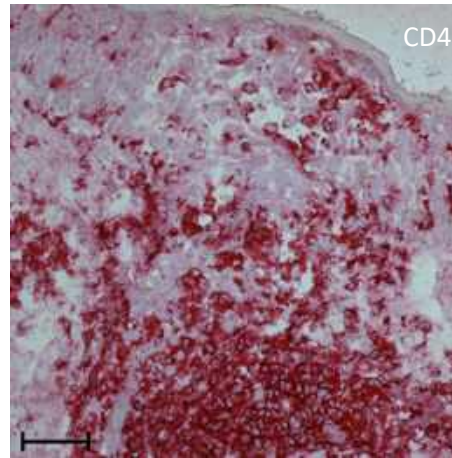
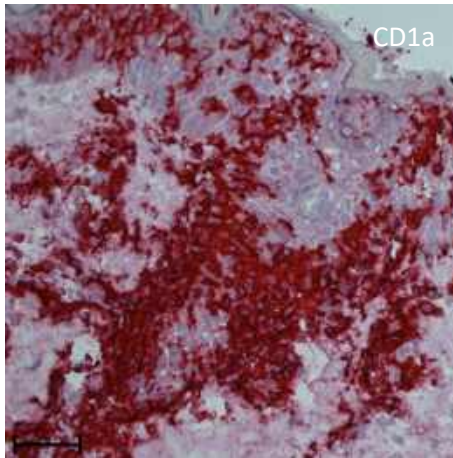




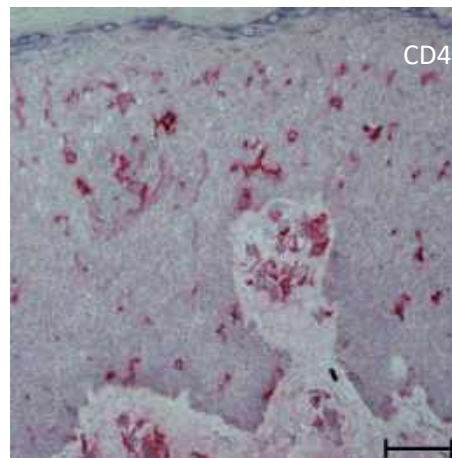
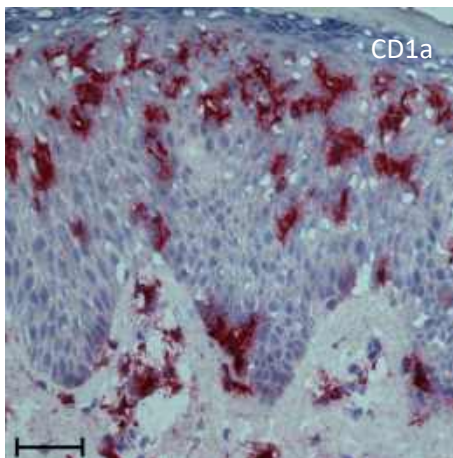
Die gestörte Immunreaktion.....

Chronic atopic eczema: a different picture

acute eczema

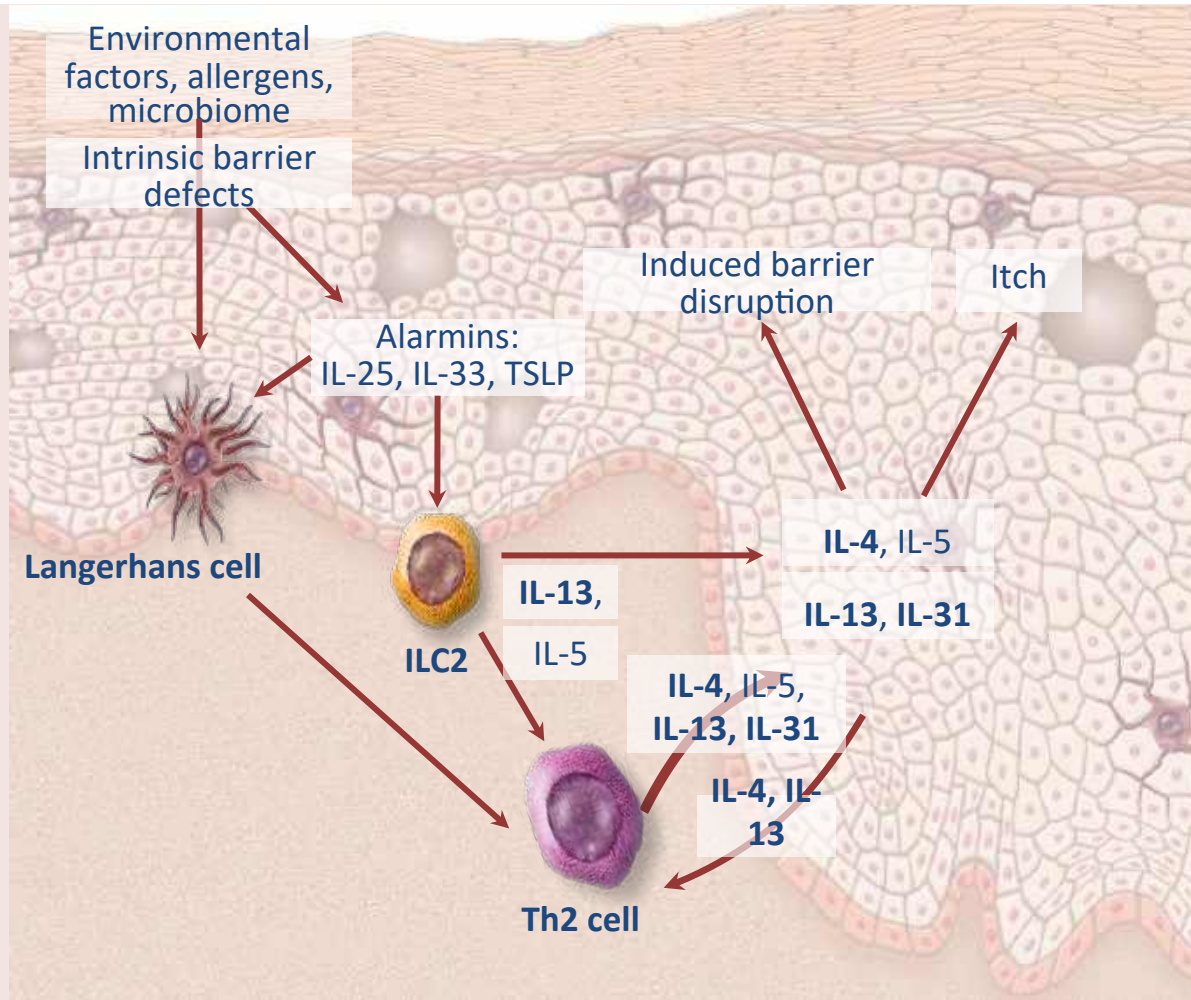


chronic eczema



Eyerich K et al, IAAI 2008

Zentrale Rolle von IL-4, IL-13 und IL-31 in der TH2 Entzündung und beim Juckreiz



- **Defects in the skin barrier** lead to the production of epithelial alarmins, which **initiate type 2 pathway** activation¹⁻³
- **Th2 cells and ILC2s** migrate to the skin, where they produce type 2 inflammatory cytokines:^{1,4}
 - **IL-4, IL-13 and IL-5**, associated with type 2 inflammation, itch, and skin barrier disruption
 - **IL-31** associated with itch

IL, interleukin; ILC, innate lymphoid cell; Th, T helper; TSLP, thymic stromal lymphopoietin.

1. Noda S, et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:324-336. 2. Gandhi NA, et al. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15:35-50. 3. Wynn TA. *Nat Rev Immunol.* 2015;15:271-282.

4. Stott B, et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132:446-54 e445.

„Klassischer“ Verlauf des AE



Figure 2: Typical clinical appearance and locations of atopic dermatitis at different ages

(A) In infants, atopic dermatitis is generally acute, with lesions mainly on the face and the extensor surfaces of the limbs. The trunk might be affected, but the napkin area is typically spared. (B) From age 1–2 years onwards, polymorphous manifestations with different types of skin lesions are seen, particularly in flexural folds. (C) Adolescents and adults often present lichenified and excoriated plaques at flexures, wrists, ankles, and eyelids; in the head and neck type, the upper trunk, shoulders, and scalp are involved. Adults might have only chronic hand eczema or present with prurigo-like lesions.

Weidinger, S. and Novak N.

[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00149-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00149-X)

Kleinkindalter bis ca. 18 M



Kindergarten- bis frühes Schulalter



**(junges)
Erwachsenenalter**



Spezielle Ausprägungen...

Milchschorf
Kopfhauterkrankung
Tinea amiantacea



Praktische Aspekte

Geduld !

Salizylat-haltige Grundlagen 2%/5% (NRF 11.85)

Babybene-Gel[®]/Dermabene Gel[®]

(Olivenöl, Jojoba Öl, Mandelöl)

Topische Steroide in geeigneter Grundlage (Cre-Lo, Lotion, Schaum)

Pityriasis alba-Postinflammatorische Hypopigmentation

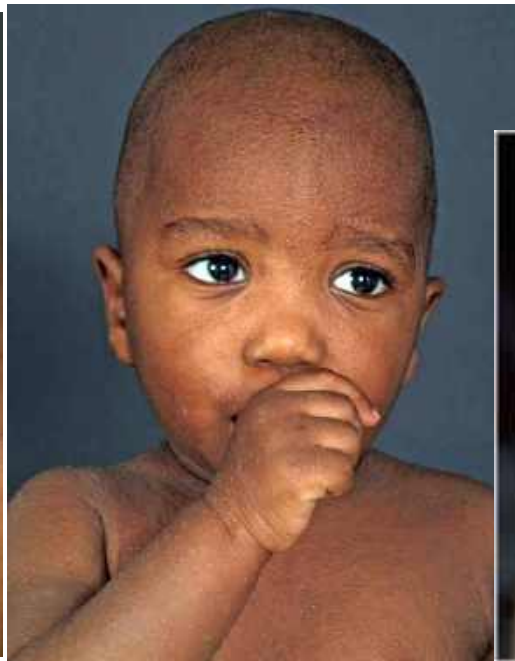


Praktische Aspekte

Pityriasis alba

- Milde Variante des AE
- Aufklärende Information an die Eltern mit Hinweis zur spontanen Re-Pigmentierung
- Intensive Pflegeetherapie

Follikuläre Form des AE



Praktische Aspekte

Follikuläre Form des AE

Oft Hauttyp IV/V

Sehr oft stark juckend

Schwierig einzuschätzender Schweregrad des AE auf dunkler Haut

DD Sandbox dermatitis, Lichen nitidus

Praktische Aspekte

Follikuläre Form des AE

- Standard-Therapie häufig wenig erfolgreich
- Potente topische Steroide oft notwendig
- Urea-haltige Pflegeetherapie sinnvoll
- Oft qualifizieren sich die Patienten für eine Systemtherapie aufgrund von Upgrade Kriterien
- Effektivität der unterschiedlichen -Systemtherapien (Biologikum vs. JNK-Inhibitor) wenig evaluiert

Nummuläres Ekzem „dry“ – „weepy“





Praktische Aspekte

Nummuläres AE

- Standard-Therapie ebenfalls häufig wenig erfolgreich
- Potente topische Steroide oft notwendig
- Bei lokalisierten Stellen fett-feuchte Umschläge sinnvoll
- Kombinationspräparate mit antiseptischem Zusatz wirksam
- Oft qualifizieren sich die Patienten für eine Systemtherapie aufgrund von Upgrade Kriterien
- Effektivität der unterschiedlichen -Systemtherapien (Biologikum vs. JNK-Inhibitor) wenig evaluiert

Fett-feuchte Umschläge

Schlauchverbände

5 different sizes:

red, green, blue, yellow, brown

93% Viskose

7% Elastan

Coverflex®

HARTMANN

Tubifast®

via

SCHUHMACHER, Krefeld

Tubiquick®

ELASTUS



Ekzem in „empfindlichen“ Körperregionen





Praktische Aspekte

„Empfindliche“ Areale

- Trotz Steroid-sensitiver Lokalisation oft Beginn mit niedrig potenten Steroiden notwendig
- Rascher Wechsel zu Calcineurin–Inhibitoren anzustreben
- GGF zusätzlich Schwarztee- Kompressen
- “Upgrade Kriterien“ für Systemtherapie

Praktische Aspekte

Lippen-Leck-Ekzem

Verhaltens-„awareness“ und Verhaltensänderung nicht immer leicht zu erreichen

Calcineurin Inhibitoren (Lippe: Tacrolimus als Salbe gut anwendbar)

Spezifische Rückfettung (z.B. Alfason Repair[®])

25% Zinkoxid Paste über Nacht

„Head and neck type“ des atopischen Ekzems



- Häufig Assoziation zu mykologischer Besiedelung. Anti-mykotische (Mit)- Behandlung sinnvoll
- Gelegentlich Residuum der Befundbesserung nach Biologikum-Therapie

Praktische Aspekte

Head-and neck dermatitis

treatment	effect	reference
Hydrocortisone 1% +/- miconazole(+ketoconazole shampoo 2x/w)	Reduction of colonization, Severity of eczema Ø	Broberg und Faergemann 1995 <u>Acta Derm Venereol</u> 75: 46-9.
Ciclopiroxolamine versus placebo	Verum better than placebo (high drop-out-rate) (n=29)	Mayser et al. 2006 <u>Skin Pharmacol Physiol</u> 19:153-8.
Ketoconazole 200mg p.o. 1 month versus placebo	Improvement of eczema (cross-over-study) (n=14)	Clemmensen 1983 <u>Semin Dermatol</u> : 26-29.
Ketoconazole 200mg p.o. 1 month versus placebo	Improvement of verum-treated patients (n=75)	Lintu et al. 2001 <u>Allergy</u> 56: 512-7
Ketoconazole 200mg p.o. 3 months	Steroid use reduced in verum-treated patients	Back und Bartosik 2001 <u>J Eur Acad Dermatol Venereol</u> 15: 34-8
Itraconazole 100mg p.o. 2 months	Steroid use reduced in verum-treated patients	Ikezawa 2004 <u>Eur J Dermatol</u> 14: 400-6
Itraconazole 400mg/200mg/Placebo 7 days	Mild effect in verum-treated patients	Svejgaard et al. 2004 <u>J Eur Acad Dermatol Venereol</u> 18: 445-9.

Prurigoform des AE



Praktische Aspekte

Prurigoform des AE

- Abgrenzung zur Prurigo nodularis nicht leicht
- Schwierig zu behandelnde Form – fast immer Systemtherapie notwendig
- Dupilumab und Nivolumab mit Zulassung in beiden Diagnosen



Lichen simplex chronicus „Vidal“ (syn. „Neurodermitis circumscripta“)



Lichen simplex chronicus

Prädilektionsstellen:

Nacken

distale Extremitätenabschnitte

Pathogenese: Häufig chronische Scheuertraumata

Lichen simplex chronicus

THERAPIE

REZIDIVE SIND DIE REGEL

ausreichend lange behandeln !!!

Mometasonfuroat

Woche 1-2: 2 x tgl.

→ 1xtgl. bis vollst. Abheilung

→ Erhaltungstherapie (2x/Wo)

→ Zur Erhaltungstherapie Umstellung auf
Tacrolimus

Atopic winter feet



Praktische Aspekte

„atopic winter feet“

- Auftreten nicht nur im Winter
- Spricht gut aus Harnstoff-haltige Pflege an
- Wasserkontakt und Schwitzen (geschlossene Schuhe) minimieren
- Proaktive Therapie mit mittelstarken topischen Steroiden

Atopische Handekzeme

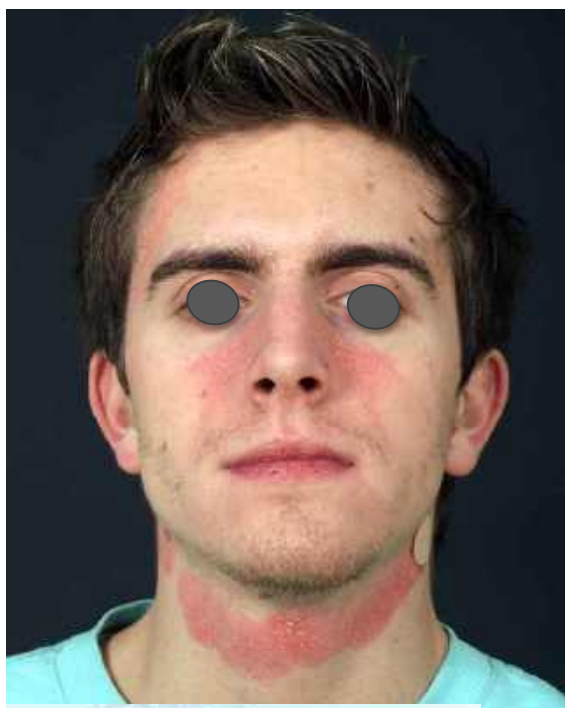


Praktische Aspekte

Atopische Handekzeme

- Klinisch häufig vom dyshidrosiformen oder lichenifizierten Typ
- Topische Behandlung allein oft frustan, gelegentlich Erfolg mit Tacrolimus
- Zur Stabilisierung oft Systemtherapie notwendig
- Berufsanamnese bei erwachsenen Patienten mit Möglichkeit des BG-Verfahrens relevant

„Atopisch-seborrhoische“ Ekzeme



„Atopisch-seborrhoische“ Ekzeme



Patienten mit einem ursprünglich seborrhoischem Muster, das wandert und zu einem „Mischbild“ wird. Sehr oft in Kombination mit Lidexzemen
Therapie mit Kombination antientzündlich – antimykotisch sinnvoll

Komplikationen des AE



Impetiginisierung (S. aureus) des AE



Praktische Hinweise

Impetiginisierte Ekzeme

Antibakterielle Behandlung:

- **Systemisch antibiotisch** bei klinischer Superinfektion
- **Topisch antiseptisch**
 - bei speziellen Formen (“weepy eczema”)
 - gezielt lokalisiert
 - bei “difficult-to-treat” Ekzemen



http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-027I_S2k_Neurodermitis_2016-06.pdf

Schnopp C, Ring J, Mempel M. (2010) The role of antibacterial therapy in atopic eczema. Expert Opin Pharmacother 11:929-36

Praktische Hinweise

Impetiginisierte Ekzeme

- Es gibt bislang kaum Evidenz aus kontrollierten Studien, dass Antiseptika bei Neurodermitis nützlich sind, wenn sie ohne zusätzliche Zeichen einer Superinfektion der Haut auf die Haut oder ins Bad gegeben werden.

Therapieempfehlung

Bei Nichtansprechen auf topische Glukokortikosteroide/Calcineurininhibitoren und/oder evidenter Superinfektion kann der Einsatz einer zusätzlichen antimikrobiellen Therapie (topisch antiseptisch) bei chronisch rezidivierenden bzw. chronischen Ekzemen erwogen werden.



Keine großflächige antiseptische Dauertherapie
Antiseptika nur gezielt, kleinflächig, kurzzeitig

Eczema herpeticum



Eczema herpeticum

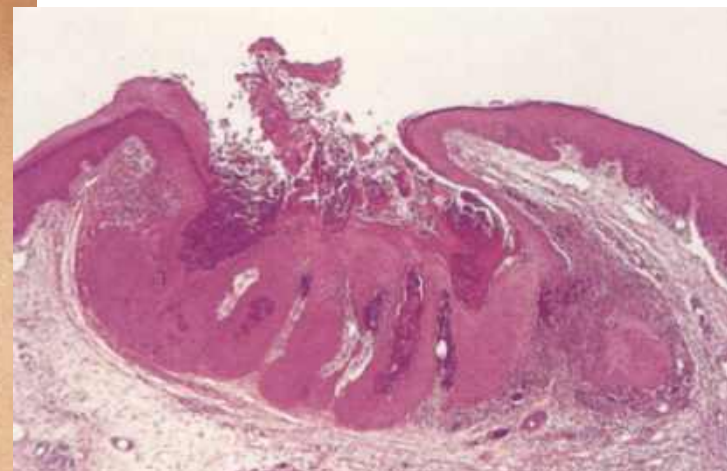
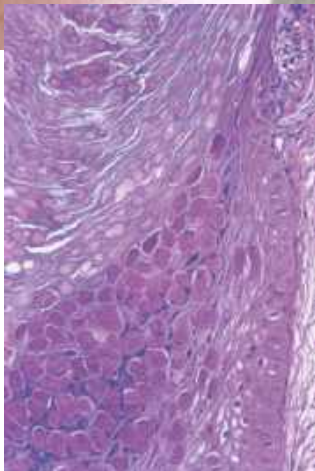


Praktischer Aspekt

Eczema herpeticum

- Ein schlechter Hautzustand (starke Ekzemausprägung) erhöht das Risiko für das Eczema herpeticum
- Eine topische Therapie bringt keinen Vorteil, empfohlen wird der rasche Beginn einer Systemtherapie mit Aciclovir
- Patienten mit rezidivierenden Verläufen sollten eine Prophylaxe (400 mg Aciclovir/ die) erhalten

Mollusca beim AE (Eczema molluscatum)



Praktischer Aspekt

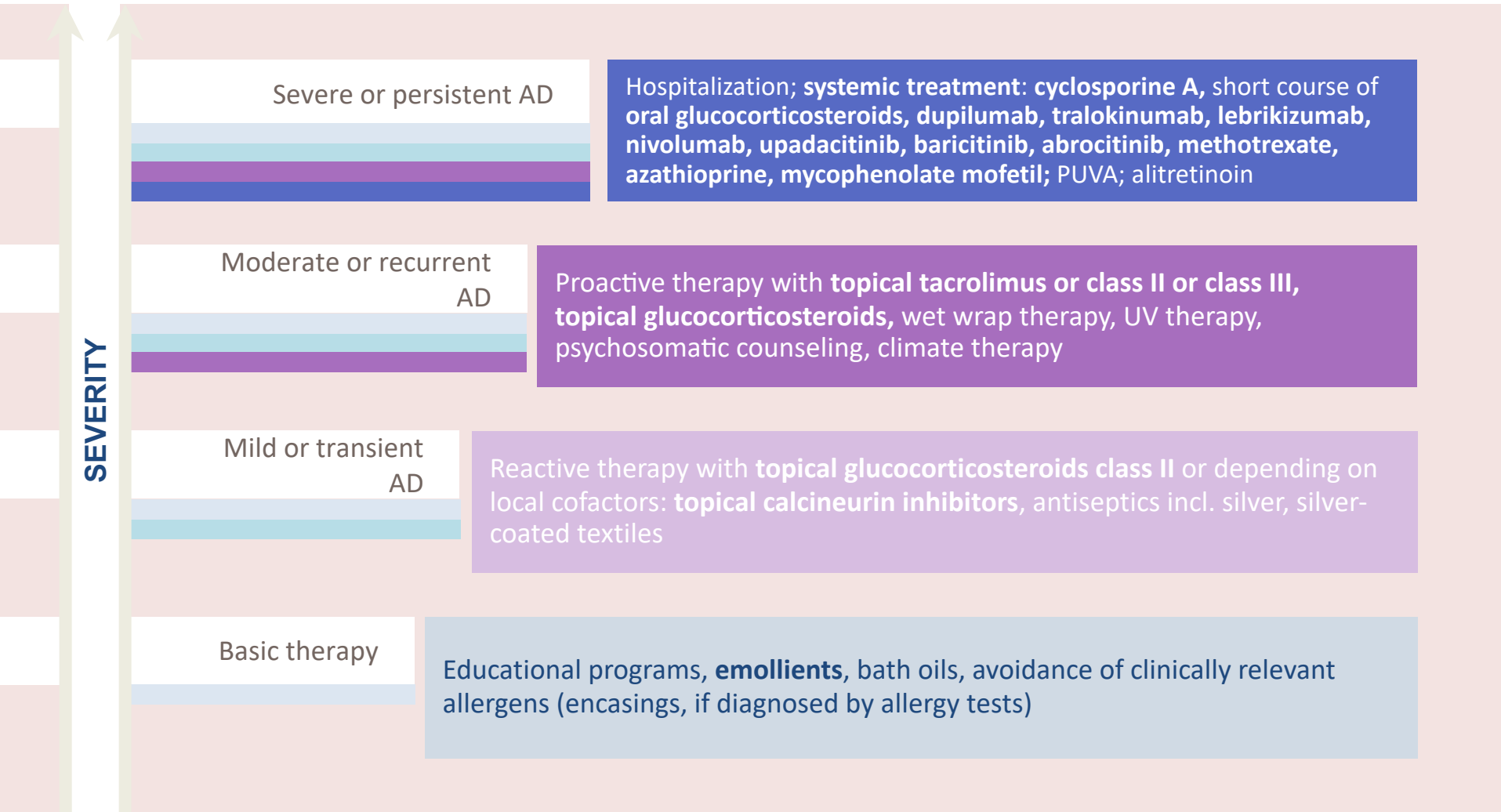
Eczema molluscatum

- Lokalanästhesie mit EMLA-Creme unter 30-60 min Okklusion und anschließend Abtragen der Dellwarzen mit einer Ringkurette bzw. Eröffnen mit spitzer Pinzette.
- Bei AE nicht zu langes Zuwarten, da rasche Ausbreitung
- Gute Basispflege und Ekzemtherapie, da eine suffiziente Hautbarriere die Ausbreitung verzögert
- Therapie in Abhängigkeit von Anzahl, Lokalisation und Alter

Die Therapie....

European Guidelines for Managing Atopic Dermatitis

Recommend a Stepwise Approach Based on Disease Severity



Primäre Prävention durch regelmäßige Basispflege



- ? Echte Prävention der Manifestation eines AE
- ? Prävention anderer atopischer Erkrankungen
- ? Verschiebung des Manifestationszeitpunkts
- ? Maskierung milder Formen durch frühzeitige Basistherapie

Simpson EL et al. (2010) **A pilot study of emollient therapy for the primary prevention of atopic dermatitis.**

J Am Acad Dermatol (2010) 63(4): 587–59

Simpson EL et al. (2014) **Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention.** J Allergy Clin Immunol 134(4): 818-2

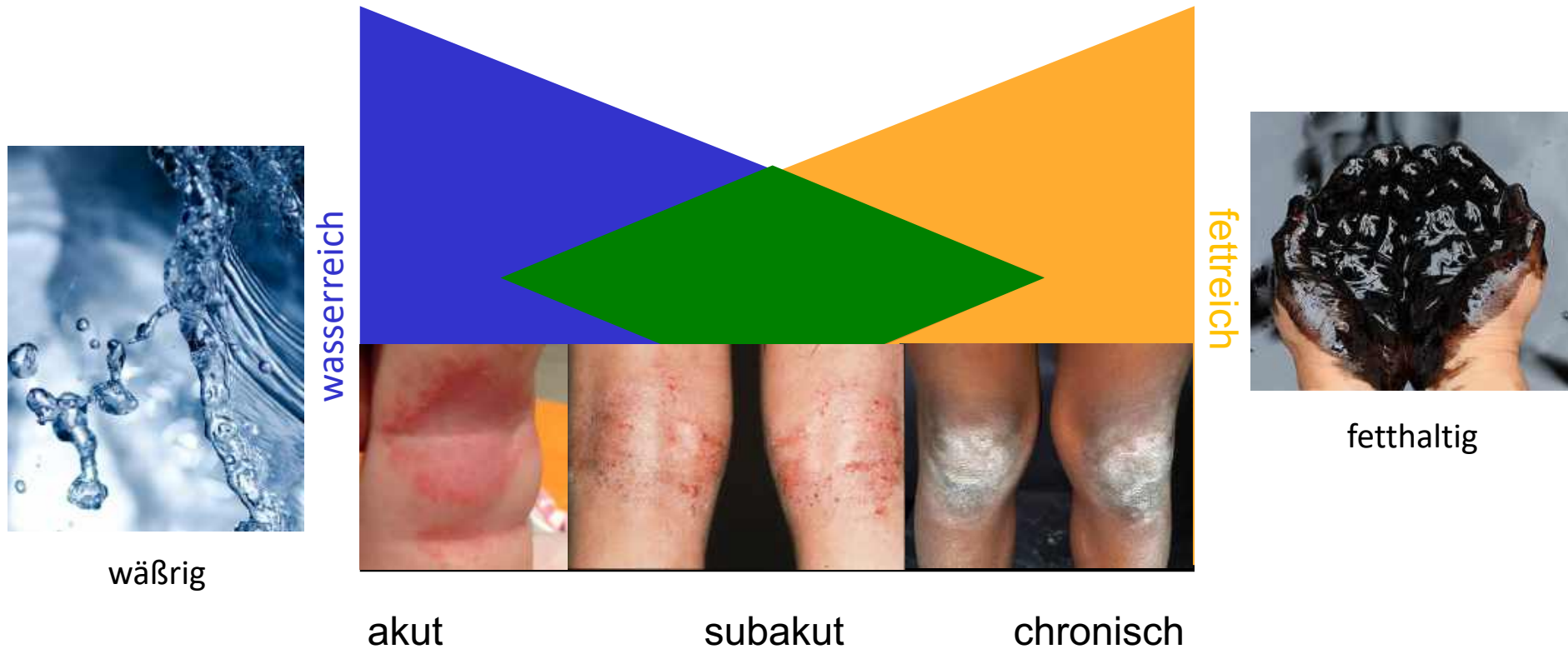
Horimukai K et al. (2014) **Application of moisturizers to neonates prevents development of atopic dermatitis.** J Allergy Clin Immunol 134: 824-830

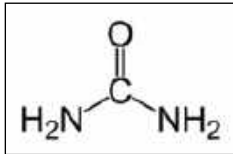
Kvenshagen BK et al. (2014) **Can early skin care normalise dry skin and possibly prevent atopic eczema?**

A pilot study in young infants. Allergol Immunopathol (Madr) 42:539-43

Rückfettende Basistherapie

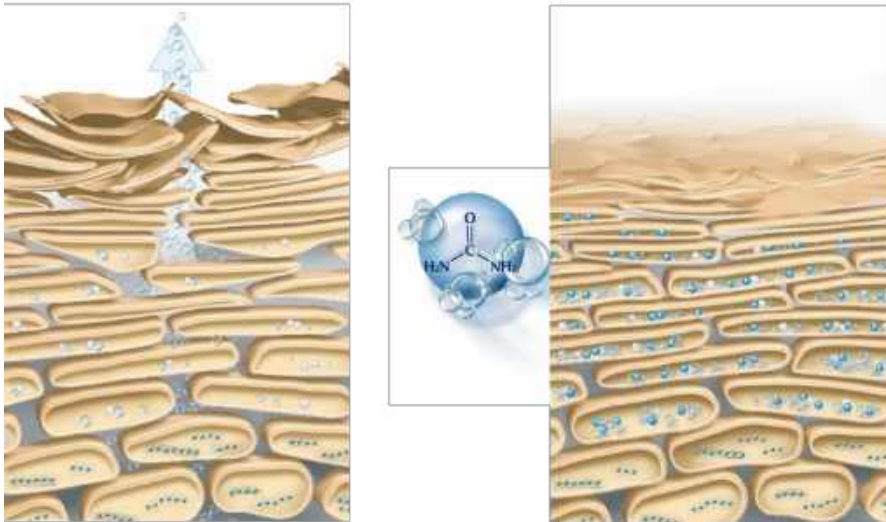
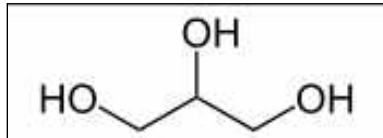
Fettgehalt der Basistherapie in Abhängigkeit vom
Entzündungszustand





Harnstoff 5% (-10%)
Cave !!! Irritation

Glycerin (5%-) 10%



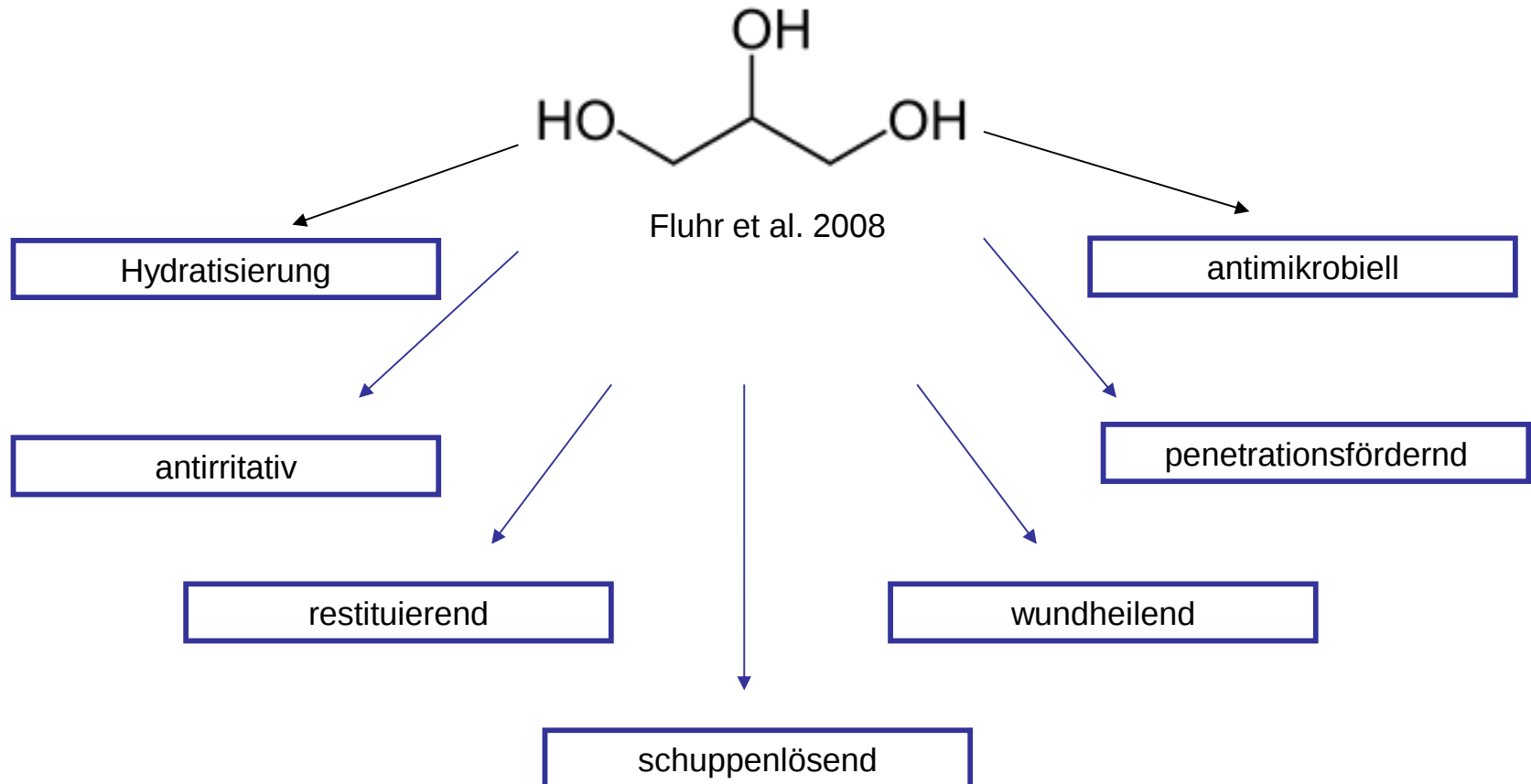
- „Humectant“ (Feuchtigkeitslieferant)
- Aufrechterhaltung der Barrierefunktion der Haut
- Aufrechterhaltung der hauteigenen Abwehr- und Hydratisierungsmechanismen
- Glättende und abschuppende, in höheren Konzentrationen (ab 20 %) keratolytische Wirkung
- Erhöht die Penetration von Wirkstoffen in die Haut
- Sekundäreffekt: Juckreizlindernd

Gehring, W.: Basic Therapy with emollients in atopic eczema, Ring, Przybilla, Ruzicka (2005)

Handbook of atopic eczema, Springer Verlag, 463-467

Wohlrab: Adjuvante Therapie der atopischen Dermatitis, Trends in Clinical and Experimental Dermatology, Shaker Verlag 2005

Glycerin stärkt die Hautbarriere



Prinzipien der Basistherapie

Natürliche Öle

Bei der Verwendung von natürlichen Ölen in topischen Externa sollte auf einen hohen Gehalt an Omega-6-Fettsäuren (v.a. Linolsäure) geachtet werden.

Ein hoher Anteil von einfach ungesättigten Fettsäuren (z.B. Ölsäure) scheint sich eher ungünstig auf die Barrierefunktion der Haut auszuwirken.

Topische Basistherapie - Filmbildend

Klassifikation häufig verwendeter aktiver Inhaltsstoffe für die Basistherapie der Xerosis cutis

Filmbildend		
Kohlenwasserstoffgemische auf Mineralöl-Basis	Bilden einen hydrophoben Film auf der Oberfläche der Haut, wodurch der Wasserverlust reduziert wird.	Vaseline (Petrolatum), Paraffinum liquidum, Cera, microcristallina Ozokerit,
Silikonöle	Bilden einen dünnen, hydrophoben, semiokklusiven (Wasserdampf durchlässigen) Film auf der Oberfläche der Haut, positiver Einfluss auf das Spreitvermögen	Dimethicon, Methicon, Polysiloxan, Cyclomethicon



Basispflege soll filmbildende Inhaltsstoffe aufweisen

Mineralöle

- werden nicht über die gesunde Haut resorbiert.
- bilden eine dünne lipophile Filmschicht auf der Oberfläche der Haut
- Verbesserung der Barrierefunktion und zu einer
- Erhöhung des Wassergehalts der Haut führt.
- Sie sind sehr stabil und besitzen kein allergenes Potential.

Nach aktuellem wissenschaftlichen Kenntnisstand sind aus Sicht des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR) gesundheitliche Risiken für Verbraucher durch die Aufnahme von Mineralölen in Kosmetika über die Haut nicht zu erwarten. [83]

83 BfR Stellungnahme “Hochraffinierte Mineralöle in Kosmetika: Gesundheitliche Risiken sind nachzeitigem Kenntnisstand nicht zu erwarten. Nr. 008/2018 des BfR vom 27. Februar 2018 eingesehen im Mai 2018 unter <http://www.bfr.bund.de/cm/343/hochraffinierte-mineraloele-in-kosmetika-gesundheitliche-risiken-sind-nach-derzeitigem-kenntnisstand-nicht-zu-erwarten.pdf>

Silikonöle

- Silikonöl-Produkte bilden einen feinen, hydrophoben, in der Regel wasserdampfdurchlässigen (semipermeablen), non-okklusiven Film auf der Oberfläche der Haut.
- schützen die Haut vor äußeren schädigenden Einflüssen wie z.B. Wasser oder Irritantien
- hohe Hautverträglichkeit aus, sind
- sehr stabil, nicht komedogen und haben durch ihr hohes Spreitvermögen eine hohe kosmetische Akzeptanz.

Eine isolierte Wirkung bei der Xerosis cutis (auf Hydratation oder TEWL) ist nicht nachgewiesen.

Eine *finger tip unit*...

entspricht dem Salbenstrang aus einer Standardtube (5 mm Loch), der auf die Fingerkuppe des Zeigefingers eines Erwachsenen passt.

Entspricht ziemlich genau 0,5g Salbe (Männer).

Eine *finger tip unit* reicht,
um eine Fläche von
2 (erwachsenen)
Handflächen
einzucremen.



Long CC, Finlay AY. (1991) The finger-tip unit--a new practical measure. Clin Exp Dermatol 16:444-7
Long C et al. (1998) Br J Dermatol 138:293-296

Basistherapie zur Verbesserung der gestörten Barrierefunktion

Wirkstoff-
freie Grundlagen

Emollienten plus ?

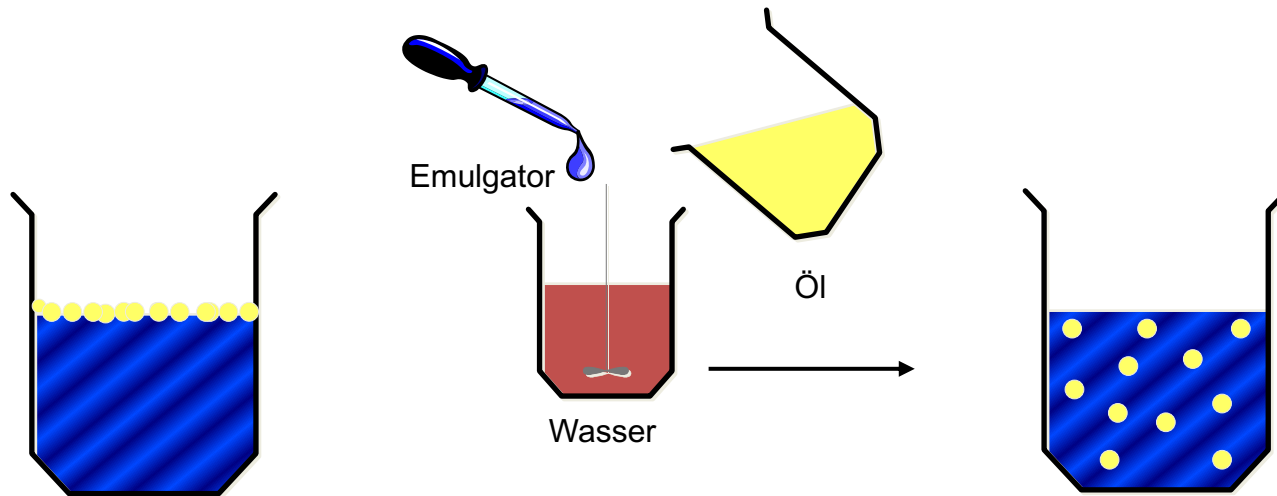
Ceramide, Präbiotika,
Bakterienlysate,...



Ölbäder
emulgierend
spreitend



Spreitende und emulgierende Ölbäder

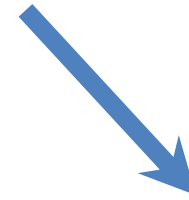
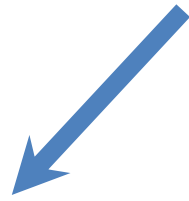


Spreitendes Ölbad

Emulgierendes Ölbad



Topische antiekzematöse Therapie des atopischen Ekzems



Glukokortikoide Calcineurin-Inhibitoren

Topische Kortikosteroide mit verbessertem Wirkungs-Risiko-Verhältnis



(Abblassungstest,
UV-Erythem-Test)

Hydrocortison-17-butyrat
Prednicarbat
Mometasonfuorat
Hydrocortisonaceponat



(20 MHZ-Hautsonografie,
Hautbiopsie)

Empfohlener TIX von $\triangleright$ 2

Günstiges Wirkungs-/ Nebenwirkungsprofil:

Klasse II nach Niedner

Prednicarbat (Dermatop[®], Prednitop[®])

Methylprednisolonaceponat (Advantan[®])

Hydrocortisonbutyrat (Alfason[®], Laticort[®])

Hydrocortisonaceponat (Retef[®])

Hydrocortisonbuteprat (Neuroderm akut[®])

Klasse III nach Niedner

Mometasonfuroat (Ecural[®], Monovo[®])

Fluticasonpropionat (Flutivate[®])

NRF-Rezeptur Prednicarbat in verschiedenen Konzentrationen

Hydrophile Prednicarbat-Creme

NRF 11.144 (ohne Octenidin)

NRF 11.145 (mit Octenidindihydrochlorid 0,1%)

- 0.25 % (normal)
- 0.15 (66% der Konz., für Säuglinge ab 2. Lebenshalbjahr)
- 0.08 (33% der Konz., für Säuglinge im 1. Lebenshalbjahr)

D.S.: (Bsp.) 1x tgl. abends auf befallene Stellen 1 Woche,
danach 2x/Woche

Wirkstärken topischer Kortikosteroide

Klasse 1

Hydrocortison	0,25-1%
Prednisolon	0,25-0,4%
Dexamethason	0,02-0,05%

Klasse 2

Prednicarbat	0,25%
Triamcinolonacetonid	0,025-0,05%

Klasse 3

Mometasonfuorat	0,1%
Betametasonvalerat	0,1%
Fluocinolonacetonid	0,25%
Diflucortolonvalerat	0,1%

Klasse 4

Clobetasolpropionat	0,05%
---------------------	-------

➤ Es gibt nicht „das“ Kortikosteroid und nicht die „eine“ Konzentration !

Empfohlene Anwendungsdauer on topischen Steroiden

Advantan®(Methylprednisolon)

„...nicht länger als 3 Wochen anwenden.“

Alfason® (Hydrocortson-17-butytrat)

„...bis 2 Wochen (Kdr.), Crelo bis 4 Wochen“

Neuroderm akut® (Hydrocortison-buteprat)

„...Dauer 3-6 Wochen

Prednitop® (Prednicarbat):

Behandlungsdauer >2 Wochen nur nach **strenger** Indikationsstellung

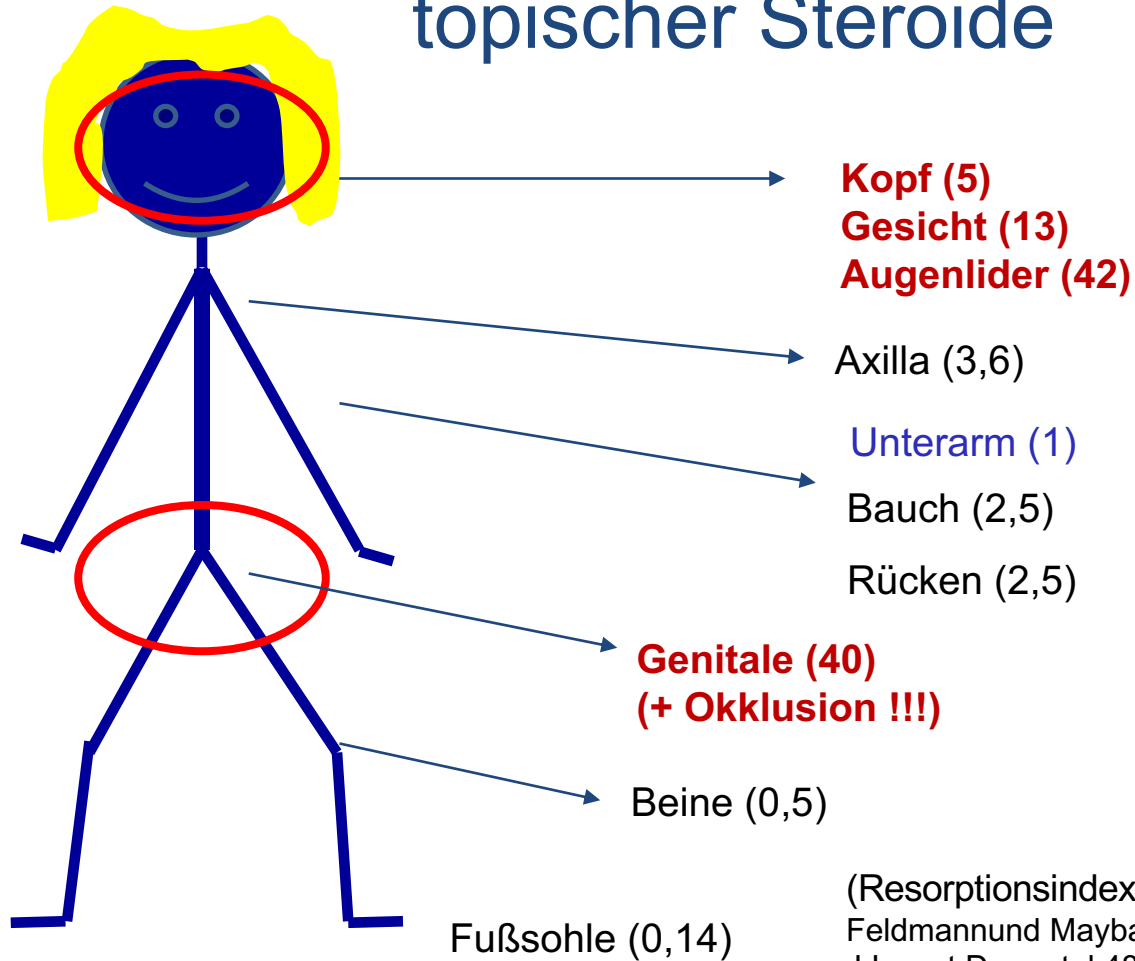
Prednitop® (Prednicarbat):

„...nicht länger als 4 Wochen ununterbrochen anzuwenden “

Hydrocortison 1%:

„...bei längerdauernder Anwendung (nicht < 3 Monate) regelmäßige ärztliche Kontrolle, z.B. 14-tägig

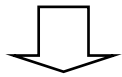
Resorptionsindex topischer Steroide



(Resorptionsindex
Feldmann und Maybach (1967)
J Invest Dermatol 48:181-183)

Kortikophobie

75% der Patienten haben Angst vor Kortikosteroiden
34,5% haben Angst vor Hautverdünnung,
24% vor unspezifischen Langzeiteffekten



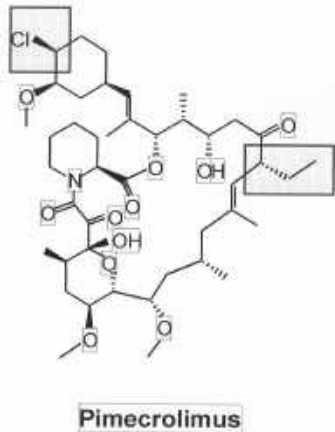
Schlechte Compliance bei 24% d. Erwachsenen u. 36% der Eltern

Ursache für die fehlende Compliance: Unkenntnis
Nur 41% der Eltern schätzten Hydrocortison als schwach ein
44% sahen es als mittelstark an

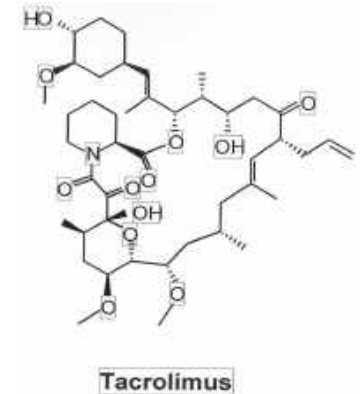
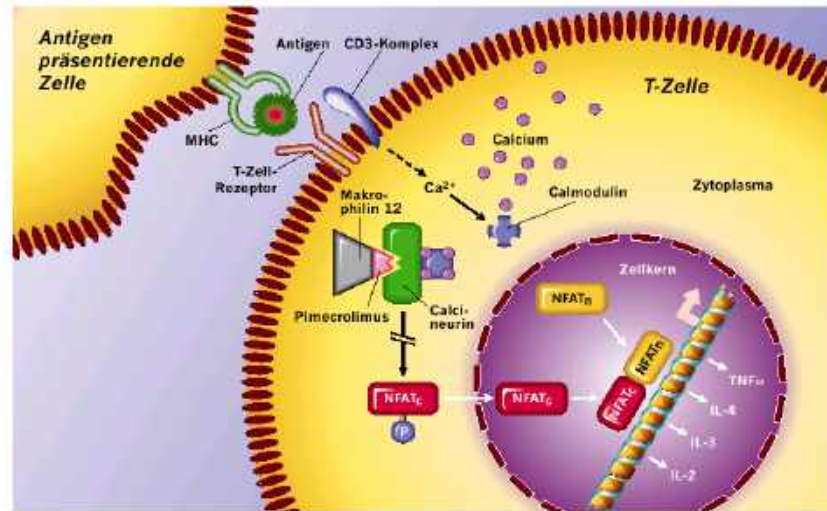
Ursache für Unkenntnis: Verwirrung durch zu viele Präparate



Topisch wirksame Macrolactame



Hemmung der T-Zell-Aktivierung



Binden an Makrophillin 12 und inhibieren Calcineurin

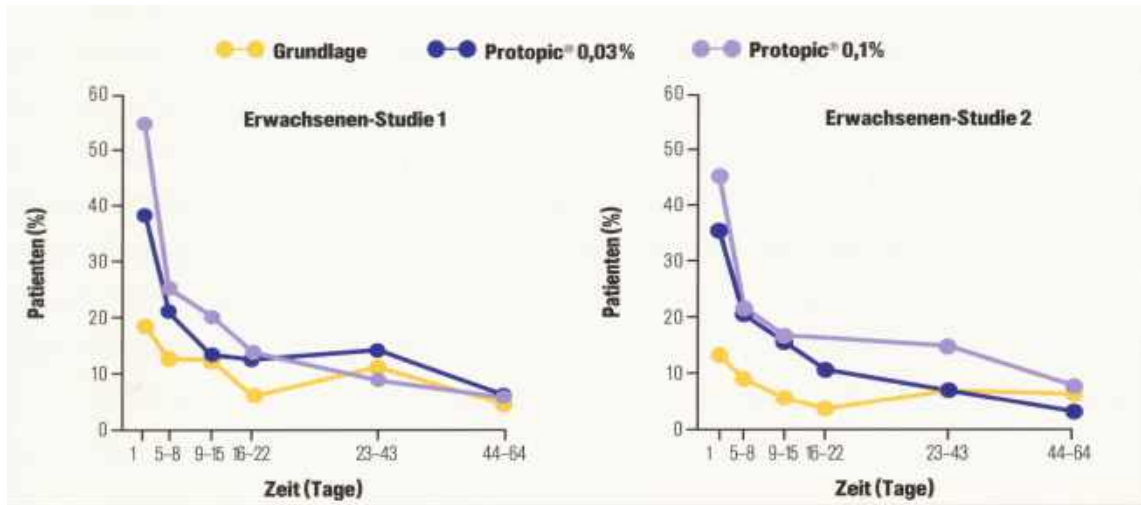
Hemmung der Synthese proinflammatorischer Zytokine (IL-2,4,10, INF- γ)
in T-Zellen und Histaminfreisetzung aus Mastzellen

In vivo hohe Aktivität in Modellen der Hautentzündung bei geringer
systemischer Immunsuppression

Tacrolimus galenisch schwierig zu verarbeiten

Nebenwirkungen topischer Calcineurinantagonisten

Brennen, Rötung, Juckreiz am Auftragungsort
Tacrolimus >> Pimecrolimus, häufig schnelles Abklingen



Photocarzinogenität (?) Langzeit-Toxizität?

Minimale systemische Resorption (cave: Erythrodermie)

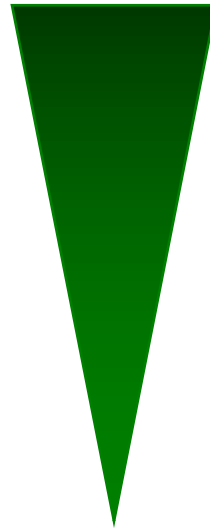
Infektionen der Haut (HSV, Molluscum contagiosum), Follikulitis

Anwendung von antiinflammatorischen Substanzen in Abhängigkeit von der Lokalisation

	Tacrolimus	Pimecrolimus	1% Hydrocortison	Prednicarbat
Gesicht	+	++	(+)	-
Lidekzem	++	+	(+)	-
Körper	+	+	++	(+)
Infiltrierte Läsionen	(+)	-	(+)	++

„Ausschleichen“

Wirkstärke

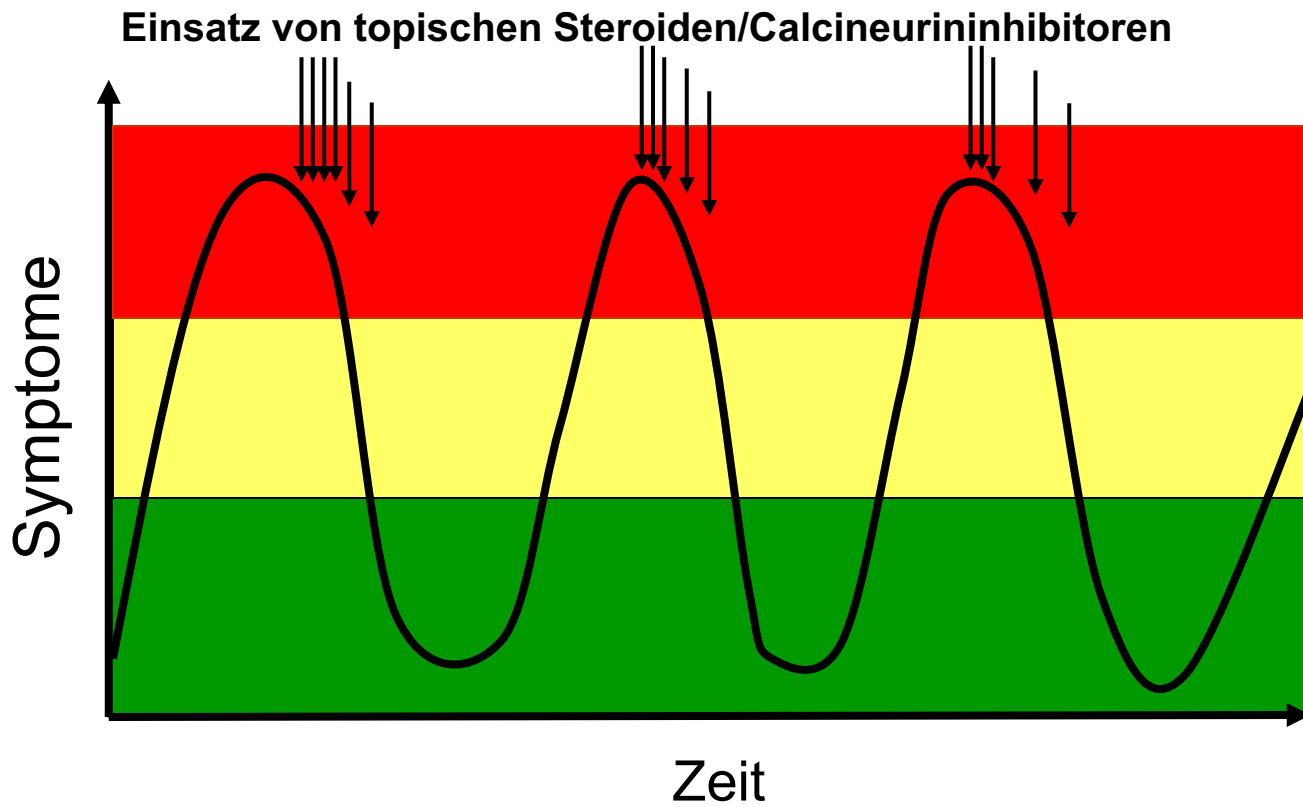


Anwendungsfrequenz

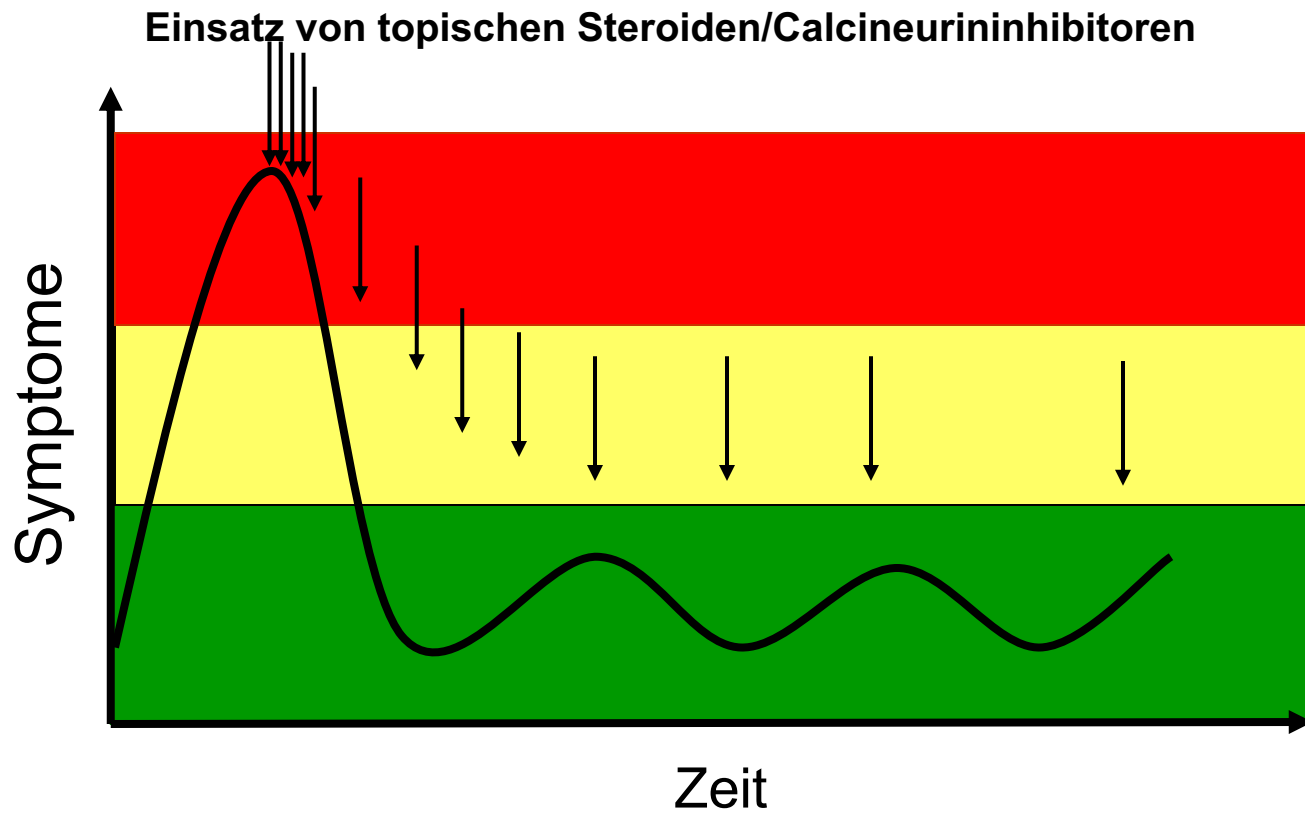
KW	Montag	Dienstag	Mittwoch	Donnerstag	Freitag	Samstag	Sonntag
48							1
49	2	3	4	5	6	7	8
50	9	10	11	12	13	14	15
21	16	17	18	19	20	21	22
52	23	24	25	26	27	28	29
1	30	31					

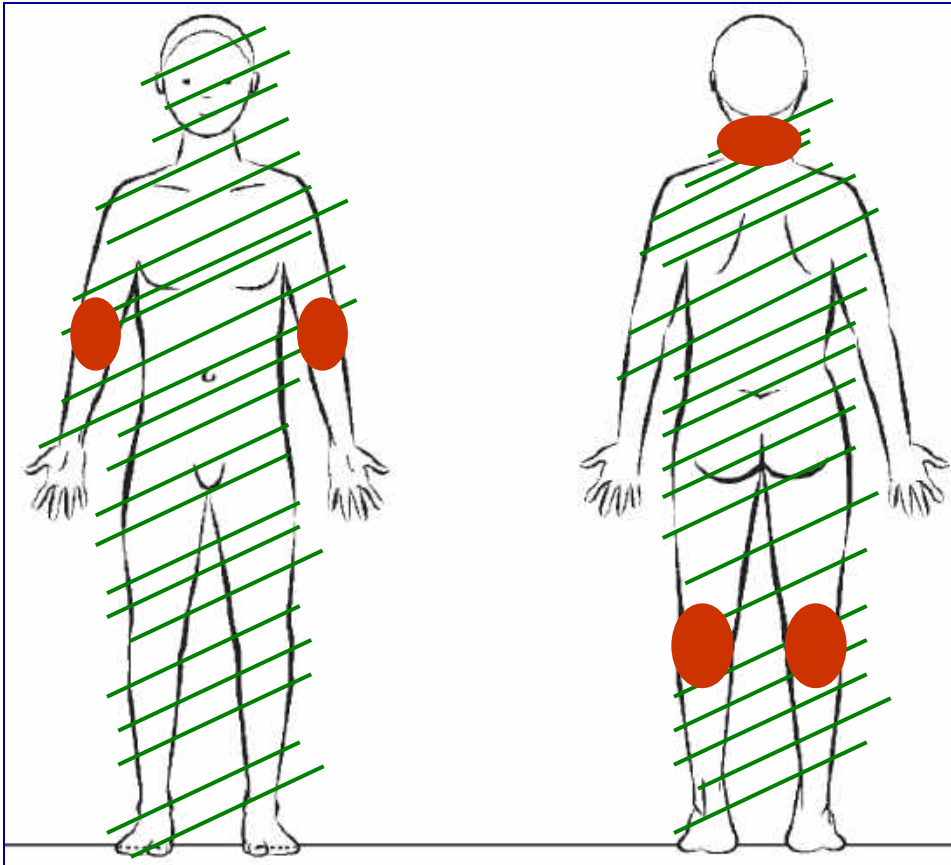
© 2008 Kalendarium.de AG

Klassische Therapiestrategie



Proaktive Therapie





Basistherapie

überall
__x tgl.

spezif. Therapie

auf entzündete
Areale
1xtgl. abends
für 1 Woche,
jeden 2. Tag
für 1 Woche,
dann 2x/Woche

Fett-feuchte Verbände

I. Länge
abmessen



II. Pflege-
creme u./o.
top. Steroid
auftragen



III. Verband feucht
machen

Fett-feuchte Verbände



IV. Feuchten Verband
anlegen



V. Trockenen
Verband
anlegen

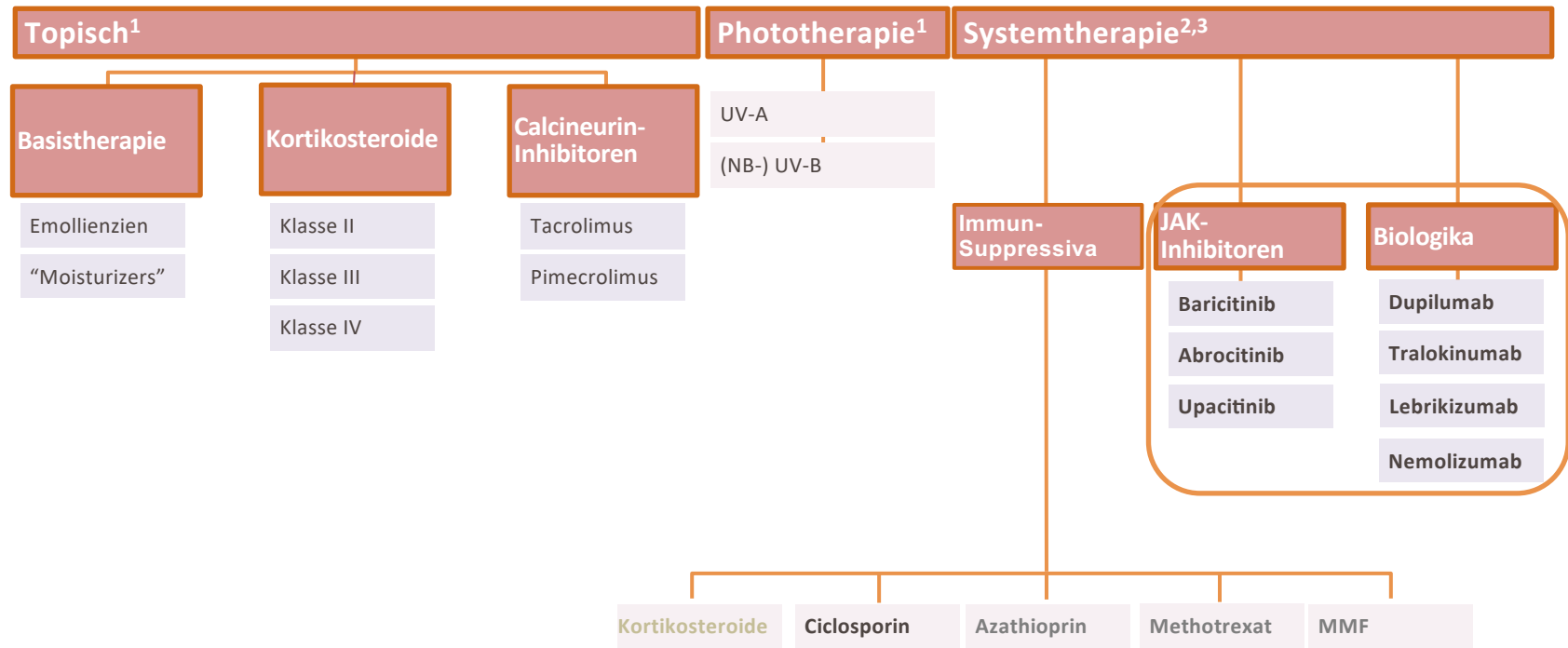
Therapie der akuten Exazerbation mit fett-feuchten Schlauchverbänden



System-Therapie der (mittel)schweren Ekzeme



Anti-inflammatorische Therapieoptionen für die atopische Dermatitis¹⁻¹¹



Verfügbare systemische Behandlungsmöglichkeiten

CICLOSPORIN	DUPILUMAB	TRALOKINUM AB	LEBRIKIZUMAB	NEMOLIZUMAB	BARICITINIB	UPADACITINIB	ABROCITINIB
In Deutschland und Frankreich:^{4,5} Schwere AD bei Patienten >16 Jahre	In der EU:⁶ Schwere AD bei Patienten ≥6 Monate Mittelschwere bis schwere AD bei Patienten ≥12 Jahre	In der EU:⁷ Mittelschwere bis schwere AD bei Patienten ≥12 Jahre	In der EU:¹¹ Mittelschwere bis schwere AD bei Patienten ≥12 Jahre	In der EU:¹¹ Mittelschwere bis schwere AD bei Patienten ≥12 Jahre	In der EU:⁸ Mittelschwere bis schwere AD bei Patienten ≥2 Jahre	In der EU:⁹ Mittelschwere bis schwere AD bei Patienten ≥12 Jahre	In der EU:¹⁰ Mittelschwere bis schwere AD bei Patienten ≥18 Jahre

Ebenfalls zugelassen bei: (Alterszulassung z.T. anders als bei AD)

- Asthma bronchiale
- CRSwNP

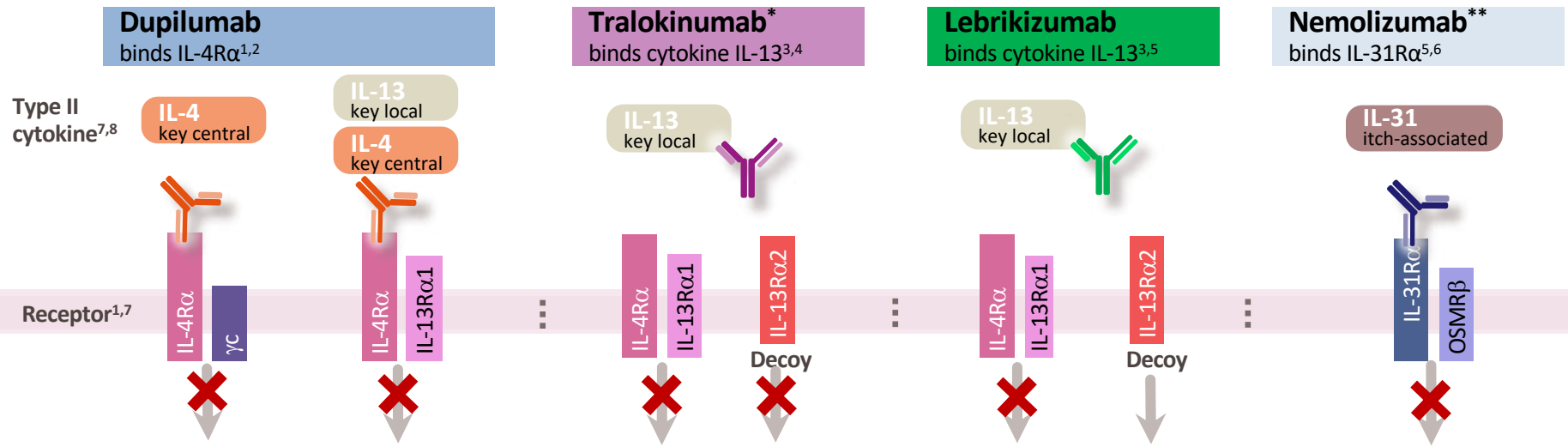
- Alopecia areata
- RA

- RA
- PSA
- CU

CRSwNP: Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen; RA: Rheumatoide Arthritis; PSA: Psoriasis-Arthritis; CU: Colitis ulcerosa

1. Fachinformationen Prednisolon, Stand 2021; 2. Fachinformationen Methylprednisolon, Stand 2021; 3. Drucker AM, et al. Br J Dermatol. 2018;178:768–75. 4. Fachinformationen Ciclosporin, Stand 2021; 5. EMA. https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/ciclosporin-systemic-use-list-nationally-authorised-products-psusa/00000745/201812_en-0.pdf Abgerufen im Januar 2022; 6. Fachinformation Dupilumab Stand September 2022; 7. Fachinformation Tralokinumab Stand Okt 2022; 8. Fachinformation Baricitinib, Stand Juni 2022; 9. Fachinformation Upadacitinib Stand Juli 2022; 10. Fachinformation Abrocitinib Stand Dezember 2021; 11. Fachinformation Lebrikizumab Stand 12/2023. Mindestgewicht 40 kg

Biologika zur Behandlung der atopischen Dermatitis



Type 2 inflammation inhibited (to varying degrees)^{2,3,7-10}

Published studies to date

Barrier function improvement (to varying degrees)^{2,7-10}

Skin lesion severity improvement (to varying degrees)^{1,2,4-8,10**}

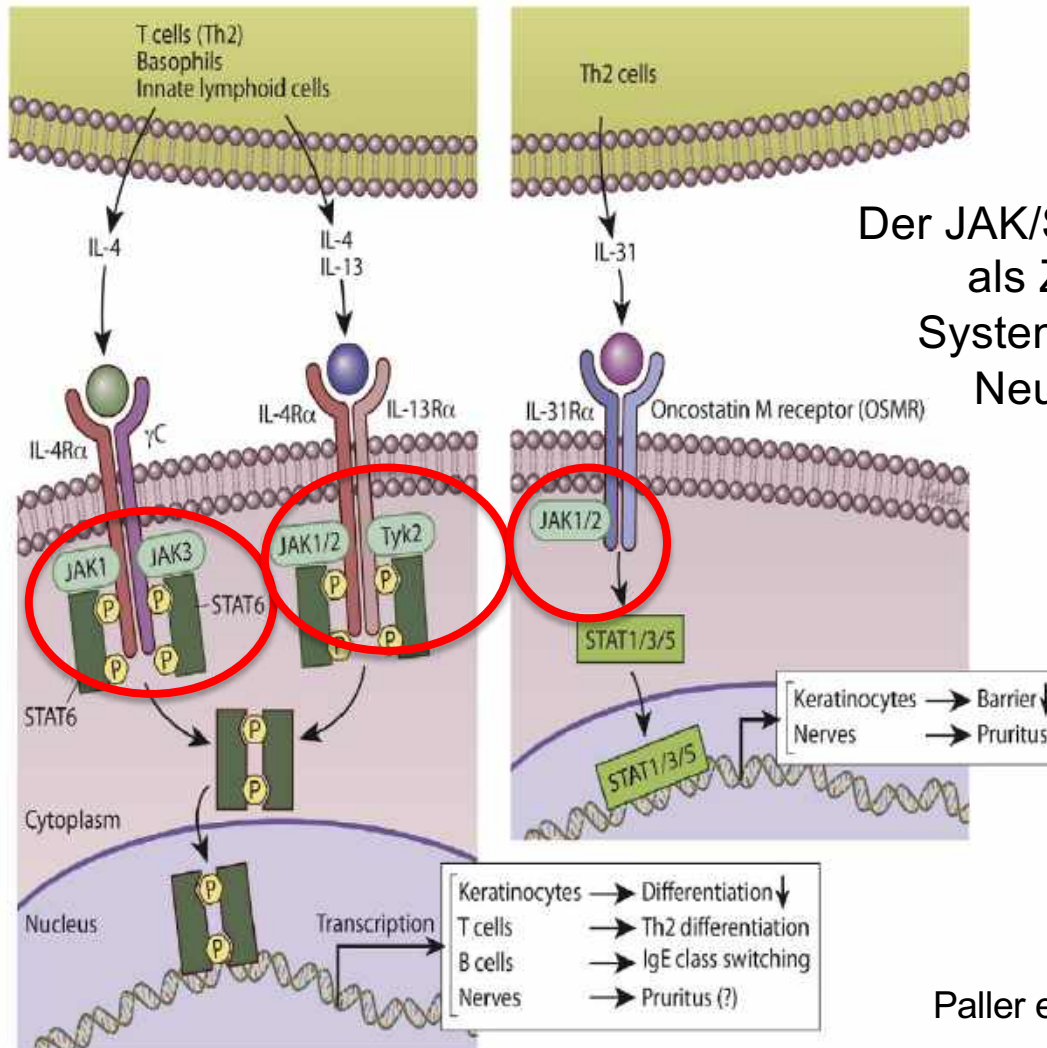
Chronic itch reduction (to varying degrees)^{1,4-8,11-12}

*In June 2021, tralokinumab was approved in the European Union for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis in adult patients who are candidates for systemic therapy¹³

**Nemolizumab Phase 3 data show an inconclusive outcome for the improvement of skin signs⁶

1. Blauvelt A, et al. *Lancet*. 2017;389(10086):2287-2303. 2. Gandhi NA, et al. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15:35-50. 3. Popovic B, et al. *J Mol Biol*. 2017;429(2):208-219. 4. Blauvelt A, et al. Oral presentation at American Academy of Dermatology Virtual Meeting Experience, 23-25 April 2021. Oral S033. 5. Simpson EL, et al. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78:863-871. 6. Kabashima K, et al. *N Engl J Med*. 2020;383(2):141-150. 7. Langan SM, et al. *Lancet*. 2020;396(10247):345-360. 8. Bieber T, et al. *Allergy*. 2020;75(1):54-62. 9. Guttman-Yassky E, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143:155-172. 10. Tollenaere MAX, et al. *Acta Derm Venereol*. 2021;101(4):adv00447. 11. Erickson S, et al. *Dermatol Clin*. 2018;36:325-334. 12. Rerknimitr P, et al. *Inflamm Regen*. 2017;37:14. 13. Tralokinumab SmPC. Available from: www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adtralza-epar-product-information_en.pdf. Accessed September 2021.

Die Familie der Janus-Kinasen als Zielstruktur in der Therapie d



Der JAK/STAT Signalweg
als Ziel bei der
Systemtherapie der
Neurodermitis

Paller et al., JACI 2017;140:633

Neue Klasse der Immunmodulatoren JAK- und TYK-Inhibitoren

JAK = Janus Kinase:

*Signalmolekülfamilie mit vier Mitgliedern
(Jak1, Jak2, Jak3 und Tyk2)*

Baricitinib (Olmiant®)

Jak1, Jak2

Upadacitinib (Rinvoq®)

Jak1

Abrocitinib (Cibinqo®)

Jak1

Deucravacitinib (Sotyktu®)

Tyk2

Brepocitinib (Fa. Pfizer)

Jak1 und Tyk2

Tofacitinib (Xeljanz®)

Jak1, Jak2, Jak3

Topische Anwendung:

Delgocitinib (Anzupko ®)

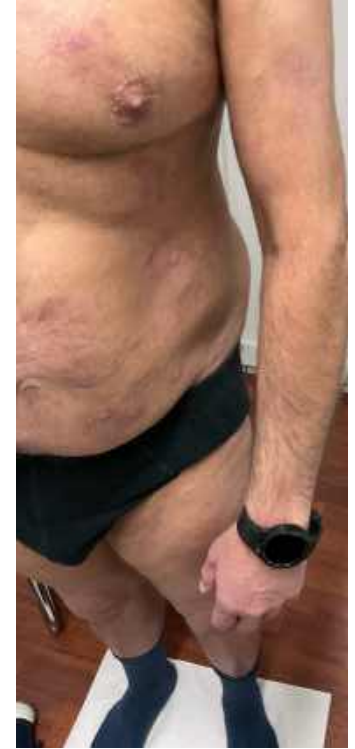
Jak1, Jak2, Jak3 und Tyk2

Ruxolitinib (Jakavi® Opzelura ®)

Jak1, Jak2

57jähriger Patient mit ausgeprägter AD
seit der Kindheit





Befund nach 12 Wochen
Lebrikizumab





47 jähriger Patient mit AD seit Pubertät nach 1 Monat Upadacitinib

Interaktionen der modernen Systemtherapien mit systemischen Begleittherapien :

Antikörper: anti-IL4R/IL13R α -Kette (Dupilumab®): Keine

Antikörper: anti-IL13 (Tralokinumab/ Lebrikizumab): Keine

Antikörper: anti-IL31 (Nemolizumab): Keine

JNK-Inhibitoren:

Upadacitinib (Rinvoq®): CytP3A4 abhängige Medikamente: z.B. Itraconazol

Baricitinib (Olumiant®): OAT abhängige Medikamente: z.B. Probenecid

Abrocitinib (Cibinqo®): CytP2C9/19 abhängige Medikamente: z.B. Fluconazol

Kombination mit weiteren immunsupprimierenden Medikamenten nur nach strenger Abwägung und Indikationsstellung