

Editorial

Berufsdermatologie in Zeiten von COVID-19: Was jetzt und nach der Krise zu tun ist
P. Elsner, A. Bauer, J. Geier und C. Skudlik

Editorial

1 Occupational dermatology in the time of COVID-19: What has to be done now and after the crisis
P. Elsner, A. Bauer, J. Geier and C. Skudlik

Neurodermitis

Gasteditoren: A. Heratizadeh

Editorial
A. Heratizadeh

Vom Genotyp zum Phänotyp – was wissen wir über die genetische Prädisposition zum atopischen Ekzem?
D. Stölzl und E. Rodríguez

Atopic eczema

Edited by: A. Heratizadeh

4 Editorial
A. Heratizadeh

5 From genotype to phenotype – what do we know about the genetic predisposition to atopic eczema?
D. Stölzl and E. Rodríguez

Ursache und Wirkung – die Rolle der Hautbarriere bei atopischer Dermatitis
U. Darsow und T. Biedermann

12 Cause and effect – role of the skin barrier in atopic dermatitis
U. Darsow and T. Biedermann

Vielversprechende immunologische Erkenntnisse mit Implikationen für die Systemtherapie bei atopischer Dermatitis
S. Wagenknecht, L.M. Roesner, S. Mommert, K. Schaper-Gerhardt, J. Zeitvogel und T. Werfel

20 Promising immunologic findings with impacts on systemic therapy of atopic dermatitis
S. Wagenknecht, L.M. Roesner, S. Mommert, K. Schaper-Gerhardt, J. Zeitvogel and T. Werfel

Der Einsatz von Dupilumab bei der atopischen Dermatitis
A. Heratizadeh und T. Werfel

27 The use of dupilumab in atopic dermatitis
A. Heratizadeh and T. Werfel

Verminderte berufliche Leistungsfähigkeit und Lebensqualität bei Patient/innen mit moderater bis schwerer Neurodermitis – Ergebnisse aus dem Deutschen Neurodermitisregister TREATgermany
E. Haufe, S. Abraham, A. Heratizadeh, et al.

35 Decreased professional performance and quality of life in patients with moderate-to-severe atopic eczema – Results from the German atopic eczema registry TREATgermany
E. Haufe, S. Abraham, A. Heratizadeh, et al.

Mitteilungen

44 News

Schriftleitung

T.L. Diepgen, Heidelberg
(hauptverantwortlich)
A. Bauer, Dresden
P. Elsner, Jena
J. Geier, Göttingen
C. Skudlik, Osnabrück/Hamburg

Frühere Herausgeber

H. Ippen
W. Schneider
K.H. Schölzke
K.-H. Schulz
H.J. Schwanitz
W. Uter



Editorial

Berufsdermatologie in Zeiten von COVID-19: Was jetzt und nach der Krise zu tun ist

Die sich rasant ausbreitende Pandemie durch das Coronavirus (COVID-19) hat das öffentliche Leben in vielen Ländern der Erde, so auch in Deutschland, zum Stillstand gebracht. Die Szenarien möglicher Opferzahlen erinnern an Kriegszeiten. In europäischen Nachbarländern sind die Gesundheitssysteme offensichtlich damit überfordert, alle schwerkranken Patienten wie bisher optimal zu versorgen. Bisher unter „normalen“ Bedingungen für undenkbar gehaltene Überlegungen zur Priorisierung medizinischer Behandlungen bei nicht ausreichenden Ressourcen („Triage“) werden diskutiert [1].

In einer solchen, der an Friedenszeiten gewöhnten Nachkriegsgeneration in Deutschland gänzlich unvertrauten Ausnahmesituation erscheinen nicht akut lebensbedrohliche dermatologische Erkrankungen plötzlich zweitrangig, wenn es darum geht, Menschen vor der tödlichen Virusinfektion zu retten. Auch wenn wir alle wissen, dass die COVID-Infektion primär nicht die Haut, sondern die Lunge gefährdet, sind unsere dermatologischen Patienten und wir Dermatologen gleichwohl von dieser Katastrophe in vielerlei Hinsicht betroffen.

Dies betrifft zunächst ganz selbstverständlich die Sicherheit unserer Patientinnen und Patienten, die im Sinne des medizinethischen Grundprinzips des „Nisi nil nocere“ im Vordergrund unseres Handelns stehen sollte [2]. Viele Kliniken, darunter auch die dermatologischen Fachabteilungen, wurden in den vergangenen Wochen angewiesen, ihre „nicht dringlichen“ Eingriffe, stationären Aufnahmen und Konsultationen zu verschieben,

einerseits, um vermeidbare Transmissionen zwischen Patienten und medizinischem Personal zu minimieren, andererseits, um ggf. für die Versorgung von COVID-Patienten dringend erforderliche räumliche, materielle und personelle Ressourcen freizulassen. Auch zahlreiche dermatologische Praxen in Deutschland haben ihre Konsultationen reduziert und teilweise ihre Mitarbeiter in Kurzarbeit geschickt. Amerikanische Dermatologen haben eben in einem dramatischen Aufruf dermatologische Praxen als „Vektoren für die Übertragung von COVID-19“ bezeichnet und zur sofortigen Einstellung aller nicht dringenden Dermatologie-Konsultationen aufgefordert [3]. Dabei stellt sich selbstverständlich die Frage, was eine „nicht dringliche“ dermatologische Konsultation konkret ist. Dass die Versorgung von dermatologischen und allergologischen Notfällen, insbesondere auch Infektionen, und die operative Versorgung invasiver Hautmalignome dringlich ist, während von Dermatologen durchgeführte kosmetische Prozeduren verschoben werden können, dürfte niemand bestreiten. Dazwischen liegt aber eine Grauzone von dermatologischen Erkrankungen, die Patienten in ihrer Lebensqualität schwer belasten können, für deren Diagnostik und Therapie Verschiebungen im Einzelfall im Konsens mit den Patienten zu entscheiden sind. Der Umstand, dass auch und gerade berufsdermatologische Interventionen wie Konsultationen im Hautarztverfahren oder Hautschutzseminare abgesagt werden, führt akut zu einer Minderversorgung berufsdermatologischer Patienten mit dem Risiko schwererer und chronischerer

Verläufe. Um diese Patienten werden wir uns im Nachgang intensiv kümmern müssen.

Soweit dermatologische Konsultationen dringlich sind, sind selbstverständlich alle Sicherheitsstandards (unter Verwendung der derzeit leider knapp verfügbaren Schutzausrüstung) im Interesse von Patienten und dermatologischem Personal einzuhalten [3].

Ein Teil der dermatologischen Konsultationen könnte zur Vermeidung potentiell infektionsträchtiger persönlicher Arzt-Patienten-Kontakte teledermatologisch durchgeführt werden, worauf wir unter berufsdermatologischen Aspekten wiederholt hingewiesen hatten [4, 5]. Leider existiert dafür noch keine allgemein etablierte Informations-Plattform, auf die in der aktuellen Krise zurückgegriffen werden könnte. Die Etablierung der Teledermatologie – gerade auch in der Berufsdermatologie – ist also eine im Nachgang der Krise umso dringlicher anzugehende Zukunftsaufgabe [6].

Während die COVID-Infektion nicht primär über Hautmanifestationen diagnostiziert wird, können diese durchaus hinweisend sein. So berichten thailändische Dermatologen über einen Patienten, der ein petechiales Exanthem bei niedrigen Thrombozytenzahlen aufwies und als Dengue-Fieber diagnostiziert wurde [7]. Erst als bei dem Patienten respiratorische Probleme auftraten, die für die Dengue-Krankheit untypisch sind, wurde eine COVID-Infektion gesichert und der Patient entsprechend behandelt. Chinesische Kollegen weisen darauf hin, dass im Rahmen der COVID-Epidemie vermehrt Arzneimittel-exantheme sowohl bei COVID-Patienten wie auch Gesunden auftraten, da eine Vielzahl von Arzneimitteln, insbesondere auch Antibiotika, eingenommen wurde [8]. Eine Reihe von vorbestehenden Hautkrankheiten (Rosacea, Ekzeme, insbesondere das atopische Ekzem) verschlechterten sich nach diesem Bericht unter der COVID-Infektion [8].

Viele dermatologische und auch berufsdermatologische Patienten befinden sich unter einer immunsuppressiven Therapie, so dass häufig Unsicherheit besteht, ob und wie diese Therapie weiterzuführen ist. Dazu haben sowohl die Deutsche Dermatologische Gesellschaft [9] als auch die Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie

(DGAKI) [10] Empfehlungen abgegeben, die auf der Webseite der DDG (derma.de) in aktualisierter Form zu finden sind. Die wesentliche Botschaft ist, dass kein erkennbar erhöhtes Risiko für/bei Virus-Infektionen besteht unter Therapie mit IL-17-, IL-23- und IL-12/23-Blockern, Fumarsäureester, Apremilast und Methotrexat [9]. Bei den TNF-Blockern könnte ein geringfügig erhöhtes Risiko vorliegen, insbesondere für Infliximab. Bei Ciclosporin ist die Datenlage uneinheitlich. Es wird zu besonderer Vorsicht geraten bei älteren Patienten (> 60) sowie Patienten mit Komorbidität (u. a. Diabetes, COPD), ebenso bei Patienten mit vorbekannter Infektneigung unter der laufenden Therapie. Bezüglich des atopischen Ekzems gibt es weder für Dupilumab noch für niedermolekulare Immunsuppressiva zuverlässige Sicherheitsdaten bezüglich der Frage, ob diese einen Einfluss auf die Empfänglichkeit für eine Infektion mit SARS-CoV-2 oder auf den Verlauf einer COVID-19 Erkrankung haben [10]. Ein prophylaktisches Absetzen wird derzeit nicht empfohlen.

Was in der COVID-Krise freilich eine besondere berufsdermatologische Herausforderung darstellt, ist das Auftreten von Hautveränderungen bei Mitarbeitern des Gesundheitswesens durch die intensiven Desinfektions- und Schutzmaßnahmen [11]. So berichten chinesische Autoren über eine Fragebogen-Studie bei Ärzten und Pflegenden an tertiären Gesundheitseinrichtungen in Hubei, die in der Versorgung von COVID-Patienten eingesetzt waren [12]. Ein Großteil der 542 Teilnehmer litt unter berufsabhängigen Hauterscheinungen, wobei erwartungsgemäß Handekzeme häufig waren. Als häufigstes Problem (83,1%) wurden jedoch Irritationen durch Schutzmasken auf dem Nasenrücken genannt, die nach anderen Autoren sogar zu Ulzerationen führten [13].

Bereits jetzt sehen wir selbst in unseren berufsdermatologischen Sprechstunden in diesen Tagen bei Ärzten und Pflegekräften die ersten Fälle von Patienten mit „Corona-Ekzemen“ im Sinne kumulativ-subtoxischer Handekzeme infolge einer erhöhten Handwasch- und -desinfektionsfrequenz. Vor diesem Hintergrund beantwortet sich die Frage, inwieweit die Berufsdermatologie

systemrelevant ist nahezu von selbst: Auch wenn wir Berufsdermatologen in der Regel nicht in vorderster Front bei der Behandlung von COVID-Infektionen aktiv sind, sorgt exzellente berufsdermatologische Versorgung jedoch dafür, dass die Hautgesundheit der unmittelbar mit der Versorgung von COVID-Patienten betrauten Ärzte und Pflegekräfte, aber auch aller anderen Hautbelasteten in systemrelevanten Berufen wie z. B. der Altenpflege, im Rettungsdienst oder dem Nahrungsmittelsektor, wieder hergestellt und erhalten wird. Daher ist es gerade in diesen Tagen gut zu wissen, dass die berufsdermatologische Versorgung im Hautarztverfahren in unseren Praxen wie bisher engagiert und auf hohem Niveau betrieben wird; entsprechend werden auch gerade in den Zeiten der COVID-19 Pandemie die stationären berufsdermatologischen Reha-Maßnahmen (TIP) im Sinne der wiederherstellenden Rehabilitation berufsbedingt Hauterkrankter konsequent fortgeführt.

Wir sollten unsere Hilfe und Beratung aktiv anbieten. Im Nachgang der Krise dürfte hier weitere Arbeit auf uns Berufsdermatologen zukommen.

Schließlich, und das ist sicherlich das geringste Problem, hat die COVID-Pandemie auch Auswirkungen auf unsere berufsdermatologischen Fortbildungen. Nachdem bereits die diesjährige Tagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeits- und Umweltmedizin (DGAUM) vom März auf den September verschoben werden musste, wird auch das traditionsreiche Dermatologische Alpenseminar, das über das „Himmelfahrtswochenende“ vom 21. bis 23. Mai 2020 in Grainau stattfinden sollte, vermutlich verschoben werden müssen. Wir halten Sie auf dem laufenden!

Allen berufsdermatologischen Kolleginnen und Kollegen und Lesern der aktuellen Dermatologie wünschen wir in diesen Tagen, dass sie gesund bleiben mögen. Wir freuen uns auf ein Wiedersehen in ruhigeren Zeiten!

Ihr Schriftleiter-Team der DBU

Peter Elsner, Jena,
Andrea Bauer, Dresden,
Johannes Geier, Göttingen und
Christoph Skudlik, Osnabrück/Hamburg

Literatur

- [1] *Truog RD, Mitchell C, Daley GQ.* The toughest triage – allocating ventilators in a pandemic. *N Engl J Med.* 2020. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMp2005689>.
- [2] *Beauchamp TL, Childress JF.* Principles of biomedical ethics. 7th edition. Oxford University Press; 2013.
- [3] *Kwatra SG, Sweren RJ, Grossberg AL.* Dermatology practices as vectors for COVID-19 transmission: a call for immediate cessation of non-emergent dermatology visits. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2020.03.037>.
- [4] *Elsner P, Bauer A, Diepgen TL, et al.* Position paper: telemedicine in occupational dermatology – current status and perspectives. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2018. <http://dx.doi.org/10.1111/ddg.13605>.
- [5] *Elsner P, Fischer M, Schliemann S, Tittelbach J.* Teledermatologie und künstliche Intelligenz. *Trauma und Berufskrankheit.* 2018. <https://doi.org/10.1007/s10039-018-0362-2>.
- [6] *Augustin M, Wimmer J, Biedermann T, et al.* Praxis der Teledermatologie. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2018; 16 (Suppl 5): 6-57.
- [7] *Joob B, Wiwanitkit V.* COVID-19 can present with a rash and be mistaken for Dengue. *J Am Acad Dermatol.* 2020. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962220304540>.
- [8] *Zheng Y, Lai W.* Dermatology staff participate in fight against Covid-19 in China. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020. <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.16390>.
- [9] Verfahrensweise bei der Systemtherapie von Patienten mit Psoriasis während der pandemischen Phase von SARS-CoV-2 (Coronavirus). https://derma.de/news/uebersicht/detail/news/verfahrensweise-bei-der-systemtherapie-von-patienten-mit-psoriasis-waehrend-der-pandemischen-phase-v/?tx_news_pi1%5Bcontroller%5D=News&tx_news_pi1%5Baction%5D=detail&cHash=d031eaf76524067509f64441d683f557.
- [10] Empfehlungen zur Behandlung der atopischen Dermatitis in Zeiten der COVID-19 Pandemie. https://derma.de/news/uebersicht/detail/news/empfehlungen-zur-behandlung-der-atopischen-dermatitis-in-zeiten-der-covid-19-pandemie/?tx_news_pi1%5Bcontroller%5D=News&tx_news_pi1%5Baction%5D=detail&cHash=2c6e263101607c216d45c1538aa50e1b.
- [11] *Elston DM.* Letter from the Editor: Occupational skin disease among healthcare workers during the Coronavirus (COVID-19) epidemic. *J Am Acad Dermatol.* 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2020.03.012>.
- [12] *Lan J, Song Z, Miao X, et al.* Skin damage among healthcare workers managing coronavirus disease-2019. *J Am Acad Dermatol.* 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2020.03.014>.
- [13] *Zhou Q, Xue J, Ma LN, et al.* [Strategy of nursing care on the face skin injuries caused by wearing medical-grade protective equipment]. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi.* 2020; 36 (0): E001.

Editorial



Derzeit rasante und vielseitige Entwicklungen im Hinblick auf die Hauterkrankung „Neurodermitis“ ließen dieses Schwerpunktthemenheft mit Leichtigkeit füllen. Als Autorenteam konnten Expertinnen und Experten aus allen Forschungsgebieten gewonnen werden, sodass diese Ausgabe einen prägnanten Überblick und damit ein umfassendes Verständnis der derzeit viel diskutierten neuen Erkenntnisse ermöglicht.

Die aktuellen Resultate aus der genetischen Forschung bestätigen die Komplexität der genetischen Prädisposition bei Neurodermitis, die eine Dysregulation der innaten und adaptiven Immunantwort bedingt. Aus der Interaktion mit dem mittlerweile sehr gut entschlüsselten bei Neurodermitis zugrunde liegenden Entzündungsgeschehen resultiert allen voran das Phänomen einer gestörten Hautbarrierefunktion. In seiner Gesamtheit impliziert der aktuelle Kenntnisstand die unbedingte Notwendigkeit für krankheitsspezifische Behandlungsansätze, die sowohl eine „Barrietherapie“ bedeuten als auch antientzündlich wirksam sind. Dementsprechend greifen neue Substanzen in der Systemtherapie bei Neurodermitis auf verschiedenen Ebenen in das Krankheitsgeschehen ein und zeigen dabei vielversprechende Behandlungserfolge. Ein erster Meilenstein auf dem Weg zur personalisierten Medizin – zunächst im Erwachsenenalter – konnte mit der Zulassung des monoklonalen Antikörpers Dupilumab erreicht werden. Damit haben die Entwicklungen zur Neurodermitistherapie eine „Vorreiterstellung“ eingenommen, die

Neurodermitis

auch für die Erforschung weiterer atopischer Erkrankungen von Nutzen sind. Hier bietet das Themenheft einen spannenden „Blick über den Tellerrand“ der Neurodermitis hinaus auf bedeutsame neue Erkenntnisse zur Therapie des allergischen Asthma bronchiale und der allergischen Rhinitis.

Die vielversprechenden Ergebnisse auf dem Gebiet der klinischen Forschung zur Systemtherapie bei Neurodermitis verdeutlichen noch einmal, dass sowohl die komplexe Genese der Neurodermitis als auch der individuelle Krankheitsverlauf eine Bandbreite an unterschiedlichen Therapieansätzen bei Neurodermitis erforderlich machen. Patientenregister bieten hierbei eine unverzichtbare Möglichkeit für die Gewinnung von „real-life“ Daten. Für Erwachsene mit Neurodermitis konnte in Deutschland erfolgreich das multizentrische „TREATgermany Register“ etabliert werden. Hieraus können wertvolle Informationen zur Wirksamkeit von Systemtherapien in der heterogenen Gruppe der Neurodermitiserkrankten sowie zu deren Lebensqualität und zu ökonomischen Faktoren gewonnen werden. Die Kombination aus Grundlagen-, klinischer Forschung und Registerdaten stellt ein wichtiges Fundament für eine zukünftig bestmögliche Optimierung der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Neurodermitis dar.

Ich wünsche allen Leserinnen und Lesern eine informative Lektüre.

Annice Heratizadeh, Hannover

**Erstpublikation in
Allergologie,
Jahrgang 42,
Nr. 6/2019, S. 235**

© 2020
Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle
ISSN 1438-776X
DOI 10.5414/ALX02093

Vom Genotyp zum Phänotyp – was wissen wir über die genetische Prädisposition zum atopischen Ekzem?

D. Stölzl und E. Rodríguez

Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Universitätsklinikum Schleswig Holstein, Campus Kiel, Kiel

Schlüsselwörter

atopisches Ekzem – Genetik – Assoziationsstudien – Transkriptom – Immunregulation – Hautbarriere

Key words

atopic eczema – genetics – association studies – transcriptome – immune regulation – skin barrier

Vom Genotyp zum Phänotyp – was wissen wir über die genetische Prädisposition zum atopischen Ekzem?

Das atopische Ekzem ist eine chronisch entzündliche Hauterkrankung, die auf einem komplexen Zusammenspiel vieler verschiedener genetischer und nichtgenetischer Faktoren beruht. Die Identifikation genetischer Risikofaktoren wird stark durch die hohe klinische und genetische Heterogenität der Erkrankung erschwert. Dennoch konnte das Verständnis der anlagebedingten Prädisposition in den vergangenen Jahren mittels Kandidatengenanalysen, genomweiten Assoziationsstudien und globalen mRNA-Expressionsanalysen der Haut erheblich erweitert werden. Neben verschiedenen dysregulierten innate und adaptiven immunologischen Signalwegen konnte insbesondere eine gestörte Barrierefunktion der Haut als pathophysiologischer Schlüsselfaktor identifiziert werden.

From genotype to phenotype – what do we know about the genetic predisposition to atopic eczema?

Atopic eczema is a chronic-inflammatory skin disease which is based on the complex interplay of multiple genetic and non-genetic factors. The identification of genetic risk factors is strongly impeded by the extreme clinical and genetic heterogeneity of the disease. Nevertheless, during the past years candidate gene studies, genome-wide association studies, and global mRNA expression analyses of the skin substantially increased our knowledge on its genetic predisposition. Besides different dysregulated innate and adaptive immunological pathways a disrupted barrier function of the skin has been identified as a pathophysiological key factor.

Einleitung

Die Ätiologie des atopischen Ekzems (AE), eine der häufigsten chronisch entzündlichen Hauterkrankungen, basiert auf einem komplexen Zusammenspiel aus genetischer Veranlagung und Umweltfaktoren. Schon lange ist bekannt, dass diese Erkrankung gehäuft in Familien auftritt. Basierend auf Zwillingsstudien, bei denen die Häufigkeit des Krankheitsbildes zwischen eineiigen und zweieiigen Zwillingen mit jeweils vermeintlich gleichen Umweltbedingungen verglichen wird, wurde eine Heritabilität von bis zu 80% für das AE geschätzt [1]. Dabei resultiert, anders als bei monogenen Erkrankungen, die Prädisposition aus der Interaktion zwischen vielen einzelnen genetischen Suszeptibilitätsfaktoren. Für das überzufällig häufige Auftreten atopischer Komorbiditäten scheinen zum Teil überlappende genetische Risikofaktoren verantwortlich zu sein [2].

Nichtgenetische Determinanten und Trigger wie Aero- und Nahrungsmittelallergene, Irritantien und ein verändertes Hautmikrobiom tragen ebenfalls zu Manifestation und Verlauf des AE bei. Die Interaktion dieser nicht genetischen Umweltfaktoren mit genetischen Risikokonstellationen ist allerdings bisher weitgehend unverstanden [3].

Das interindividuell und im Zeitverlauf extrem breite Spektrum an klinischen Erscheinungsformen und möglicherweise dominierenden pathophysiologischen Mechanismen [4, 5] der Erkrankung erschwert die Suche nach genetischen Risikofaktoren sehr. Dennoch trugen genetische Studien in den letzten Jahren grundlegend dazu bei, unser Verständnis des AE weiterzuentwickeln und

Erstpublikation in
Allergologie,
Jahrgang 42,
Nr. 6/2019, S. 236-242

Das Profilaggrin-Gen gilt als das stärkste bekannte Risikogen für das atopische Ekzem

sowohl charakteristische systemische und lokale Störungen der Immunantwort als auch einen Defekt der Hautbarriere als relevante Faktoren bei der Entwicklung des AE zu etablieren.

Methodik/Ergebnisse

Kandidatengenstudien

Ansätze zur Aufklärung der genetischen Faktoren für die Erkrankung gibt es bereits seit Längerem. Insgesamt sechs Kopplungsstudien und eine schwer überschaubare Anzahl an Kandidatengenstudien wurden in der Vergangenheit durchgeführt, die verschiedene Risikoloci im Genom und mehr als 40 assoziierte Kandidatengene [6] für das AE identifizierten. Tatsächlich konnte aber bis heute den identifizierten Kopplungsregionen, mit Ausnahme des Filaggrin-Gens, das zumindest anteilig das Kopplungssignal auf Chromosom 1q21 erklärt, kein Risikogen zugeordnet werden, und für die meisten Ergebnisse aus Kandidatengenstudien gibt es keine unabhängigen Replikationen, sodass diese mit Vorsicht interpretiert werden sollten. Nur eine kleine Zahl an untersuchten Kandidatengen, die vorwiegend immunregulatorische Funktionen beeinflussen, konnten ausreichend validiert werden.

Ein großer Durchbruch in der Genetik des AE konnte 2006 von der Arbeitsgruppe um Irwin McLean und Alan Irvine mit der Identifikation von Nullmutationen im Profilaggrin-Gen (*FLG*) als Ursache der Ichthyosis vulgaris (IV) und Risikofaktor des AE erzielt werden [7]. Die starke Assoziation von *FLG*-Mutationen mit dem AE konnte in Folge in einer beeindruckenden Reihe von Replikationsstudien validiert werden, und inzwischen gilt *FLG* als das stärkste bekannte Risikogen für das AE. Neben den beiden häufigsten bekannten Mutationen R501X und 2282del4 wurden bislang mehr als 40 weitere Polymorphismen in diesem Gen beschrieben, die als Nullmutationen oder durch eine Leserasterverschiebung zu einem Mangel an biologisch aktiven Filaggrinpeptiden in der Epidermis führen. Die Charakteristika und exakten Mechanismen des dadurch bedingten Hautbarrieredefektes sind noch nicht abschließend geklärt. Man nimmt an,

dass das Strukturprotein entscheidend für die Verhornung der Keratinozyten in den äußeren Schichten der Epidermis ist, wo es Keratinfilamente bündelt. Die durch einen Mangel an Filaggrin hervorgerufene Verhornungsstörung erleichtert das Eindringen von Allergenen und Mikroorganismen und begünstigt entzündliche Prozesse und die Entstehung einer allergischen Sensibilisierung. Auch eine Funktion bei der Bildung und Sekretion der Lamellarkörper in der Haut, dem Erhalt des pH-Wertes, dem Schutz vor UV-Strahlung, der Hydratisierung des Stratum corneums und der antimikrobiellen Abwehr wurden für Filaggrin bzw. seine Abbauprodukte beschrieben. Auf Proteinebene konnte zudem gezeigt werden, dass ein Mangel an Filaggrin die Expression einer Reihe weiterer Proteine beeinflusst, die ebenfalls für die Hautbarrierefunktion, aber auch für entzündliche Prozesse entscheidend sind [8]. Etwa 8% der europäischen Bevölkerung und 25% der AE-Patienten sind heterozygote Träger einer dieser Mutationen, und haben neben einer milden IV ein mindestens 3-fach erhöhtes Risiko, an einem AE zu erkranken [9]. Nur etwa 40% der *FLG*-Mutationsträger entwickeln ein AE, und die Mehrzahl der AE-Patienten leidet nicht an einem erblich bedingten Filaggrinmangel. Das bedeutet, dass *FLG*-Mutationen weder notwendig noch ausreichend für die Entstehung des AE sind, und illustriert anschaulich den komplexen und polygenen Hintergrund der Erkrankung. Patienten mit vererbtem Filaggrinmangel neigen vor allem zu frühen Manifestationen und schweren Verläufen des AE, Sensibilisierungen gegen Aero- und Nahrungsmittelallergene und Asthma [10]. Gleichzeitig sind die Mutationen – unabhängig vom AE – mit allergischer Sensibilisierung, Heuschnupfen und Kontaktekzem assoziiert. Aber nicht nur genetische Faktoren beeinflussen die Expression von Filaggrin: In Transkriptomanalysen konnte gezeigt werden, dass das entzündliche Milieu in Ekzempläsionen, insbesondere die erhöhte Expression von Typ-2-Zytokinen wie Interleukin (IL) 4 und IL13, zu einer sekundären Reduktion der Filaggrinexpression führt [11]. Neben Polymorphismen im *FLG*-Gen wurde außerdem eine Reihe von Varianten in anderen Genen, die für Strukturproteine der Epidermis kodieren, mit dem AE assoziiert (Tab. 1). Diese Beobachtungen

Tab. 1. Übersicht über Suszeptibilitätsloci aus genomweiten Assoziationsstudien (GWAS, inkl. ImmunoChip).

| Locus | Vermutetes kausales Gen | Funktion des vermuteten kausalen Gens ⁺ |
|-------------|--------------------------------|--|
| 1q21.2 | <i>MRPS21</i> | Mitochondriales Enzym |
| 1q21.3 | <i>FLG</i> | Keratinozytendifferenzierung, Verhornung |
| 1q21.3 | <i>IL6R</i> | IL6-Signaltransduktion, Regulation der T-Zelldifferenzierung |
| 2p13.3 | <i>CD207</i> | C-Typ-Lektin Langerin, innate Immunabwehr |
| 2p16.1 | <i>PUS10</i> | Posttranskriptionelle RNA-Modifikation |
| 2p25.1 | <i>LINC00299</i> | |
| 2q12.1 | <i>IL1RL1; IL18R1; IL18RAP</i> | IL18-Signaltransduktion: zellvermittelte Immunität, Beeinflussung der IL4-abhängigen IgE-Produktion |
| 3p21.1 | <i>SFMBT1</i> | Chromatinmodifikation, Zelldifferenzierung |
| 3p22.3* | <i>CCR4</i> | Chemokin-Signaltransduktion |
| 3q13.2* | <i>CCDC80</i> | Organisation der extrazellulären Matrix |
| 4q27 | <i>IL2; IL21</i> | Regulation der T-Zellhomöostase, positive Regulation der IL17-Produktion |
| 5p13.2 | <i>IL7R</i> | IL7-Rezeptor-alpha-Kette, Teil des IL7- und TSLP-Rezeptors, T- und B-Zellreifung und -proliferation |
| 5q22.1* | <i>TSLP</i> | Positive Regulation der TH2-Immunantwort |
| 5q31.1 | <i>IL13; IL4</i> | T- und B-Zellreifung und -proliferation |
| 6p21.32 | <i>HLA-DRB</i> | Antigenpräsentation |
| 6p21.33 | <i>MICB</i> | Zelladhäsion |
| 7p22.2* | <i>CARD11</i> | NFκB-Aktivierung nach in B-Zellrezeptor-Signaltransduktion, T-Zellrezeptor-vermittelte T-Zellaktivierung |
| 8q21.13 | <i>ZBTB10</i> | Transkriptionsregulation |
| 10p15.1 | <i>IL15RA; IL2RA</i> | Proliferation und Differenzierung von antigenaktivierten T-Zellen |
| 10q21.2 | <i>ZNF365</i> | Zinkfingerprotein 365 |
| 11p13-12 | <i>PRR5L</i> | Apoptose |
| 11p15.4* | <i>NLRP10</i> | Regulation der Motilität dendritischer Zellen |
| 11q13.1 | <i>OVOL1</i> | Epidermale Entwicklung |
| 11q13.5 | <i>LRRC32</i> | negative Proliferationsregulation aktivierter T-Zellen |
| 11q24.3 | <i>ETS1</i> | TH17- und B-Zellfunktion, Keratinozytendifferenzierung und Verhornung |
| 14q13.2 | <i>PPP2R3C</i> | Regulator einer Proteinphosphatase |
| 16p13.13 | <i>CLEC16A</i> | Thymale Autophagieregulation und T-Zellprägung |
| 17q21.2 | <i>STAT3</i> | Jak/STAT-Signaltransduktion, TH17-Zelldifferenzierung |
| 17q21.32-33 | <i>ZNF652</i> | Transkriptionsregulation |
| 19p13.2 | <i>ACTL9</i> | extrazelluläre Matrix |
| 20q13.2* | <i>CYP24A1</i> | Beteiligung am Abbau von Vitamin-D-Metaboliten |
| 20q13.33 | <i>RTEL1; TNFRSF6B</i> | Apoptose |

⁺NHGRI GWAS Katalog (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>), Immunobase (<https://www.immunobase.org/>).

*Assoziation nur in asiatischen Populationen.

Eine Störung der epidermalen Barriere gilt als zentraler Krankheitsmechanismus

beeinflussten die pathophysiologischen Konzepte, die heute neben einer Immundysfunktion und T-Zell-vermittelter Entzündung die Störung der epidermalen Barriere als zentralen Krankheitsmechanismus postulieren [5].

Genomweite Assoziationsstudien

Ab 2005 führten Fortschritte der Genotypisierungstechnologien und bioinformatisch-mathematischen Analysemethoden zur Ära der genomweiten Assoziationsstudien

(GWAS). Durch die immer weiter fortschreitende Kartierung des humanen Genoms entstanden große Datenbanken für annotierte Polymorphismen, und neu entwickelte Chiptechnologien erlaubten die gleichzeitige Analyse einer großen Anzahl genetischer Varianten in hunderten bis tausenden Patienten und gesunden Kontrollen. Im Unterschied zu Kandidatengenstudien, für die gezielt einzelne Gene aufgrund ihrer bekannten Funktion oder ihrer genomischen Lage untersucht werden, erfassen GWAS hypothesenfrei 100.000 bis 1 Millionen häufige genetische Varianten,

Die neueste und größte genomweite Studie analysiert mehr als 21.000 Patienten

die so ausgewählt sind, dass sie einen möglichst großen Teil des Genoms abdecken und erfassen. GWAS, aber auch andere Array-basierte Ansätze wie der ImmunoChip, der speziell für die Feinkartierung bereits etablierter GWAS-Loci für Autoimmun- und Entzündungserkrankungen entwickelt wurde und dessen 200.000 Polymorphismen auch seltene Varianten beinhalten, stellen eine äußerst effektive Methode dar, um noch unbekannt krankheitsassoziierte Varianten zu identifizieren.

In den insgesamt neun bis heute durchgeführten GWAS konnten insgesamt mehr als 30 Suszeptibilitätsregionen in verschiedenen Ethnien für das AE identifiziert und robust repliziert werden (Tab. 1). Allerdings sind bislang für den größten Teil dieser Loci die tatsächlichen kausalen Genvarianten und deren molekulare Konsequenzen und beeinflussten Signalwege noch unzureichend verstanden. Die assoziierten Polymorphismen stellen meist nur Indikatoren für die ursächlichen Varianten dar. Suszeptibilitätsregionen beinhalten normalerweise mehrere Gene, die als Kandidaten für die beobachtete Assoziation in Frage kommen. Für eine konkrete Zuordnung des Assoziationssignale zu einem oder mehreren Genen innerhalb einer assoziierten Region sind funktionelle Studien notwendig, die einen Zusammenhang zwischen Genmutation und Erkrankung experimentell belegen.

Hervorzuheben ist deshalb das auf Chromosom 11q13.5 gelegene Assoziationssignal, das konsistent in sämtlichen GWAS beobachtet werden konnte. DNA-Sequenzierungen der beiden benachbarten Gene in dieser Region identifizierten mehrere seltene kodierende Varianten in dem Gen *LRRC32* (Leucin Rich Repeat Containing Protein 32), das für den Transmembranrezeptor GARP (Glycoprotein A Repetitions Predominant) kodiert. GARP assoziiert mit inaktivem TGF- β (Transforming Growth Factor-beta) auf der Oberfläche regulatorischer T-Zellen und reguliert die Verfügbarkeit dieses wichtigen multifunktionalen Zytokins. Die identifizierten Mutationen verändern die Proteinstruktur so, dass es zu einer gestörten Interaktion von regulatorischen T-Zellen und TGF- β , und wahrscheinlich in Folge zu einer verminderten Immunsuppression kommt [12].

Auch für den robust assoziierten TH2-Zytokin Cluster auf Chromosom 5q31, der neben *RAD50*, einem DNA-Reparaturprotein auch die TH2-Zytokine IL13, IL4 und IL5 beherbergt, konnten funktionelle Mechanismen gezeigt werden. Eine in *RAD50* gelegene sogenannte Locus-Kontroll-Region (LCR) reguliert über epigenetische Konformationsänderungen der DNA die Expression der benachbarten TH2-Zytokine. Genvarianten innerhalb dieser LCR scheinen diese epigenetischen Kontrollmechanismen zu beeinträchtigen und die Expression der benachbarten Interleukine in Richtung einer TH2-Immunantwort zu verschieben [13].

Die neueste und größte genomweite Studie, die bisher zum AE durchgeführt wurde, bietet einen umfassenden Überblick über die bis dato bekannte genetische Architektur des AE. Die Metaanalyse basiert auf einer Probandenzahl von insgesamt mehr als 21.000 Patienten, 95.000 gesunden Kontrollen und 15 Millionen analysierten genetische Varianten. Insgesamt konnte diese Studie zehn neue Risikoregionen für das AE identifizieren und dadurch die Zahl der bekannten Suszeptibilitätsregionen auf insgesamt 32 Loci erhöhen [14]. Die meisten der identifizierten Regionen beinhalten Kandidatengene, die das Immunsystem, vor allem die T-Zell-Differenzierung und -Aktivierung und die innate Immunantwort beeinflussen, und zu einer erhöhten Suszeptibilität für andere entzündliche Erkrankungen beitragen. Tatsächlich überlappen die bekannten genetischen Risikoregionen des AE stärker mit immunologischen und entzündlichen als mit anderen atopischen Erkrankungen. Die meisten der immunologischen Risikoregionen scheinen also nicht spezifisch für das AE zu sein, sondern prädisponieren Patienten außerdem zu chronisch entzündlichen Erkrankungen wie Morbus Crohn und Diabetes und scheinen daher wohl eher in eine krankheitsübergreifende Entzündungsbereitschaft involviert zu sein.

Zusammengenommen erklären alle identifizierten GWAS Risikoregionen allerdings nur ca. 20% der geschätzten Heritabilität des AE. Diese sogenannte „missing heritability“ kann zum einen dadurch erklärt werden, dass die eingangs erwähnten Zwillingsstudien den genetisch bedingten Anteil des AE stark überschätzen, auf der anderen Seite mangelt es aber auch nach wie vor an robusten Stu-

Die Identifikation von Risikoloci und potenziell kausalen Genvarianten hat unser Verständnis der Krankheitsmechanismen nachhaltig beeinflusst

dien zu Gen-Gen und Gen-Umwelt Interaktionen, sowie zu epigenetischen Mechanismen, die einen Teil der „missing heritability“ erklären könnten.

Die meisten genetischen Studien zum AE wurden bisher an relativ schlecht charakterisierten und sehr heterogen zusammengesetzten Patientenpopulationen durchgeführt. Um die Heterogenität der Erkrankung aufzulösen und Subpopulationen zu definieren, sind umfassend und longitudinal phänotypisierte Kohorten notwendig. Dies illustriert auch eine longitudinale „latent class“ Analyse (LLCA) an zwei Geburtskohorten, die sowohl den Einfluss genetischer als auch nicht genetischer Faktoren mit unterschiedlichen Verläufen des AE untersuchte. In dieser Studie konnte beobachtet werden, dass ein genetischer Risikoscore aus bekannten GWAS-Risikovarianten stark mit den beiden spezifischen Verlaufsformen „early onset persistent“ und „early onset late resolving“ und dem Auftreten von komorbidem Asthma assoziiert ist [15].

Transkriptomstudien

Im Vergleich zu anderen entzündlichen Hauterkrankungen wie der Psoriasis gibt es im Bereich des AE bis heute wenige Untersuchungen, die sich mit dem mRNA-Expressionsmuster im Zielorgan Haut beschäftigt haben. Ein Großteil dieser durchgeführten Studien beruht außerdem auf der Analyse einiger weniger ausgewählter Transkripte und/oder chipbasierter Analysen, sowie einer geringen Anzahl relativ heterogener Patienten. Inzwischen werden zunehmend „Gesamt-Transkriptom“-Analysen an größeren und homogener zusammengestellten Probandenkollektiven eingesetzt, die den Vorteil haben, mit hoher Sensitivität und weniger Stratifizierungsartefakten Veränderungen in der Gesamtheit aller in einem Gewebe exprimierten Gene zu erfassen.

In einer solchen Studie konnte kürzlich gezeigt werden, dass das AE grundsätzlich eine wesentlich größere Variabilität des globalen Transkriptoms aufweist als zum Beispiel die Psoriasis. Die Veränderungen in nichtläsionalen Hautarealen von Patienten mit AE scheinen relativ diskret zu sein und vor allem Strukturproteine mit Bedeutung für die Keratinozytendifferenzierung zu be-

treffen. Daneben scheint sich die klinisch symptomfreie Haut des AE durch eine spezifische „präinflammatorische“ Signatur auszuzeichnen, die vor allem auf einer veränderte Expression von Interleukinen wie IL13, EBI3, IL26, IL20, IL5, IL36A, und IL36G basiert [16]. In Ekzempläsionen wurden ebenfalls veränderte Expressionsmuster multipler epidermaler Proteine beobachtet, daneben zeigte sich aber auch eine ausgeprägte Dysregulation immunologisch bedeutsamer Proteine, insbesondere eine deutliche Hochregulation von Typ-2 Zytokinen wie IL13 und eine geringe Hochregulation von TH1 und TH17-Antwortprofilen [17].

Erste Analysen aus placebokontrollierten Studien zum Effekt von Dupilumab, einem IL4/IL13-Rezeptorblocker, auf die Expression ausgewählter Kandidatentranskripte in läsionaler und nichtläsionaler Haut zeigten – parallel zur Besserung der klinischen Symptome – eine progressive Veränderung der „inflammatorischen“-RNA-Signatur in Richtung eines nichtläsionaler Haut entsprechenden Profils [18]. Insbesondere wurden eine Reduktion der erhöhten Expression von TH2-, TH17- und TH22-Zytokinen und eine teilweise Rückführung der erniedrigten Expression einiger Strukturproteine beobachtet.

Diskussion/Ausblick

Die Identifikation von Risikoloci und potenziell kausalen Genvarianten hat unser Verständnis der Krankheitsmechanismen des AE nachhaltig beeinflusst. Für eine ganze Reihe potenzieller Risikogene des AE wird eine immunologische Konsequenz angenommen, zahlreiche weitere genetische Risikofaktoren implizieren aber auch eine zentrale Rolle funktioneller Störungen der epidermalen Barriere. Pathophysiologisch scheinen sich beide Prozesse – T-Zell-vermittelte Immundysregulation und epidermale Dysfunktion – wechselseitig zu beeinflussen [4]. Die gewonnenen Erkenntnisse spiegeln sich auch in den neuesten therapeutischen und präventiven Ansätzen wider. Eine Vielzahl neuer und wirkungsvoller Therapien verbessert über spezifische immunologische Signalwege klinische Symptome und molekularer Veränderungen [19], und eine frühzeitige

Stabilisierung der epidermalen Barrierefunktion scheint zumindest bei einem Teil der Patienten den Ausbruch der Erkrankung verhindern oder zumindest abmildern zu können [20].

Mit einer besseren Abgrenzung von Krankheitssubtypen über hochauflösende molekulare Assoziationsstudien und der Einengung und weiteren funktionellen Aufarbeitung bekannter genetischer Risikoregionen wird die Hoffnung verbunden, den Einsatz solcher Behandlungs- und Präventionsstrategien noch weiter zu optimieren.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] *Schultz Larsen F.* Atopic dermatitis: a genetic-epidemiologic study in a population-based twin sample. *J Am Acad Dermatol.* 1993; 28: 719-723. [CrossRef PubMed](#)
- [2] *Ferreira MA, Vonk JM, Baurecht H, Marenholz I, Tian C, Hoffman JD, Helmer Q, Tillander A, Ullemar V, van Dongen J, Lu Y, Rüschendorf F, Esparza-Gordillo J, Medway CW, Mountjoy E, Burrows K, Hummel O, Grosche S, Brumpton BM, Witte JS, et al; 23andMe Research Team; AAGC collaborators; BIOS consortium; LifeLines Cohort Study.* Shared genetic origin of asthma, hay fever and eczema elucidates allergic disease biology. *Nat Genet.* 2017; 49: 1752-1757. [Cross-Ref PubMed](#)
- [3] *Kantor R, Silverberg JI.* Environmental risk factors and their role in the management of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017; 13: 15-26. [CrossRef PubMed](#)
- [4] *Weidinger S, Novak N.* Atopic dermatitis. *Lancet.* 2016; 387: 1109-1122. [CrossRef PubMed](#)
- [5] *Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD.* Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018; 4: 1 [CrossRef PubMed](#)
- [6] *Barnes KC.* An update on the genetics of atopic dermatitis: scratching the surface in 2009. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2010; 125: 16-29.e1-11, quiz 30-31.
- [7] *Sandilands A, O'Regan GM, Liao H, Zhao Y, Terron-Kwiatkowski A, Watson RM, Cassidy AJ, Goudie DR, Smith FJ, McLean WH, Irvine AD.* Prevalent and rare mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris and predispose individuals to atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2006; 126: 1770-1775. [CrossRef PubMed](#)
- [8] *Elias MS, Long HA, Newman CF, Wilson PA, West A, McGill PJ, Wu KC, Donaldson MJ, Reynolds NJ.* Proteomic analysis of filaggrin deficiency identifies molecular signatures characteristic of atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 140: 1299-1309. [CrossRef PubMed](#)
- [9] *Rodríguez E, Baurecht H, Herberich E, Wagenpfeil S, Brown SJ, Cordell HJ, Irvine AD, Weidinger S.* Meta-analysis of filaggrin polymorphisms in eczema and asthma: robust risk factors in atopic disease. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2009; 123: 1361-1370.e7.
- [10] *Irvine AD, McLean WH, Leung DY.* Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med.* 2011; 365: 1315-1327. [CrossRef PubMed](#)
- [11] *Howell MD, Kim BE, Gao P, Grant AV, Boguniewicz M, DeBenedetto A, Schneider L, Beck LA, Barnes KC, Leung DY.* Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 124 (Suppl 2): R7-R12. [CrossRef PubMed](#)
- [12] *Manz J, Rodríguez E, ElSharawy A, Oesau EM, Petersen BS, Baurecht H, Mayr G, Weber S, Harder J, Reischl E, Schwarz A, Novak N, Franke A, Weidinger S.* Targeted resequencing and functional testing identifies low-frequency missense variants in the gene encoding GARP as significant contributors to atopic dermatitis risk. *J Invest Dermatol.* 2016; 136: 2380-2386. [CrossRef PubMed](#)
- [13] *Kretschmer A, Möller G, Lee H, Laumen H, von Toerne C, Schramm K, Prokisch H, Eyerich S, Wahl S, Baurecht H, Franke A, Claussnitzer M, Eyerich K, Teumer A, Milani L, Klopp N, Hauck SM, Illig T, Peters A, Waldenberger M, et al.* A common atopy-associated variant in the Th2 cytokine locus control region impacts transcriptional regulation and alters SMAD3 and SP1 binding. *Allergy.* 2014; 69: 632-642. [CrossRef PubMed](#)
- [14] *Paternoster L, Standl M, Waage J, Baurecht H, Hotze M, Strachan DP, Curtin JA, Bonnehykke K, Tian C, Takahashi A, Esparza-Gordillo J, Alves AC, Thyssen JP, den Dekker HT, Ferreira MA, Altmaier E, Sleiman PM, Xiao FL, Gonzalez JR, Marenholz I, et al; Australian Asthma Genetics Consortium (AAGC).* Multi-ancestry genome-wide association study of 21,000 cases and 95,000 controls identifies new risk loci for atopic dermatitis. *Nat Genet.* 2015; 47: 1449-1456. [CrossRef PubMed](#)
- [15] *Paternoster L, Savenije OEM, Heron J, Evans DM, Vonk JM, Brunekreef B, Wijga AH, Henderson AJ, Koppelman GH, Brown SJ.* Identification of atopic dermatitis subgroups in children from 2 longitudinal birth cohorts. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 141: 964-971. [CrossRef PubMed](#)
- [16] *Tsoi LC, Rodríguez E, Degenhardt F, Baurecht H, Wehkamp U, Volks N, Szymczak S, et al.* Atopic dermatitis is an IL-13 dominant disease with greater molecular heterogeneity compared to psoriasis. *The Journal of investigative dermatology.* 2019. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.12.018> (Epub ahead of print).
- [17] *Suárez-Fariñas M, Tintle SJ, Shemer A, Chiricozzi A, Nograles K, Cardinale I, Duan S, Bowcock AM, Krueger JG, Guttman-Yassky E.* Nonlesional atopic dermatitis skin is characterized by broad

- terminal differentiation defects and variable immune abnormalities. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; *127*: 954-964.e1-4.
- [18] *Guttman-Yassky E, Bissonnette R, Ungar B, Suárez-Fariñas M, Ardeleanu M, Esaki H, Suprun M, Estrada Y, Xu H, Peng X, Silverberg JI, Menter A, Krueger JG, Zhang R, Chaudhry U, Swanson B, Graham NMH, Pirozzi G, Yancopoulos GD, D Hamilton JD.* Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; *143*: 155-172. [CrossRef PubMed](#)
- [19] *Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, Silverberg JI, Deleuran M, Kataoka Y, Lacour JP, Kingo K, Worm M, Poulin Y, Wollenberg A, Soo Y, Graham NM, Pirozzi G, Akinlade B, Staudinger H, Mastey V, et al; SOLO 1 and SOLO 2 Investigators.* Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2016; *375*: 2335-2348. [CrossRef PubMed](#)
- [20] *Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM, Thomas KS, Cork MJ, McLean WH, Brown SJ, Chen Z, Chen Y, Williams HC.* Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; *134*: 818-823. [CrossRef PubMed](#)



Dr. Elke Rodríguez
 Klinik für Dermatologie,
 Allergologie und Venerologie
 Universitätsklinikum
 Schleswig Holstein
 Campus Kiel
 Rosalind-Franklin-Straße 7
 24105 Kiel
erodriguez@dermatology.uni-kiel.de

Ursache und Wirkung – die Rolle der Hautbarriere bei atopischer Dermatitis

U. Darsow und T. Biedermann

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, TU München

Schlüsselwörter

Ekzem – atopische Dermatitis – Barrierefunktion

Key words

eczema – atopic dermatitis – skin barrier

Ursache und Wirkung – die Rolle der Hautbarriere bei atopischer Dermatitis

Verschiedene vererbte und erworbene Anomalien der epidermalen strukturellen und enzymatischen Proteine schädigen gemeinsam die Funktion der Hautbarriere, was zu einer erhöhten Anfälligkeit für atopische Dermatitis (AD) führt. Bei der AD bestimmt ein komplexes Wechselspiel zwischen epidermaler Barriere und Immunaktivierung die Reaktion auf Umweltfaktoren, einschließlich Allergene und Mikroben. Ein zeitgemäßes Management der AD soll sich gleichzeitig mit der epidermalen Anfälligkeit und der Hautentzündung befassen. Die sich entwickelnde Forschung an präventiven Ansätzen für die AD durch frühe „Barrieretherapie“ kann auch zu Strategien führen, um die transkutane allergische Sensibilisierung zu minimieren und somit das Risiko von Nahrungsmittel- und Atemwegsallergien zu reduzieren.

Cause and effect – role of the skin barrier in atopic dermatitis

Inherited and acquired anomalies of epidermal structural and enzymatic proteins have common effects in impairment of the skin barrier, causing increased susceptibility to develop atopic dermatitis (AD). In AD, a complex interaction of epidermal barrier and immunoactivation determines reactions to environmental factors (e.g. allergens and microbes). Management of AD deals both with epidermal barrier and skin inflammation. Emerging research for preventive approaches using early “barrier therapy” may lead to new strategies to reduce transcutaneous allergic sensitization. This can result in decreased risk for allergy to food and inhalant allergens.

Einführung

Die Haut ist die äußerste Barriere des Organismus, die Schutz vor schädlichen äußeren Einflüssen gewährleistet. Unsere Sicht der Haut hat sich gewandelt, von einer inerten mechanischen Barriere hin zu einem aktiven Organ, das Gefahrensignale erkennen und perfekt angepasste Verteidigungsmaßnahmen gegen eindringende Krankheitserreger aufbauen kann. Die verschiedenen Ebenen der Hautbarriere sind das Mikrobiom, chemische, physikalische und Immunbarrieren [1]. Die atopische Dermatitis (AD) ist eine der häufigsten Hauterkrankungen, mit einer Prävalenz von ca. 3% bei Erwachsenen und 10 – 15% bei Kindern [2].

Die komplexe Pathophysiologie der AD umfasst genetische Risikofaktoren, Umweltauslöser und die Dysregulation von angeborener und adaptiver Immunität [3]. Das traditionelle Paradigma der AD postuliert ein TH2-gestörtes Immunsystem mit überhöhten IgE-vermittelten Reaktionen auf Allergene. Fortschritte in der Genetik, Epidemiologie und Molekularbiologie haben jedoch eine Dysfunktion der Hautbarriere als häufigen Auslöser und pathologisches Merkmal aufgezeigt. Genomweite Assoziationsstudien (GWAS) haben > 30 Prädispositionsorte identifiziert – von denen die stärksten Null- („Ausfall“, „loss-of-function“-) Mutationen im Gen sind, welches das epidermale Protein Filaggrin (FLG) kodiert, das für die Barrierefunktion der Haut von entscheidender Bedeutung ist [4]. Neuere pathophysiologische Konzepte der AD heben daher die Störung der epidermalen Barriere hervor, die zu erhöhter Durchlässigkeit der Epidermis, pathologischer Entzündung und perkutaner allergischer Sensibilisierung führt („outside in“) [2, 5]. Die meisten neuen Behandlungs-

Erstpublikation in
Allergologie,
Jahrgang 42,
Nr. 6/2019, S. 243-250

„outside in“:
**Barrierestörung
 begünstigt
 perkutane
 allergische
 Sensibilisierung**

strategien zielen entweder auf die Hautbarriere oder die kutane Entzündung ab. Darüber hinaus haben neue Studien zur Bewältigung der Hautbarrierestörung sich als vielversprechend bei der Prävention der AD erwiesen, wie z.B. früher Einsatz von Emollients bei Hochrisikokindern [6, 7].

Rolle von Barriereproteinen und immunologische Interaktionen

Die physische Barrierefunktion der Haut beruht von allem auf ihren zellulären Komponenten, interzellulären Lipidlamellen und Epidermis(struktur)proteinen [8, 9]. Der strukturelle Rahmen wird vom Stratum corneum und der kernhaltigen Epidermis gebildet, deren Zellen durch Tight Junctions und Desmosomen verbunden sind.

Weitere wesentliche Bestandteile sind interzelluläre Lipidlamellen, die aus Cholesterin, freien Fettsäuren und Ceramiden (Sphingolipiden) bestehen. Zu den wichtigen Strukturproteinen, die in die Barrierefunktion involviert sind, gehören basale und suprabasale Keratine. Die „cornified envelope“-Proteine der oberen Epidermis stellen einen weiteren Bestandteil der Hautbarriere dar. Zu ihnen gehören Loricrin, Involucrin und kleine prolinreiche Proteine, die Lipide kovalent binden, und FLG, das in die Aggregation von Keratinen involviert ist [8]. Diese Architektur kann bei Patienten mit AD auf verschiedenen Ebenen gestört sein. Eine davon ist die veränderte FLG-Expression, die entweder auf genetische Mutationen, Exposition gegenüber exogenen Faktoren oder Zytokine zurückzuführen ist, die während der Entzündungsreaktion freigesetzt werden. So kann eine exogene Senkung des Kalziumgehalts (z.B. durch Kratzen) in der Epidermis die intrazelluläre Filaggrinexpression negativ regulieren, ähnlich wie die TH2-Zytokine IL-4, IL-13 [9, 10]. Weitere Faktoren, über die bei Patienten mit AD berichtet wurde, sind die veränderte Zusammensetzung von epidermalen Lipiden mit einer Reduzierung der Ceramide bzw. deren veränderte Zusammensetzung [9, 10]. Infolge der beeinträchtigten Barrierefunktion können verschiedene mikrobielle, reizende, allergieauslösende

oder unspezifische Faktoren die atopische Entzündungsreaktion der Haut anstoßen oder verstärken.

Übersichtsarbeiten weisen darauf hin, dass bis zu 50% der Patienten mit AD FLG-loss-of-function-Mutationen haben [11]. FLG ist ein Strukturprotein, das die äußere epidermale Barriere durch Aggregation von Intermediärfilamenten aufbaut. Dies wird als ein wesentlicher Schritt beim Aufbau von Struktur und Funktion des Stratum corneum betrachtet (Abb. 1). Des Weiteren beeinflusst FLG die Zelldifferenzierung, und prozessiertes FLG trägt zu den natürlichen Feuchthaltefaktoren bei, die für die Hautfeuchtigkeit wichtig sind [11]. Abbauprodukte von FLG wie hygroskopische freie Aminosäuren und ihre Derivate (z.B. Pyrrolidincarboxylsäure) stellen dabei einen Hauptanteil des im Stratum corneum produzierten „natural moisturizing factor“ (NMF).

Ein Fehlen von FLG-Abbauprodukten begünstigt transepidermalen Wasserverlust, das Eindringen von Allergenen und die Hautbesiedelung mit *Staphylococcus aureus*. Das erklärt, warum FLG-loss-of-function-Mutationen mit höherem Gesamt-IgE, mit mehr Sensibilisierungen und einem schwereren Verlauf der AD sowie allergischem Asthma bronchiale assoziiert sind [12].

In den letzten Jahrzehnten befassten sich zahlreiche Studien mit der Interaktion des Immunsystems mit der Hautbarriere. Mehrere Zytokine wie IL-4, IL-31 und IL-33 haben einen negativen Einfluss auf die FLG-Expression bei Keratinozyten [13].

Später wurde gezeigt, dass andere Proteine der Hautbarriere wie FLG2, Hornerin oder Loricrin ebenfalls von TH2-Mediatoren reguliert werden, die in der Haut von Patienten mit AD überexprimiert werden. Diese Ergebnisse geben zu der Vermutung Anlass, dass bei Patienten mit AD geschädigte Haut immer mit einer gestörten Hautbarriere einhergeht [14]. Zusätzlich zur Stratum corneum-Barriere befindet sich die Tight Junction-Barriere im Stratum granulosum; die Störungen hier tragen ebenfalls zur Dysfunktion der Barriere und zur Fehlregulierung des Immunsystems bei, die bei Patienten mit AD beobachtet wurden [15].

Die neonatale Dysfunktion der Hautbarriere ist mit Nahrungsmittelallergie assoziiert (Konzept der transkutanen Allergensen-

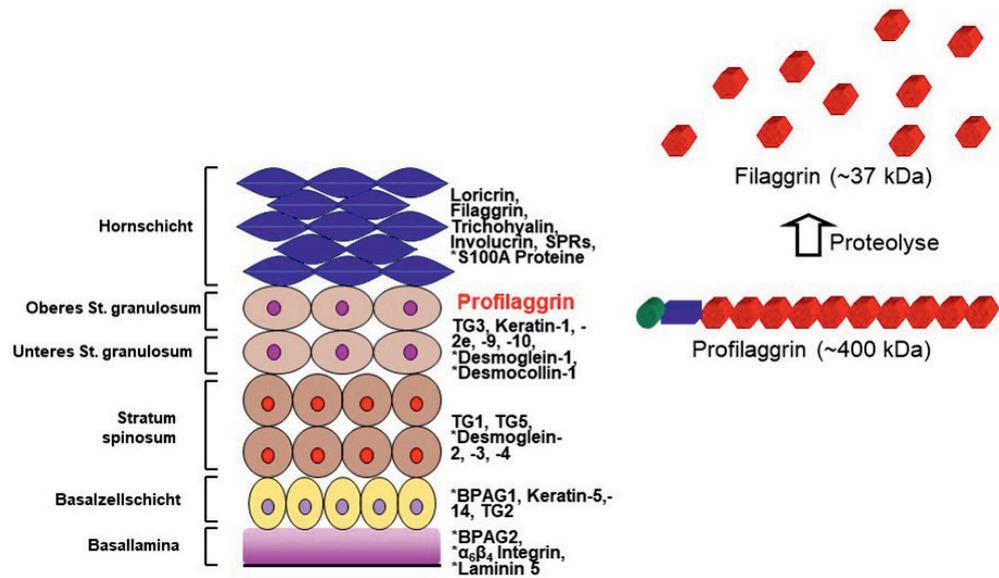


Abb. 1. Barriereproteine in epidermaler Lokalisation (*extrazelluläre Lokalisation). Abbauprodukte des Filaggrins sind eine Komponente des natürlichen Feuchthaltefaktors der Haut.

FLG-Mutationen alleine führen noch nicht zur Allergensensibilisierung

sibilisierung) [16]. Diese Befunde stimmen mit der Beobachtung überein, dass die Sensibilisierung auf Erdnussallergen bei exponierten Patienten mit AD erhöht war [17]. Jedoch gingen FLG-Mutationen nicht mit Allergensensibilisierungen bei Erwachsenen ohne AD einher [18]. Dies weist darauf hin, dass FLG-Mutationen allein nicht genügen, um die Haut für Allergensensibilisierung anfällig zu machen. Das Vorhandensein einer gleichzeitigen Entzündung wäre also zur Ausbildung einer Sensibilisierung notwendig [19]. Befunde einer Verschlechterung der Haut, hauptsächlich an luftexponierten Hautarealen, nach Provokation mit Aeroallergenen bei sensibilisierten Patienten mit AD [20] lassen vermuten, dass bei Patienten mit AD aufgrund der Dysfunktion der epidermalen Barriere auf Allergenexposition ein direktes Eindringen des Allergens in die Haut folgt. Vor kurzem wurde festgestellt, dass FLG die Antigenbildung durch von Hausstaubmilben produzierte Phospholipase hemmt, was darauf hinweist, dass FLG Allergene direkt schädigen kann [21].

Barrierestörung und Pruritus bei atopischer Dermatitis

Juckreiz ist eines der Hauptsymptome bei AD. Juckreiz ist definiert als „unangenehme Empfindung, die das Verlangen zu kratzen hervorruft“ [22]. In schweren Fällen kratzen

die Patienten die betroffenen Hautstellen so lange, bis blutende Exkoriationen entstehen, was als maximale Barrierestörung betrachtet werden kann.

Die kutanen Mediatoren für den Juckreiz bei AD sind bislang weitgehend unbekannt, obwohl bereits viele Kandidaten untersucht und charakterisiert wurden [23, 24, 25]. Allgemein ist Histamin der wichtigste unter den bekannten Pruritusmediatoren und in Läsionen bei AD fanden sich in frühen Studien erhöhte Histaminwerte [26, 27]. Der Histamin₁-Rezeptor spielt jedoch bei AD vermutlich keine entscheidende Rolle, da die klinische Wirksamkeit von nicht sedierenden H₁-Antihistaminika bei dieser Erkrankung sehr begrenzt ist [28]. Aktuelle Studien zeigten, dass der Histamin₄-Rezeptor bei der Pathophysiologie des Juckreizes bei Patienten mit AD eine bedeutende Rolle spielt [29, 30]. Interessanterweise erhöht die Aktivierung des H₄-Rezeptors auf Th2-Zellen die Produktion von Interleukin-31 (IL-31) [30], welches FLG negativ regulieren kann [13]. Für dieses Zytokin konnte bereits 2006 gezeigt werden, dass es bei der Entstehung von Juckreiz bei AD eine Rolle spielt [31]. Nemozumab (IL-31-Antagonist) zeigte in einer klinischen Studie einen antipruriginösen, jedoch weniger entzündungshemmenden Effekt [32].

Juckreiz vermittelnde Rezeptoren finden sich auf freien Endigungen von dünnen, unmyelinisierten, langsam leitenden C-Fasern, die in der dermoepidermalen Junctionszone

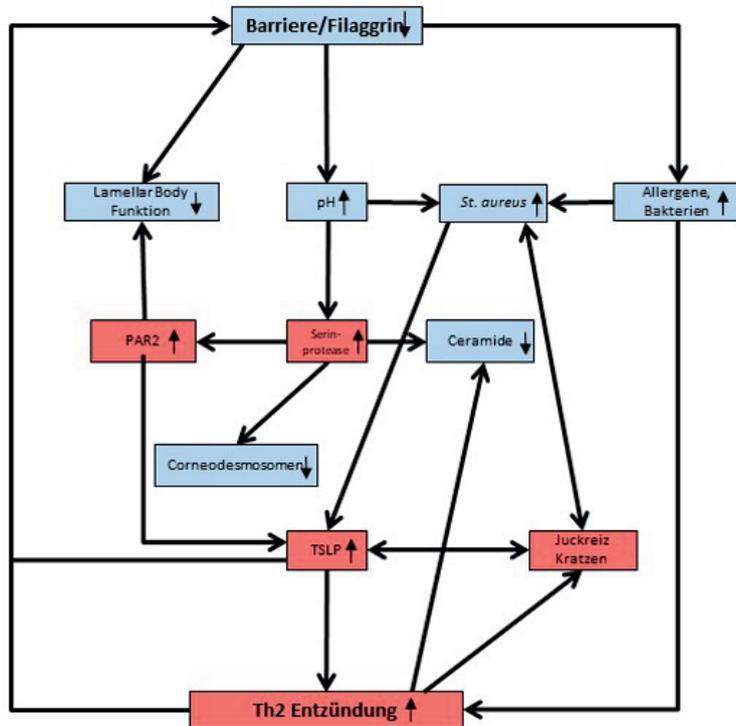


Abb. 2. Mastzelltryptase und ihr Rezeptor auf nozizeptiven Afferenzen (PAR-2) spielen beim atopischen Juckreiz eine Rolle, in Hautläsionen von Patienten mit AD fand sich eine verstärkte Immunreaktivität für PAR-2. Auch TSLP (thymic stromal lymphopoietin) ist in die Interaktion von Filaggrinbarriere und entzündungsbedingtem Juckreiz involviert. TSLP reduzierte die FLG-Expression über den STAT3/extracellular signal-regulated kinase (ERK) pathway.

Tryptase, TSLP und IL-31 spielen eine Rolle bei atopischem Pruritus

kurz unter der Barriere am dichtesten sind [33, 34]. Eine spezifische chemosensitive Untergruppe der C-Fasern vermittelt histamininduzierten Juckreiz [35, 36, 37]. Wahrscheinlich wird bei Dermatosen wie AD der Pruritus im Kontext von Barriereerkrankung und kutaner Entzündung sowohl durch Aktivierung spezifischer chemosensitiver als auch polymodaler Afferenzen vermittelt und moduliert. Zudem geht man auch davon aus, dass die Mastzelltryptase und ihr Rezeptor auf nozizeptiven Afferenzen (PAR-2) beim atopischen Juckreiz eine Rolle spielt, da sich in Hautläsionen von Patienten mit AD eine verstärkte Immunreaktivität für PAR-2 fand [38]. Auch TSLP (thymic stromal lymphopoietin) ist in die Interaktion von Filaggrinbarriere und entzündungsbedingtem Juckreiz involviert (Abb. 2). TSLP ist ein von Keratinozyten produziertes Zytokin, das in die Erzeugung der TH2-Antwort bei AD involviert ist [3]. TSLP reduzierte die FLG-Expression

über den STAT3/extracellular signal-regulated kinase (ERK) pathway [39, 40]. Monoklonales Anti-TSLP (Tezepelumab) hat die Phase I (AMG 157; NCT00757042) und die Phase IIa (MEDI9929; NCT02525094) in Studien bei AD abgeschlossen.

Abbildung 3 zeigt einige der Interaktionen, die als Folge der Barriereerkrankung zur Verstärkung des Pruritus bei AD beitragen.

Ausblick

Neuere Therapieoptionen, Mikrobiom, Prävention

Die Verwendung klassischer rückfettender und barrierewirksamer Externa wird in Leitlinien und Übersichten zur Therapie der atopischen Dermatitis langfristig empfohlen [10, 41, 42]. Kontrollierte Studien kommen aber auch zu abweichenden Ergebnissen, z.B. bezüglich rückfettender Bäder [43].

Eine neue Entwicklung im Bereich der Basistherapie der Haut betrifft die eigentliche pharmazeutische Formulierung. Der Einsatz von speziellen physikalischen Herstellungsprozessen (Hochdruckhomogenisierung) ermöglicht die Integration von lamellären Strukturen in topische Präparate [44]. Derartige Cremes und Lotionen sind durch eine lamelläre Lipiddoppelschicht gekennzeichnet, ähnlich der, die sich im Stratum corneum findet. Diese Produkte sind bereits im Handel unter den Namen DMS (Derma Membrane Structure) oder BioMimetic erhältlich. Aufgrund des physikalischen Herstellungsprozesses sind herkömmliche Emulgatoren (wie Polyethylenglykol) nicht mehr notwendig. Das ist ein Vorteil bei langfristiger Anwendung, da gezeigt wurde, dass Präparate, die klassische Öl-in-Wasser-Emulgatoren enthalten, reizende Wirkungen haben können, wenn sie längere Zeit auf atopischer Haut angewandt werden. Im Gegensatz zu Emulgatoren verbleiben hydrierte Phosphatidylcholine im Stratum corneum, wo sie die Barrieregeneration erleichtern [45].

Neuere Forschungsergebnisse weisen auch darauf hin, dass die Basistherapie der Haut eine Wirkung auf weitere Faktoren hat, die die AD fördern. Patienten mit AD zeigen häufig eine reduzierte Vielfalt des Hautmikrobioms und ein Überwiegen der Staphy-

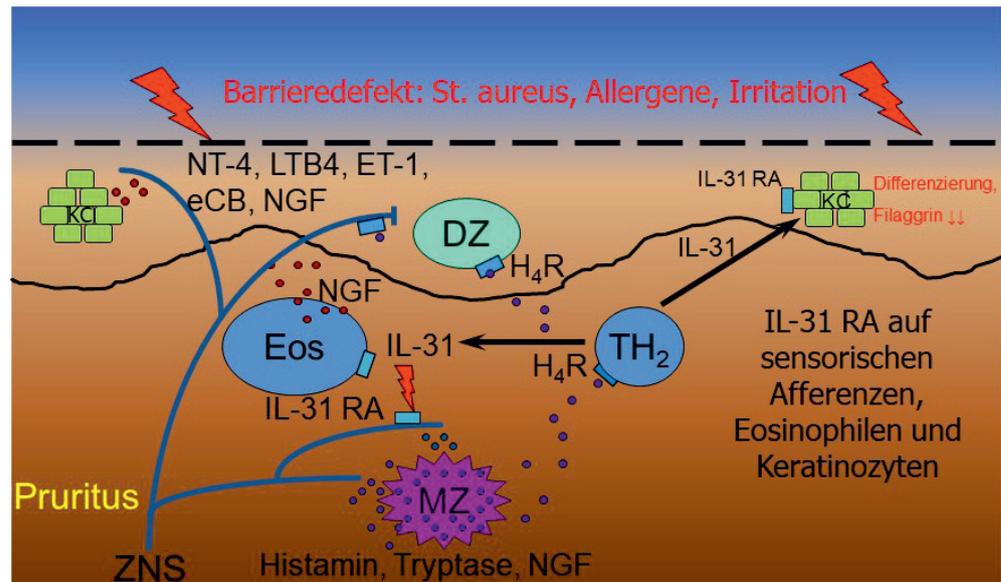


Abb. 3. Der Histamin₄-Rezeptor spielt bei der Pathophysiologie des Juckreizes bei Patienten mit AD eine bedeutende Rolle. Die Aktivierung des H₄-Rezeptors auf Th₂-Zellen erhöht die Produktion von Interleukin-31 (IL-31), welches FLG negativ regulieren kann und als Juckreizmediator gilt.

Modulation von Barrierefunktion und Mikrobiom, neue frühe Präventionsstrategie

lokokken, die ein potenzieller Auslöser von Krankheitsschüben und Exazerbationen sind [46, 47]. Konsequente Basistherapie der Haut reduziert die Anzahl der Staphylokokken und erhöht die Vielfalt des Hautmikrobioms [48].

Am Gastrointestinaltrakt wurde mehrmals gezeigt, dass die Interaktion zwischen Mikroorganismen und dem Immunsystem tolerogene oder antiinflammatorische Immunantworten verursachen kann. Dieses Konzept wurde auch zur Behandlung der Haut erfolgreich eingesetzt [5]. In zwei prospektiven randomisierten Studien wurde gezeigt, dass die Anwendung eines Lysats des Gramnegativen, nicht pathogenen Bakteriums *Vitreoscilla (V.) filiformis* (einer Basiscreme beigemischt) zu einer signifikanten Reduktion im SCORAD-Index bei Patienten mit AD führte [49, 50]. In-vitro- und In-vivo-Analysen zeigten, dass *V. filiformis* tolerogene dendritische Zellen und regulatorische (Tr1) Zellen induziert, die die Proliferation von T-Helferzellen hemmen und so zu einer Reduzierung der Hautentzündung beitragen [51]. In der Zukunft könnten topische Wirkstoffe, die mikrobielle Komponenten enthalten, die tolerogene Immunantworten erzeugen, eine Option bei der Basistherapie der Haut sein.

In anderen Studien wurde die Modulation der gestörten Filaggrinexpression zum Schwerpunkt, um Ziele für innovative Therapien zu identifizieren [19]:

Der topische Januskinasemhemmer JTE-052 hemmte STAT3 und erhöhte die FLG-

Expression [39]. UVB stimulierte die Expression von FLG durch erhöhte kutane Vitamin D-Produktion [52]. Vaseline induzierte vorteilhafte molekulare Antworten einschließlich der Hochregulation von FLG und Loricrin [53]. IL-33 hingegen reduzierte die Expression von FLG durch einen nicht identifizierten Signalweg [54]. Sirtuin-1 förderte die FLG-Expression durch die Aktivierung des Aryl-Hydrocarbon-Rezeptors, und ein Ligand des Aryl-Hydrocarbon-Rezeptors erhöhte die FLG-Expression bei Mäusen [55].

Der natürliche Feuchthaltefaktor ist ein Umbauprodukt von FLG. Die Menge des natürlichen Feuchthaltefaktors korrelierte mit der Morphologie von Korneozyten [56]. Morphologische Veränderungen in Korneozyten könnten ebenfalls den Barriere Defekt der Haut bei Patienten mit AD erklären.

Die Entwicklung neuer Präventionsstrategien, die sich auf die Hautbarriere konzentrieren, ist ein innovativer Forschungsbereich [3]. Einige Gruppen haben die Hypothese aufgestellt, dass die Verwendung von Emollients (um im frühen Lebensalter eine fehlerhafte Hautbarriere zu verbessern) den Ausbruch der AD verhindern oder verzögern kann. In einer Pilotstudie und zwei randomisierten, kontrollierten Folgestudien [6, 7] wurde festgestellt, dass eine tägliche Ganzkörpertherapie mit Emollients praktisch von Geburt an bei Hochrisikokindern die kumulative Inzidenz von AD im ersten Lebensjahr um 30 – 50% verringerte. Hin-

weise auf die Wirkung der Wasserhärte [3] haben die Frage aufgeworfen, ob die Installation von Wasserenthärtern im Haushalt zur Zeit der Geburt für Hochrisikokinder die Entwicklung der Krankheit bei Säuglingen verhindern kann. Eine britische Interventionsstudie läuft derzeit (NCT03270566).

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Literatur

- [1] Eyerich S, Eyerich K, Traidl-Hoffmann C, Biedermann T. Cutaneous barriers and skin immunity: differentiating a connected network. *Trends Immunol.* 2018; 39: 315-327. [CrossRef PubMed](#)
- [2] Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet.* 2016; 387: 1109-1122. [CrossRef PubMed](#)
- [3] Tsakok T, Woolf R, Smith CH, Weidinger S, Flohr C. Atopic dermatitis: the skin barrier and beyond. *Br J Dermatol.* 2018 (epub ahead of print). Doi: 10.1111/bjd.16934. [CrossRef PubMed](#)
- [4] Paternoster L, Standl M, Waage J, Baurecht H, Hotze M, Strachan DP, Curtin JA, Bønnelykke K, Tian C, Takahashi A, Esparza-Gordillo J, Alves AC, Thyssen JP, den Dekker HT, Ferreira MA, Almaier E, Sleiman PM, Xiao FL, Gonzalez JR, Marenholz I, et al; Australian Asthma Genetics Consortium (AAGC). Multi-ancestry genome-wide association study of 21,000 cases and 95,000 controls identifies new risk loci for atopic dermatitis. *Nat Genet.* 2015; 47: 1449-1456. [CrossRef PubMed](#)
- [5] Volz T, Biedermann T. [Outside-in. Probiotic topical agents]. *Hautarzt.* 2009; 60: 795-801. [Cross-Ref PubMed](#)
- [6] Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM, Thomas KS, Cork MJ, McLean WH, Brown SJ, Chen Z, Chen Y, Williams HC. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 134: 818-823. [CrossRef PubMed](#)
- [7] Horimukai K, Morita K, Narita M, Kondo M, Kitazawa H, Nozaki M, Shigematsu Y, Yoshida K, Niizeki H, Motomura K, Sago H, Takimoto T, Inoue E, Kamemura N, Kido H, Hisatsune J, Sugai M, Murota H, Katayama I, Sasaki T, et al. Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 134: 824-830.e6. [CrossRef PubMed](#)
- [8] Proksch E, Brandner JM, Jensen J-M. The skin: an indispensable barrier. *Exp Dermatol.* 2008; 17: 1063-1072. [CrossRef PubMed](#)
- [9] Thyssen JP, Kezic S. Causes of epidermal filaggrin reduction and their role in the pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 134: 792-799. [CrossRef PubMed](#)
- [10] Chylla R, Schnopp C, Volz T. Basic skin care in atopic dermatitis – new and established treatment options. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2018; 16: 976-979. [PubMed](#)
- [11] Werfel T, Allam JP, Biedermann T, Eyerich K, Gilles S, Guttman-Yassky E, Hoetzenecker W, Knol E, Simon HU, Wollenberg A, Bieber T, Lauener R, Schmid-Grendelmeier P, Traidl-Hoffmann C, Akdis CA. Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 138: 336-349. [CrossRef PubMed](#)
- [12] Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med.* 2011; 365: 1315-1327. [CrossRef PubMed](#)
- [13] Cornelissen C, Marquardt Y, Czaja K, Wenzel J, Frank J, Lüscher-Firzlaff J, Lüscher B, Baron JM. IL-31 regulates differentiation and filaggrin expression in human organotypic skin models. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 129: 426-433.e1-8.
- [14] Pellerin L, Henry J, Hsu CY, Balica S, Jean-Decoster C, Méchin MC, Hansmann B, Rodriguez E, Weidinger S, Schmitt AM, Serre G, Paul C, Simon M. Defects of filaggrin-like proteins in both lesional and nonlesional atopic skin. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131: 1094-1102. [Cross-Ref PubMed](#)
- [15] De Benedetto A, Rafaels NM, McGirt LY, Ivanov AI, Georas SN, Cheadle C, Berger AE, Zhang K, Vidyasagar S, Yoshida T, Boguniewicz M, Hata T, Schneider LC, Hanifin JM, Gallo RL, Novak N, Weidinger S, Beaty TH, Leung DY, Barnes KC, Beck LA. Tight junction defects in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 127: 773-786.e1-7.
- [16] Kelleher MM, Dunn-Galvin A, Gray C, Murray DM, Kiely M, Kenny L, McLean WHI, Irvine AD, Hourihane JO. Skin barrier impairment at birth predicts food allergy at 2 years of age. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 137: 1111-1116.e8. [Cross-Ref PubMed](#)
- [17] Brough HA, Liu AH, Sicherer S, Makinon K, Douiri A, Brown SJ, Stephens AC, Irwin McLean WH, Turcanu V, Wood RA, Jones SM, Burks W, Dawson P, Stablein D, Sampson H, Lack G. Atopic dermatitis increases the effect of exposure to peanut antigen in dust on peanut sensitization and likely peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 135: 164-170. [CrossRef PubMed](#)
- [18] Thyssen JP, Tang L, Husemoen LL, Stender S, Szecsi PB, Menné T, Johansen JD, Linneberg A. Filaggrin gene mutations are not associated with food and aeroallergen sensitization without concomitant atopic dermatitis in adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 135: 1375-8.e1. [CrossRef PubMed](#)
- [19] Nomura T, Kabashima K. Advances in atopic dermatitis in 2015. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 138: 1548-1555. [CrossRef PubMed](#)
- [20] Darsow U, Vieluf D, Ring J. The atopy patch test: an increased rate of reactivity in patients who have an air-exposed pattern of atopic eczema. *Br*

- J Dermatol. 1996; 135: 182-186. [CrossRef PubMed](#)
- [21] Jarrett R, Salio M, Lloyd-Lavery A, Subramaniam S, Bourgeois E, Archer C, Cheung KL, Hardman C, Chandler D, Salimi M, Gutowska-Owsiak D, de la Serna JB, Fallon PG, Jolin H, Mckenzie A, Dziembowski A, Podobas EI, Bal W, Johnson D, Moody DB, et al. Filaggrin inhibits generation of CD1a neolipid antigens by house dust mite-derived phospholipase. *Sci Transl Med*. 2016; 8: 325ra18. [CrossRef PubMed](#)
- [22] Hafenreffer S. De pruritu, in Nosodochium, in quo cutis, eique adaerentium partium, affectus omnes, singulari methodo, et cognoscendi et curandi fidelissime traduntur. Ulm: Kühnen; 1660. p. 98-102.
- [23] Darsow U, Scharein E, Bromm B, Ring J. Skin testing of the pruritogenic activity of histamine and cytokines (interleukin-2 and tumour necrosis factor-alpha) at the dermal-epidermal junction. *Br J Dermatol*. 1997; 137: 415-417. [CrossRef PubMed](#)
- [24] Ständer S, Steinhoff M, Schmelz M, Weisshaar E, Metzke D, Luger T. Neurophysiology of pruritus: cutaneous elicitation of itch. *Arch Dermatol*. 2003; 139: 1463-1470. [CrossRef PubMed](#)
- [25] Steinhoff M, Bienenstock J, Schmelz M, Maurer M, Wei E, Bíró T. Neurophysiological, neuroimmunological, and neuroendocrine basis of pruritus. *J Invest Dermatol*. 2006; 126: 1705-1718. [CrossRef PubMed](#)
- [26] Johnson HH Jr, Deoreo GA, Lascheid WP, Mitchell F. Skin histamine levels in chronic atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 1960; 34: 237-238. [CrossRef PubMed](#)
- [27] Juhlin L. Localization and content of histamine in normal and diseased skin. *Acta Derm Venereol*. 1967; 47: 383-391. [PubMed](#)
- [28] Wahlgren CF, Hägermark O, Bergström R. The antipruritic effect of a sedative and a non-sedative antihistamine in atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 1990; 122: 545-551. [CrossRef PubMed](#)
- [29] Dijkstra D, Leurs R, Chazot P, Shenton FC, Stark H, Werfel T, Gutzmer R. Histamine downregulates monocyte CCL2 production through the histamine H4 receptor. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120: 300-307. [CrossRef PubMed](#)
- [30] Gutzmer R, Mommert S, Gschwandtner M, Zwingmann K, Stark H, Werfel T. The histamine H4 receptor is functionally expressed on T(H)2 cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 123: 619-625. [CrossRef PubMed](#)
- [31] Sonkoly E, Muller A, Lauerma AI, Pivarcsi A, Soto H, Kemeny L, Alenius H, Dieu-Nosjean MC, Meller S, Rieker J, Steinhoff M, Hoffmann TK, Ruzicka T, Zlotnik A, Homey B. IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117: 411-417. [CrossRef PubMed](#)
- [32] Ruzicka T, Hanifin JM, Furue M, Pulka G, Mlynarczyk I, Wollenberg A, Galus R, Etoh T, Mihara R, Yoshida H, Stewart J, Kabashima K; XCIMA Study Group. Anti-Interleukin-31 Receptor A Antibody for Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2017; 376: 826-835. [CrossRef PubMed](#)
- [33] Shelley WB, Arthur RP. The neurohistology and neurophysiology of the itch sensation in man. *AMA Arch Derm*. 1957; 76: 296-323. [CrossRef PubMed](#)
- [34] Ständer S, Gunzer M, Metzke D, Luger T, Steinhoff M. Localization of mu-opioid receptor 1A on sensory nerve fibers in human skin. *Regul Pept*. 2002; 110: 75-83. [CrossRef PubMed](#)
- [35] Schmelz M. A neural pathway for itch. *Nat Neurosci*. 2001; 4: 9-10. [CrossRef PubMed](#)
- [36] Schmelz M, Hilliges M, Schmidt R, Ørstavik K, Vahlquist C, Weidner C, Handwerker HO, Torebjörk HE. Active "itch fibers" in chronic pruritus. *Neurology*. 2003; 61: 564-566. [CrossRef PubMed](#)
- [37] Schmelz M, Schmidt R, Bickel A, Handwerker HO, Torebjörk HE. Specific C-receptors for itch in human skin. *J Neurosci*. 1997; 17: 8003-8008. [CrossRef PubMed](#)
- [38] Steinhoff M, Neisius U, Ikoma A, Fartasch M, Heyer G, Skov PS, Luger TA, Schmelz M. Proteinase-activated receptor-2 mediates itch: a novel pathway for pruritus in human skin. *J Neurosci*. 2003; 23: 6176-6180. [CrossRef PubMed](#)
- [39] Amano W, Nakajima S, Kunugi H, Numata Y, Kitoh A, Egawa G, Dainichi T, Honda T, Otsuka A, Kimoto Y, Yamamoto Y, Tanimoto A, Matsushita M, Miyachi Y, Kabashima K. The Janus kinase inhibitor JTE-052 improves skin barrier function through suppressing signal transducer and activator of transcription 3 signaling. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 136: 667-677.e7. [CrossRef PubMed](#)
- [40] Kim JH, Bae HC, Ko NY, Lee SH, Jeong SH, Lee H, Ryu WI, Kye YC, Son SW. Thymic stromal lymphopoietin downregulates filaggrin expression by signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) and extracellular signal-regulated kinase (ERK) phosphorylation in keratinocytes. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 136: 205-208.e9. [CrossRef PubMed](#)
- [41] Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, Simon D, Szalai Z, Kunz B, Svensson A, Barbarot S, von Kobyletzki L, Taieb A, de Bruin-Weller M, Werfel T, Trzeciak M, Vestergard C, Ring J, Darsow U; European Task Force on Atopic Dermatitis/EADV Eczema Task Force. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016; 30: 729-747. [CrossRef PubMed](#)
- [42] Werfel T, Aberer W, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T, Diepgen T, Fölster-Holst R, Gieler U, Heratizadeh A, Kahle J, Kapp A, Nast A, Nemat K, Ott H, Przybilla B, Roewen M, Schlaeger M, Schmid-Grendelmeier P, Schmitt J, Schwennesen T, et al; Association of Scientific Medical Societies of Germany. Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis]. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2016; 14: e1-e75. [10.1111/ddg.12884 PubMed](#)
- [43] Santer M, Ridd MJ, Francis NA, Stuart B, Rumsby K, Chorozioglou M, Becque T, Roberts A, Liddiard L, Nolle C, Hooper J, Prude M, Wood W, Thomas KS, Thomas-Jones E, Williams HC, Little P. Emollient bath additives for the treatment of childhood eczema (BATHE): multicentre pragmatic parallel group randomised controlled trial of clinical and cost effectiveness. *BMJ*. 2018; 361: k1332. [PubMed](#)
- [44] Daniels R. Basistherapeutika: Was zeichnet moderne Pflegeprodukte zum Schutz und zur Wie-

- derherstellung der Hautbarriere aus? *Hautarzt*. 2017; 68: 912-915. [CrossRef PubMed](#)
- [45] *Wohlrab J, Klapperstück T, Reinhardt HW, Albrecht M*. Interaction of epicutaneously applied lipids with stratum corneum depends on the presence of either emulsifiers or hydrogenated phosphatidylcholine. *Skin Pharmacol Physiol*. 2010; 23: 298-305. [CrossRef PubMed](#)
- [46] *Wanke I, Skabytska Y, Kraft B, Peschel A, Biedermann T, Schittek B*. *Staphylococcus aureus* skin colonization is promoted by barrier disruption and leads to local inflammation. *Exp Dermatol*. 2013; 22: 153-155. [CrossRef PubMed](#)
- [47] *Kong HH, Oh J, Deming C, Conlan S, Grice EA, Beatson MA, Nomicos E, Polley EC, Komarow HD, Murray PR, Turner ML, Segre JA; NISC Comparative Sequence Program*. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res*. 2012; 22: 850-859. [Cross-Ref PubMed](#)
- [48] *Seite S, Flores GE, Henley JB, Martin R, Zelenkova H, Aguilar L, Fierer N*. Microbiome of affected and unaffected skin of patients with atopic dermatitis before and after emollient treatment. *J Drugs Dermatol*. 2014; 13: 1365-1372. [PubMed](#)
- [49] *Gueniche A, Knaudt B, Schuck E, Volz T, Bastien P, Martin R, Röcken M, Breton L, Biedermann T*. Effects of nonpathogenic gram-negative bacterium *Vitreoscilla filiformis* lysate on atopic dermatitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Br J Dermatol*. 2008; 159: 1357-1363. [CrossRef PubMed](#)
- [50] *Seité S, Zelenkova H, Martin R*. Clinical efficacy of emollients in atopic dermatitis patients – relationship with the skin microbiota modification. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2017; 10: 25-33. [CrossRef PubMed](#)
- [51] *Volz T, Skabytska Y, Guenova E, Chen KM, Frick JS, Kirschning CJ, Kaesler S, Röcken M, Biedermann T*. Nonpathogenic bacteria alleviating atopic dermatitis inflammation induce IL-10-producing dendritic cells and regulatory Tr1 cells. *J Invest Dermatol*. 2014; 134: 96-104. [CrossRef PubMed](#)
- [52] *Thyssen JP, Zirwas MJ, Elias PM*. Potential role of reduced environmental UV exposure as a driver of the current epidemic of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 136: 1163-1169. [CrossRef PubMed](#)
- [53] *Czarnowicki T, Malajian D, Khattri S, Correa da Rosa J, Dutt R, Finney R, Dhingra N, Xiangyu P, Xu H, Estrada YD, Zheng X, Gilleaudeau P, Sullivan-Whalen M, Suárez-Fariñas M, Shemer A, Krueger JG, Guttman-Yassky E*. Petrolatum: Barrier repair and antimicrobial responses underlying this “inert” moisturizer. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 137: 1091-1102.e7. [CrossRef PubMed](#)
- [54] *Seltmann J, Roesner LM, von Hesler FW, Wittmann M, Werfel T*. IL-33 impacts on the skin barrier by downregulating the expression of filaggrin. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135: 1659-61.e4. [CrossRef PubMed](#)
- [55] *Ming M, Zhao B, Shea CR, Shah P, Qiang L, White SR, Sims DM, He YY*. Loss of sirtuin 1 (SIRT1) disrupts skin barrier integrity and sensitizes mice to epicutaneous allergen challenge. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135: 936-45.e4. [CrossRef PubMed](#)
- [56] *Riethmüller C, McAleer MA, Koppes SA, Abdayem R, Franz J, Haftek M, Campbell LE, MacCallum SE, McLean WHI, Invine AD, Kezic S*. Filaggrin breakdown products determine corneocyte conformation in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 136: 1573-1580.e2.



Prof. Dr. med. Ulf Darsow
Klinik und Poliklinik
für Dermatologie und
Allergologie am Biederstein
Technische Universität München
Biedersteiner Str. 29
80802 München
ulf.darsow@tum.de

Vielversprechende immunologische Erkenntnisse mit Implikationen für die Systemtherapie bei atopischer Dermatitis

S. Wagenknecht, L.M. Roesner, S. Mommert, K. Schaper-Gerhardt, J. Zeitvogel und T. Werfel

Abteilung Immundermatologie und Allergologie, Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Medizinische Hochschule Hannover

Schlüsselwörter

atopische Dermatitis – antimikrobielle Peptide – Mikrobiom – Histamin – GATA3

Key words

atopic dermatitis – antimicrobial peptides – microbiome – histamine – GATA3

Vielversprechende immunologische Erkenntnisse mit Implikationen für die Systemtherapie bei atopischer Dermatitis

Die atopische Dermatitis (AD) ist eine sehr häufige Erkrankung. Aufgrund ihrer Komplexität ist die Hauterkrankung bis heute weder vollständig erforscht noch verstanden. Im folgenden Artikel werden ausgewählte Faktoren, die derzeit im Fokus der Forschung stehen, beschrieben, welche die Pathogenese der AD wesentlich beeinflussen. Hierzu zählen antimikrobielle Peptide, das kutane Mikrobiom, die Bedeutung des Histamin-Rezeptors H_4R sowie genetische Auswirkungen. Diese Faktoren sorgen für relevante Erkenntnisse mit Implikationen für die Systemtherapie bei AD.

Promising immunologic findings with impacts on systemic therapy of atopic dermatitis

Atopic dermatitis (AD) is a complex disease which is, to date, neither properly investigated nor fully understood. The following article emphasizes factors which are focused in current research projects on AD which affect the pathogenesis of AD essentially. These factors comprise antimicrobial peptides, the cutaneous microbiome, importance of the histamine receptor H_4R , and genetic implications which provide relevant insights in implications for systemic therapies in AD treatment.

Einleitung

Die atopische Dermatitis ist eine chronische, entzündliche Hautkrankheit, deren Krankheitsverlauf entscheidend durch genetische, infektiöse und immunregulatorische Einflüsse reguliert wird. AD tritt derzeit bei über 10% der Kinder bis zur Einschulung und bei 1 – 2% der Erwachsenen in Deutschland auf [1]. Aufgrund der schweren sozialen, ökonomischen und psychologischen Beeinträchtigung der Betroffenen, des individuellen Verlaufs der Erkrankung und der ansteigenden Prävalenz, ist die Schaffung neuer Erkenntnisse zur Pathogenese der AD von größtem Interesse.

Chemische Verteidigung: Antimikrobielle Peptide und ihre mögliche Rolle bei AD

Antimikrobielle Peptide (AMPs) sind kurze Proteine, welche natürlicherweise weit verbreitet vorkommen. Die unterschiedlichsten Organismen produzieren AMPs, hierzu gehört auch der Mensch. In der Haut werden AMPs vor allem von Keratinozyten in der Epidermis in hohen Konzentrationen gebildet. Da die Haut ständig mikrobiellen Angriffen ausgesetzt ist, stellt die Produktion von AMPs in der Haut ein alternatives Schutzschild, zusätzlich zur physikalischen Hautbarriere, dar. Die Haut der AD ist vor allem gekennzeichnet durch eine hohe Infektanfälligkeit, eine gestörte Immunbalance und eine gestörte Barriere. Auch stellen se-

Erstpublikation in
Allergologie,
Jahrgang 42,
Nr. 6/2019, S. 251-257

Antimikrobielle Peptide erscheinen bei atopischer Dermatitis als exzellente Therapeutika und verdienen größere Beachtung

kundäre Hautverletzungen durch Exkoriationen im Hinblick auf Infektionen ein häufiges klinisches Problem dar. Diese Aspekte werden im folgenden Teil im Hinblick auf therapeutische Einsatzmöglichkeiten von AMPs näher beleuchtet.

Aufgrund ihrer antimikrobiellen Fähigkeiten bilden AMPs die chemische Verteidigung der Haut und sind Teil der First line of defense gegen Mikroorganismen. Diese Fähigkeiten umfassen ein breites Spektrum. Sogar im Kampf gegen multiresistente Erreger, zum Beispiel MRSA und VRE, wurden sie vielversprechend getestet [2]. Hautkolonisierungen und Infektionen mit *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) spielen bei der AD eine zentrale Rolle. Es zeigte sich, dass AMPs der Haut, speziell in der Abwehr von *S. aureus*, hoch wirksam und wahrscheinlich essenziell sind [3]. Zusätzlich zeigen immer mehr Studien, dass AMPs auch immunregulatorische Aktivitäten aufweisen. So können AMPs durch Rezeptor-Interaktionen als Chemoattraktans wirken oder die Freisetzung von Chemokinen fördern und dadurch Immunzellen anlocken. Auch im Hinblick auf die Th2-Imbalance des Immunsystems können AMPs in bestimmten Situationen die Zytokin-Ausschüttung zugunsten eines Th1-Milieus fördern. Dieses Milieu begünstigt dann wiederum die Produktion von weiteren AMPs durch Keratinozyten [4]. Außerdem sind AMPs zusammen mit endogenen Mediatoren in der Lage intrazelluläre Signalwege zu beeinflussen [5, 6]. Somit beeinflussen AMPs nicht nur das angeborene, sondern auch das erworbene Immunsystem entscheidend.

Ein weiteres klinisches Problem ist die Störung der Hautbarriere bei AD. Auch hier zeigte sich ein positiver Einfluss von AMPs. Es stellte sich heraus, dass einige AMPs die Expression von Molekülen, welche für eine intakte physikalische Barriere zuständig sind, hochregulieren und die parazelluläre Permeabilität reduzieren können [6]. Ein weiterer Aspekt zu positiven Effekten von AMPs betrifft die Wundheilung: Eine Verletzung der Haut führt zu erhöhter AMP-Produktion, die einerseits vor einer mikrobiellen Invasion schützt und andererseits den Wundheilungsprozess aktiv unterstützt, indem durch AMP-Rezeptor-Interaktion die Gefäßneubildung induziert wird.

Außerdem werden Signalwege in Keratinozyten stimuliert, welche die Migration, Proliferation und Differenzierung fördern. Einige AMPs zeigen anti-inflammatorische Fähigkeiten, indem bestimmte Signalwege von Immunzellen gehemmt werden, was zu einer Abmilderung von Entzündungen führt [6].

Hartnäckig hält sich die Annahme der gestörten Expression von AMPs in der AD. Diese Annahme beruht jedoch im Wesentlichen auf Vergleichen mit AMP-Expression in Psoriasis. Neuere Studien, die die Expression in AD mit gesunder Haut verglichen, ergaben, dass keine grundsätzlichen Expressionsstörungen bei AD vorliegen [2, 4]. Daraus resultiert die Frage, wieso AD-Patienten trotzdem eine hohe Infektanfälligkeit insbesondere gegenüber Staphylokokken und Herpesviren aufweisen? Aus diesem Grund bedarf es intensiverer AMP-Forschung. Der therapeutische Einsatz von AMPs als kleine Wunderwerke der Natur wäre nicht nur eine sinnvolle Alternative zu Antibiotika, die Forschung in dem Feld lässt Pionieren noch viel Raum. Vor allem in der Therapie gegen AD erscheinen sie als exzellente Therapeutika und verdienen größere Beachtung.

Mikrobielle Antigene als Triggerfaktoren

Die menschliche Haut ist stets mit einer Vielzahl an unterschiedlichen Mikroorganismen besiedelt, einer heterogenen Population, die als Haut-Mikrobiom bezeichnet wird. Bezogen auf die AD stehen seit Langem der bakterielle Erreger *S. aureus* sowie Hefepilze der Gattung *Malassezia* im Fokus wissenschaftlicher Untersuchungen. Insbesondere seitdem Hochdurchsatz-DNA-Sequenzierungsmethoden, sog. Next-Generation Sequencing, finanziell erschwinglich geworden sind, konnten hierzu neue Erkenntnisse gewonnen werden. So konnte die Gruppe um Heidi Kong aus den USA zeigen, dass die Diversität des Mikrobioms auf lässionaler Haut bei AD-Patienten drastisch reduziert ist und eine starke Dominanz von *S. aureus* von bis zu 90% vorliegt [7]. *S. aureus* gilt seit Langem als „bakterieller Marker“ für die AD und es konnte vielfach gezeigt werden, dass Patienten ohne *S. au-*

***S. aureus* als „bakterieller Marker“ weist eine Vielzahl an Eigenschaften auf, die die Krankheit verschlimmern können**

reus-Hautbesiedlung generell eine mildere Form der Erkrankung zeigen [8]. Funktionell weist *S. aureus* eine Vielzahl an Eigenschaften auf, die die Krankheit verschlimmern können. So sind beispielsweise von *S. aureus* gebildete und sezernierte Exotoxine in der Lage, allergeninduzierte Ekzempläsionen deutlich zu verstärken [9]. Diese Toxine weisen häufig Superantigen-Eigenschaften auf, die über Vernetzung von bestimmten T-Zellrezeptor V β Ketten mit MHC Klasse II Molekülen T-Lymphozyten aktivieren und damit die Entzündungsreaktion der AD verstärken könnten. Das menschliche Immunsystem ist durch eine gezielte Antikörperantwort in der Lage, Superantigene zu neutralisieren [10], jedoch wurde beobachtet, dass eine allergische (IgE vermittelte) Sensibilisierung gegen Superantigene und weitere *S. aureus*-Antigene bei einer Vielzahl von Patienten stattfindet, insbesondere bei schwer Betroffenen [11, 12]. Die Mikrobiomforschung der letzten Jahre geht über die isolierte Betrachtung von *S. aureus* hinaus und lieferte erste Einblicke in das komplexe Zusammenspiel der besiedelnden Bakterien. So existieren auf gesunder Haut auch kommensale, Koagulase-negative Staphylokokken (*S. epidermidis* und *S. hominis*), die im Gegensatz zu *S. aureus* keine direkte Gefahr für unser Immunsystem darstellen. Neu ist die Erkenntnis, dass diese das Wachstum von *S. aureus* aktiv unterdrücken können. Dazu sezernieren bestimmte Stämme dieser Arten sogenannte Lantibiotics, die z.T. hochspezifisch gegen *S. aureus* wirken und damit in Zukunft interessante Bekämpfungsstrategien von multiresistenten Staphylokokken (MRSA) darstellen könnten [13]. Derartige kommensale Staphylokokken könnten auch schon in der Entstehung der AD eine Rolle spielen, da eine aktuelle Studie zeigen konnte, dass Kinder, die an AD erkranken, schon nach der Geburt reduzierte Frequenzen dieser Bakterienarten aufwiesen [14].

Neben Bakterien gehören auch Pilze zum Hautmikrobiom, darunter Hefepilze der Gattung *Malassezia*. Sie besiedeln sowohl gesunde als auch erkrankte Haut, können jedoch Proteine bilden, die von einer Untergruppe von Patienten mit AD als Allergene erkannt werden [15]. Ziel-Antigene der T-Zellen konnten bereits aufgedeckt werden. Hierbei handelt es sich zum Teil um Prote-

ine, die essenzielle, basale Funktionen der *Malassezia*-Zellen ausführen, und die sich nur gering von homologen Proteinen höher entwickelten Lebewesen, darunter auch solchen des Menschen, unterscheiden. Verschiedene Gruppen konnten zeigen, dass das Immunsystem in Folge einer Sensibilisierung gegen *Malassezia* eine adaptive Immunantwort auslöst, die sich aufgrund der Ähnlichkeit der Antigene sowohl gegen fungale, als auch gegen körpereigene, humane Proteine richtet [16]. Weitere Untersuchungen an Patienten mit AD, die an einer derartigen Autoreaktivität, also einer Immunreaktion gegen körpereigene Antigene leiden, legen mittlerweile nahe, dass dieses Prinzip öfter als bisher gedacht auftreten könnte und auch eine Allergie gegen Schimmelpilze dabei eine Rolle spielen könnte [17].

Die Rolle von Histamin und seiner Rezeptoren

Im dermalen Infiltrat läsionaler Haut der AD finden sich neben T-Zellen, Phagozyten, dendritischen Zellen, eosinophilen Granulozyten auch Mastzellen [18]. Erhöhte Histaminlevel wurden in der Haut und im Serum von Patienten mit AD detektiert. H1-Rezeptor-spezifische Antihistaminika konnten jedoch nicht alle Effekte von Histamin wirksam blockieren, sodass im weiteren Verlauf pharmakologischer Forschungen neben dem zuerst beschriebenen Histamin-H₁-Rezeptor (H₁R), die Existenz des H₂R und H₃R postuliert wurden. In den 1990er Jahren wurde die genetische Sequenz dieser Rezeptoren entschlüsselt, wobei Sequenzhomologien des H₃R zu einer neuen G-Protein-gekoppelte Rezeptor-DNA-Sequenz führten, die hohe Affinität zu Histamin besitzt und von mehreren Forschergruppen unabhängig dann als H₄R beschrieben wurde [19].

Die Hypothese, dass der H₄R bei histaminvermittelten Reaktionen in allergischen Erkrankungen der Haut und der Atemwege eine Rolle spielen könnte [19, 20], wird durch den funktionellen Nachweis des H₄R auf den Zellen des angeborenen und erworbenen Immunsystems gestützt. So moduliert der H₄R in aktivierten Monozyten und antigenpräsentierenden Zellen die Chemokin- und

Ein Defekt in der Hautbarriere kann eine Kette von Ereignissen auslösen, die die Manifestation der Erkrankung begünstigt

Zytokinfreisetzung. Insbesondere verhindert die H₄R-mediierte Herunterregulation der Th1-assoziierten Zytokine/Chemokine IL-12, IL-27, IFN- γ und CXCL10 eine unkontrollierte Entzündungsreaktion und führt zu einem Shift in Richtung eines Th2-Milieus. Die Bedeutung des H₄R für die Induktion eines Th2-dominierenden allergischen Phänotyps wird durch die Beobachtung, dass IL-4 die Expressionslevel des H₄R auf T-Zellen hochreguliert, verstärkt. CD4-positive T-Zellen und epidermale Keratinozyten, die aus Blut bzw. Haut von AD-Patienten generiert wurden, exprimieren höhere Level des H₄R im Vergleich zu entsprechenden Zellen Hautgesunder. Die Stimulation des H₄R geht auf T-Zellen mit einer erhöhten Expression des inflammatorischen und Juckreiz-induzierenden Zytokins IL-31 einher. Die Relevanz der hohen Expressionslevel des H₄R auf Keratinozyten von AD-Patienten wird durch eine vermehrte Proliferation dieser Zellen nach Aktivierung des Rezeptors, die nicht bei Hautgesunden beobachtet wurde, hervorgehoben [20, 21, 22].

Die Rolle des H₄R als Immunmodulator konnte durch Beobachtungen in unterschiedlichen murinen Modellen untermauert werden. Im Zuge dieser Forschungen kamen zum einen Versuche mit H₄R Knockout Mäusen (H₄R^{-/-}), also Mäusen, bei denen der H₄R genetisch ausgeschaltet wurde, zum anderen H₄R Antagonisten zum Einsatz. In einem Modell, welches durch wöchentliche epikutane Applikationen von Ovalbumin (OVA) einen der AD ähnlichen Phänotypen induziert, wurde bei H₄R^{-/-} Mäusen vergleichend zu Wildtyp-Mäusen eine deutlich reduzierte Entzündungsreaktion der Haut beobachtet (verminderte Rötung, Schuppenbildung und Exkorationen) sowie verminderte OVA-IgE Spiegel im Blut gemessen [23]. In verschiedenen Juckreiz-Modellen konnte gezeigt werden, dass sowohl der histamin- als auch der allergeninduzierte Juckreiz durch eine Blockade des H₄R reduziert wird [21]. Diese im humanen System und in murinen Modellen hervorgehobene Funktion des H₄R für allergisch-entzündliche Prozesse unterstreicht die Bedeutung der Blockade des H₄R als eine vielversprechende Therapieoption der AD [24].

Eine jüngst publizierte randomisierte, placebokontrollierte Phase II-Studie teste-

te den selektiven H₄R Antagonisten ZPL-3893787 bei Patienten mit moderater bis schwerer AD [24]. Die oral applizierte Substanz wurde gut vertragen und nach einer Behandlungsdauer von 8 Wochen zeigten die Patienten eine 50%ige Reduktion im EASI (eczema area and severity) Score (versus Placebo 27%) sowie eine Verbesserung von 41% im SCORAD (versus Placebo 26%). Interessant ist, dass sich auch die Juckreizsymptomatik, welche zusammen mit dem SCORAD ermittelt wurde, durch den H₄R-Antagonisten im Vergleich zur Placebokontrolle verbessert hat [24].

GATA3 und die epidermale Barriere

Defekte in der epidermalen Barriere – insbesondere eine fehlerhafte Filaggrin (FLG)-Expression – korrelieren bekanntermaßen mit der Schwere der AD [25]. Die Funktionsverlust-Mutation des FLG ist zudem die häufigste genetische Prädisposition der AD [26]. Es ist daher nicht verwunderlich, dass vermehrt Studien zu Störungen der epidermalen Barriere als Pathogenesefaktor bei der AD in den letzten Jahren durchgeführt wurden.

Ein Defekt in der Hautbarriere kann eine Kette von Ereignissen auslösen, die die Manifestation der Erkrankung begünstigt: Ist die Barrierefunktion gestört, kommt es durch eine erhöhte Permeabilität der Epidermis zu einer vermehrten Penetration von Pathogenen, Irritantien und Allergenen. Die hierauf folgende Immunantwort kann bei prädisponierten Patienten zu einer perkutanen Sensibilisierung führen bzw. eine vorhandene Entzündungsreaktion triggern. Die hierbei gebildeten Zytokine wirken allerdings nicht nur auf das Entzündungsgeschehen, sondern haben auch einen supprimierenden Effekt auf die Transkription von Genen, die für Proteine der epidermalen Barriere kodieren wie zum Beispiel Filaggrin, Involucrin, Loricrin und Hornerin [27]. Zusätzlich kommt es durch die erhöhte Permeabilität der Epidermis zu einem verstärkten Flüssigkeitsverlust, der die protektiven Barriereeigenschaften abermals schwächt.

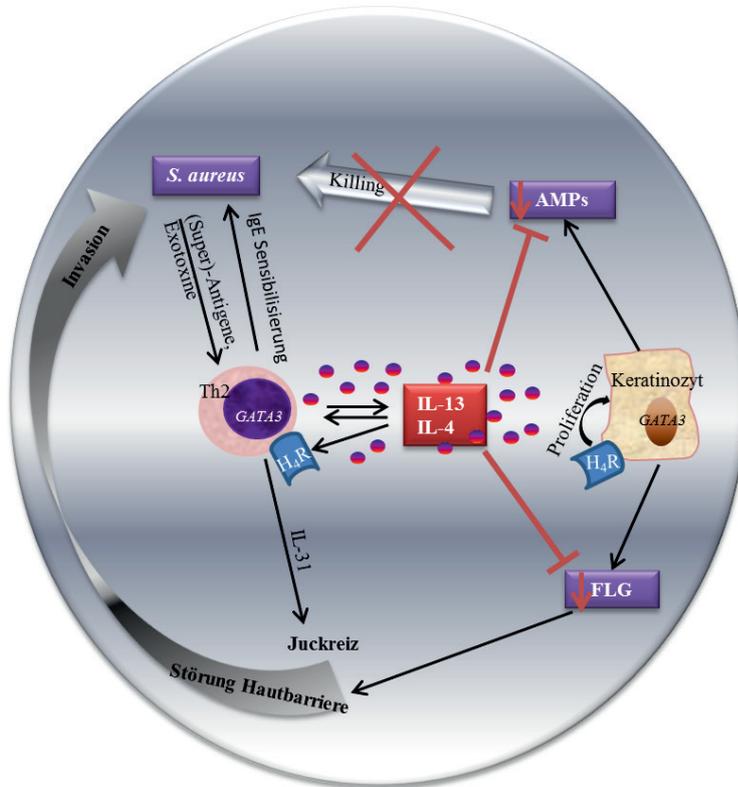


Abb. 1. Die Pathogenese der AD beruht auf dem komplexen Zusammenspiel zwischen genetischen Faktoren, antimikrobiellen Peptiden (AMPs) und Infektionen. Th2-Zellen exprimieren den Histamin-H₄-Rezeptor (H₄R) und produzieren vermehrt IL-13 und IL-4. Diese Zytokine induzieren ihre eigene Produktion und führen zu einer verstärkten H₄R-Expression. Darüber hinaus hemmen IL-13 und IL-4 die keratinozyten-vermittelte Expression von AMPs und Filaggrin (FLG). Aktivierte Th2-Zellen produzieren das juckreizfördernde Zytokin IL-31. Eine Stimulation des H₄R erhöht die Expression von IL-31 in Th2 Zellen. IL-4 und IL-13 führen einerseits zur Reduktion der antibakteriellen AMP-Eigenschaften und andererseits zur Störung der Hautbarrierefunktion. Beides fördert die Kolonisation der Haut mit *S. aureus*. Diese Bakterien sezernieren Exotoxine und (Super-) Antigene, welche die Th2 Zellen wiederum zur vermehrten Sekretion von Zytokinen und außerdem zur Bildung von spezifischen IgE-Antikörpern gegen bakterielle Antigene anregen. Letzteres hat eine Sensibilisierung gegen *S. aureus*-Antigene zur Folge. T-Striche (rot) = hemmende Effekte auf die Expression der jeweiligen Moleküle. Pfeile = induzierende/ anregende Effekte. Pfeil nach unten (rot) = Reduktion der Zytokin-vermittelten AMP/ FLG-Expression.

Der Transkriptionsfaktor GATA3 könnte an der Regulation der Expression dieser Proteine beteiligt sein

In diesem Kontext ist es wichtig zu verstehen, welche Faktoren zu einer funktionellen Beeinträchtigung der Barriere führen können. Neben Mutationen in den für die Barriereproteine kodierenden Genen muss verstärkt auch auf Faktoren, die an der Regulation der Expression dieser Proteine beteiligt sind, geachtet werden. Der Transkriptionsfaktor GATA3 konnte hier als ein solcher Faktor identifiziert werden.

GATA3 ist ein Transkriptionsfaktor, dem bereits eine Schlüsselfunktion in ent-

zündlichen Hautkrankheiten zugeschrieben wird. Diese Bedeutung wurde bisher fast ausschließlich mit der Rolle von GATA3 als essenzieller Transkriptionsfaktor für Th2-Zellen und der Expression der Th2-Zytokine IL-4, IL-5 und IL-13 assoziiert. GATA3 wird jedoch in der Haut nicht nur von T-Zellen, sondern auch von Keratinozyten exprimiert. Die stärkste Expression wird im Stratum spinosum und im Stratum granulosum der Epidermis gefunden. Eigene Untersuchungen konnten in der AD ein verändertes Expressionsprofil von GATA3 in Keratinozyten läsionaler Haut im Vergleich zu nicht läsionaler Haut und gesunden Kontrollen feststellen. In läsionaler Haut ist eine verstärkte Expression von GATA3 im Stratum basale und suprabasale zu beobachten, während die Expression in den oberen Schichten des Stratum spinosum und im Stratum granulosum vermindert ist [28].

GATA3 spielt in der Embryogenese, aber auch postnatal eine essenzielle Rolle für die Entwicklung einer funktionalen Epidermis, indem es u.a. in die Steuerung von Proliferation und Differenzierung der Keratinozyten involviert ist. GATA3 beeinflusst die Expression der epidermalen Proteine Keratin 1 und 10, Involucrin, Loricrin und der Serinprotease Kalikrein, die am Abbau der Korneodesmosomen beteiligt ist [29, 30, 31]. Aktuell konnten wir zudem zeigen, dass GATA3 in die Regulation von FLG und FLG2 in humanen primären Keratinozyten involviert ist und dass eine verminderte GATA3-Expression im 3D Hautmodell in einer gesteigerten Permeabilität der epidermalen Barriere resultiert. Auch wenn sich die GATA3 Expression positiv auf die FLG- und FLG2-Expression auswirkt, ist anzumerken, dass in vitro eine verstärkte GATA3-Expression den supprimierenden Effekt von Th2 Zytokinen auf die Barriermoleküle wie FLG und FLG2 nicht aufheben konnte [28]. Dies ist von Interesse, wenn man das Expressionsprofil von GATA3 in der AD bedenkt: die verstärkte Expression von GATA3 im Stratum basale und superbasale kann im vorhandenen entzündlichen Micromilieu nicht zu einer Expressionssteigerung von FLG/FLG2 beitragen, die verminderte GATA3 Expression im Stratum spinosum und granulosum begünstigt dagegen eine reduzierte FLG/FLG2-Expression.

Schlussfolgerung

Die Dysregulation des Immunsystems begünstigt die Pathogenese der AD, indem sie die antimikrobielle Aktivität hemmt und die Hautbarriere schwächt, was wiederum die mikrobielle Kolonisation und Invasion begünstigt (Abb. 1). Diese immunologischen Erkenntnisse spiegeln das komplizierte Geflecht in der Pathogenese der AD wieder, zeigen aber auch Implikationen für die Systemtherapie bei AD auf.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Literatur

- [1] Werfel T, Allam JP, Biedermann T, Eyerich K, Gilles S, Guttman-Yassky E, Hoetzenecker W, Knol E, Simon HU, Wollenberg A, Bieber T, Lauener R, Schmid-Grendelmeier P, Traidl-Hoffmann C, Akdis CA. Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 138: 336-349. [CrossRef PubMed](#)
- [2] Marcinkiewicz M, Majewski S. The role of antimicrobial peptides in chronic inflammatory skin diseases. *Postepy Dermatol Alergol.* 2016; 33: 6-12. [CrossRef PubMed](#)
- [3] Simanski M, Dressel S, Gläser R, Harder J. RNase 7 protects healthy skin from *Staphylococcus aureus* colonization. *J Invest Dermatol.* 2010; 130: 2836-2838. [CrossRef PubMed](#)
- [4] Kopfnagel V, Harder J, Werfel T. Expression of antimicrobial peptides in atopic dermatitis and possible immunoregulatory functions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2013; 13: 531-536. [Cross-Ref PubMed](#)
- [5] Kopfnagel V, Wagenknecht S, Harder J, Hofmann K, Kleine M, Buch A, Sodeik B, Werfel T. RNase 7 strongly promotes TLR9-Mediated DNA sensing by human plasmacytoid dendritic cells. *J Invest Dermatol.* 2018; 138: 872-881. [PubMed](#)
- [6] Herman A, Herman AP. Antimicrobial peptides activity in the skin. *Skin Res Technol.* 2019; 25: 111-117. [PubMed](#)
- [7] Kong HH, Oh J, Deming C, Conlan S, Grice EA, Beatson MA, Nomicos E, Polley EC, Komarow HD, Murray PR, Turner ML, Segre JA; NISC Comparative Sequence Program. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res.* 2012; 22: 850-859. [Cross-Ref PubMed](#)
- [8] Simpson EL, Villarreal M, Jepson B, Rafaels N, David G, Hanifin J, Taylor P, Boguniewicz M, Yoshida T, De Benedetto A, Barnes KC, Leung DYM, Beck LA. Patients with atopic dermatitis colonized with *staphylococcus aureus* have a distinct phenotype and endotype. *J Invest Dermatol.* 2018; 138: 2224-2233. [CrossRef PubMed](#)
- [9] Langer K, Breuer K, Kapp A, Werfel T. *Staphylococcus aureus*-derived enterotoxins enhance house dust mite-induced patch test reactions in atopic dermatitis. *Exp Dermatol.* 2007; 16: 124-129. [CrossRef PubMed](#)
- [10] Holtfreter S, Roschack K, Eichler P, Eske K, Holtfreter B, Kohler C, Engelmann S, Hecker M, Greinacher A, Broker BM. *Staphylococcus aureus* carriers neutralize superantigens by antibodies specific for their colonizing strain: a potential explanation for their improved prognosis in severe sepsis. *J Infect Dis.* 2006; 193: 1275-1278. [Cross-Ref PubMed](#)
- [11] Breuer K, Kapp A, Werfel T. Bacterial infections and atopic dermatitis. *Allergy.* 2001; 56: 1034-1041. [CrossRef PubMed](#)
- [12] Reginald K, Westritschnig K, Linhart B, Focke-Tejkl M, Jahn-Schmid B, Eckl-Dorna J, Heratizadeh A, Stöcklinger A, Balic N, Spitzauer S, Niederberger V, Werfel T, Thalhamer J, Weidinger S, Novak N, Ollert M, Hirschl AM, Valenta R. *Staphylococcus aureus* fibronectin-binding protein specifically binds IgE from patients with atopic dermatitis and requires antigen presentation for cellular immune responses. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 128: 82-91.e8. [CrossRef PubMed](#)
- [13] Nakatsuji T, Chen TH, Narala S, Chun KA, Two AM, Yun T, Shafiq F, Kotol PF, Bouslimani A, Melnik AV, Latif H, Kim JN, Lockhart A, Artis K, David G, Taylor P, Streib J, Dorrestein PC, Grier A, Gill SR, et al. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis. *Sci Transl Med.* 2017; 9: eaah4680. [CrossRef PubMed](#)
- [14] Kennedy EA, Connolly J, Hourihane JO, Fallon PG, McLean WHI, Murray D, Jo JH, Segre JA, Kong HH, Irvine AD. Skin microbiome before development of atopic dermatitis: Early colonization with commensal staphylococci at 2 months is associated with a lower risk of atopic dermatitis at 1 year. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 139: 166-172. [CrossRef PubMed](#)
- [15] Hradetzky S, Heratizadeh A. Malassezia sympodialis und atopische Dermatitis. *Allergologie.* 2014; 38: 30-37.
- [16] Balaji H, Heratizadeh A, Wichmann K, Niebuhr M, Crameri R, Scheynius A, Werfel T. Malassezia sympodialis thioredoxin-specific T cells are highly cross-reactive to human thioredoxin in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 128: 92-99.e4.
- [17] Roesner LM, Wieschowski S, Vauth M, Valenta R, Crameri R, Werfel T. Autoantigene bei atopischer Dermatitis weisen auf Ebene der immundominanten Epitope Homologien zu mikrobiellen Antigenen auf. *In Allergo J Int.* 2016; 6: 170-200.
- [18] Werfel T. The role of leukocytes, keratinocytes, and allergen-specific IgE in the development of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2009; 129: 1878-1891. [CrossRef PubMed](#)

- [19] *Thurmond RL, Gelfand EW, Dunford PJ.* The role of histamine H1 and H4 receptors in allergic inflammation: the search for new antihistamines. *Nat Rev Drug Discov.* 2008; 7: 41-53. [CrossRef PubMed](#)
- [20] *Mommert S, Gschwandtner M, Gutzmer R, Werfel T.* The role of the histamine H4 receptor in atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2011; 11: 21-28. [CrossRef PubMed](#)
- [21] *Thurmond RL.* The histamine H4 receptor: from orphan to the clinic. *Front Pharmacol.* 2015; 6: 65. [CrossRef PubMed](#)
- [22] *Panula P, Chazot PL, Cowart M, Gutzmer R, Leurs R, Liu WL, Stark H, Thurmond RL, Haas HL.* International Union of Basic and Clinical Pharmacology. XCVIII. Histamine Receptors. *Pharmacol Rev.* 2015; 67: 601-655. [CrossRef PubMed](#)
- [23] *Roszbach K, Schaper K, Kloth Ch, Gutzmer R, Werfel T, Kietzmann M, Bäumer W.* Histamine H4 receptor knockout mice display reduced inflammation in a chronic model of atopic dermatitis. *Allergy.* 2016; 71: 189-197. [CrossRef PubMed](#)
- [24] *Werfel T, Layton G, Yeadon M, Whitlock L, Osterloh I, Jimenez P, Liu W, Lynch V, Asher A, Tsianikas A, Purkins L.* Efficacy and safety of the histamine H4 receptor antagonist ZPL-3893787 in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2018. Doi: 10.1016/j.jaci.2018.07.047 [Epub ahead of print]. [CrossRef](#)
- [25] *Cork MJ, Danby SG, Vasilopoulos Y, Hadgraft J, Lane ME, Moustafa M, Guy RH, Macgowan AL, Tazi-Ahnini R, Ward SJ.* Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2009; 129: 1892-1908. [CrossRef PubMed](#)
- [26] *Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, Goudie DR, Sandilands A, Campbell LE, Smith FJ, O'Regan GM, Watson RM, Cecil JE, Bale SJ, Compton JG, DiGiovanna JJ, Fleckman P, Lewis-Jones S, Arseculeratne G, Sergeant A, et al.* Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet.* 2006; 38: 441-446. [CrossRef PubMed](#)
- [27] *Hänel KH, Cornelissen C, Lüscher B, Baron JM.* Cytokines and the skin barrier. *Int J Mol Sci.* 2013; 14: 6720-6745. [CrossRef PubMed](#)
- [28] *Zeitvogel J, Jokmin N, Rieker S, Klug I, Brandenberger C, Werfel T.* GATA3 regulates FLG and FLG2 expression in human primary keratinocytes. *Sci Rep.* 2017; 7: 11847. [CrossRef PubMed](#)
- [29] *Chikh A, Sayan E, Thibaut S, Lena AM, DiGiorgi S, Bernard BA, Melino G, Candi E.* Expression of GATA-3 in epidermis and hair follicle: relationship to p63. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007; 361: 1-6. [CrossRef PubMed](#)
- [30] *Masse I, Barbolat-Boutrand L, Kharbili ME, Berthier-Vergnes O, Aubert D, Lamartine J.* GATA3 inhibits proliferation and induces expression of both early and late differentiation markers in keratinocytes of the human epidermis. *Arch Dermatol Res.* 2014; 306: 201-208. [CrossRef PubMed](#)
- [31] *Son DN, Li L, Katsuyama H, Komatsu N, Saito M, Tanii H, Saijoh K.* Abundant expression of Kallikrein 1 gene in human keratinocytes was media-

ted by GATA3. *Gene.* 2009; 436: 121-127. [Cross-Ref PubMed](#)



Sylvia Wagenknecht
Medizinische Hochschule Hannover
Abteilung Immundermatologie und
Allergologie
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover
wagenknecht.sylvia@
mh-hannover.de

Der Einsatz von Dupilumab bei der atopischen Dermatitis

A. Heratizadeh und T. Werfel

Abteilung für Immundermatologie und experimentelle Allergologie, Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Medizinische Hochschule Hannover

Schlüsselwörter

Neurodermitis
– Indikation –
Systemtherapie –
Dupilumab

Key words

atopic dermatitis –
indication – systemic
treatment – dupilumab

Die Inhalte sind zum Teil im Rahmen des „Derma-Update 2018“ im November 2018 von T. Werfel in Wiesbaden und Berlin präsentiert worden. Wörtliche Übernahmen von Textpassagen aus dem Vortragskript für die Teilnehmer wurden in diesem Artikel mit dem Ziel der besseren Lesbarkeit und mit Einverständnis des Veranstalters Medupdate GmbH nicht als Zitat gesondert gekennzeichnet.

Erstpublikation in Allergologie, Jahrgang 42, Nr. 6/2019, S. 258-265

Der Einsatz von Dupilumab bei der atopischen Dermatitis

Dupilumab wurde im September 2017 in Europa und damit auch in Deutschland zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) zugelassen, die für eine Systemtherapie in Frage kommen. Aktuell stehen somit in Deutschland gleichermaßen Ciclosporin A und Dupilumab zur First-line Systemtherapie bei AD zur Verfügung. Dupilumab ist ein humaner monoklonaler IgG4-Antikörper und blockiert eine Untereinheit sowohl des Interleukin (IL-4)- als auch des IL-13-Rezeptors. Bereits nach 2 – 4 Wochen zeigte sich in den Zulassungsstudien eine signifikante Abnahme der klinischen Zeichen als auch subjektiven Symptome der AD, wobei diese Effekte auch über ein Jahr Behandlungsdauer hinweg stabil blieben. Ebenso ging diese Behandlung mit einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität einher. Im Hinblick auf das Nebenwirkungsprofil wird zwar vor einem oralen Herpes gewarnt, wobei sich aus kontrollierten Studien insgesamt kein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von lokalisierten Herpes-Rezidiven errechnen ließ und Dupilumab sogar zu einer signifikanten Risikoverminderung des Eczema herpeticum führte. Ein besonderes Augenmerk liegt derzeit auf der Entwicklung oder Verschlimmerung einer Konjunktivitis, die gemäß Studienlage bei 11 – 28% der Patienten zu beobachten ist. Bei meist milder bis moderater, selten schwerer Ausprägung scheint diese irritativer Genese und krankheitsspezifisch zu sein. Erste Daten sprechen für eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit auch im Kindesalter. Klinische Phase-II- und Phase-III-Studien zum Einsatz von Dupilumab bei Kindern im Alter ≥ 6 bis < 12 Jahren und im Alter von ≥ 6 Monaten bis < 6 Jahren sind derzeit noch nicht abgeschlossen. Zukünftige Untersuchungen insbesondere auch aus Patientenregistern werden zu neuen Erkenntnissen sowohl zu Aspekten der (vergleichenden) Therapiewirksamkeit als auch zum Nutzen-Risiko-Profil sowie Nebenwirkungsmanagement von Dupilumab bei AD beitragen.

The use of dupilumab in atopic dermatitis

In September 2017, dupilumab was approved in Europe and Germany for adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD) who are candidates for systemic therapy. So, in Germany both ciclosporin A and dupilumab are currently approved for first-line systemic therapy in AD. Dupilumab is a human monoclonal IgG4 antibody blocking the subunit of the IL-4 and the IL-13 receptor. In phase III studies, a significant reduction of clinical signs as well as subjective symptoms of AD could be observed after 2 – 4 weeks of treatment. These effects were stable over a treatment period of 1 year. Moreover, dupilumab therapy was accompanied by a significant improvement of quality of life. Regarding side effects it is warned against oral herpes infections; however, from controlled studies no increased risk for localized herpes infections can be concluded. In a recent study, even a significantly reduced risk for eczema herpeticum under dupilumab treatment has been reported. Particular attention is currently being paid to the development or impairment of conjunctivitis, which occurred in 11 – 28% of study patients. Conjunctivitis mostly shows a mild to moderate severity while in rare cases a severe course can be observed. It is classified as irritant conjunctivitis and seems to represent a disease-specific side effect. First data also indicate a good clinical efficacy and tolerability of dupilumab in childhood. Clinical phase II and phase III studies on the use of dupilumab for treatment of AD in children aged ≥ 6 to ≤ 12 years and ≥ 6 months to ≤ 6 years remain to be finalized. In addition to clinical trials, (comparative) data analysis from patient registries on therapeutic effectiveness, but also on the risk-benefit ratio will substantially increase our knowledge on treatment of AD with dupilumab in the future.

Bei schwer ausgeprägter AD ist eine zusätzliche systemische Behandlung indiziert – hier hat die Neuzulassung von Dupilumab zu einer signifikanten Änderung der Behandlungsempfehlung für Erwachsene geführt

Ein Stein kommt ins Rollen – Neuerungen bei der Indikationsstellung für eine Systemtherapie bei AD

Die atopische Dermatitis (AD, atopisches Ekzem, Neurodermitis) zeigt in den meisten Fällen eine leichte bis mittelschwere Ausprägung. Bei diesen Patienten kann gemäß S2k-Leitlinienempfehlung durch eine stadienangepasste topische Behandlung nach reaktivem, aufgrund des chronischen Verlaufs meist aber proaktivem Therapieschema mit Glukokortikosteroiden und/oder Kalzineurininhibitoren häufig eine gute Krankheitskontrolle erreicht werden [1]. In schwereren Fällen mit unzureichendem oder nur kurzfristigem Therapieansprechen ist dagegen eine zusätzliche systemische Behandlung indiziert. Anlässlich der rasanten Entwicklungen im Bereich klinischer Studien zu neuen, vielversprechenden Wirkstoffen wurde im vergangenen Jahr durch eine Expertenrunde in Deutschland ein Algorithmus zur Indikationsstellung für eine Systemtherapie bei AD im Erwachsenenalter entwickelt [2]: Demnach bestehen die grundsätzlichen Entscheidungskriterien in

1. dem objektiven Schweregrad der Erkrankung, wobei die Verwendung eines international anerkannten und in der Praxis etablierten Hautscores vorgeschlagen wird (zum Beispiel objektiver SCORAD > 20);
2. in der subjektiven Belastung (zum Beispiel Dermatology Life Quality Index (DLQI) > 10 oder Pruritus > 6 von 10) und
3. in dem fehlenden Therapieansprechen (zum Beispiel auf Lokal- bzw. Phototherapie).

Diese Vorgaben decken sich mit den zuvor durch eine Expertenkommission auf internationaler Ebene erarbeiteten Voraussetzungen für eine Systemtherapie bei AD [3]. Dieser praxisnahe, tabellarische Algorithmus gibt über diese grundsätzlichen Kriterien hinausgehend klare Richtwerte vor und wurde auch zur praktischen Handhabung bei der formellen Dokumentation der Indikationsstellung konzipiert.

In einer Neuauflage der S2k-Leitlinie zur AD hat kürzlich ein europäisches Team

aus Dermatologen und Pädiatern (European Dermatology Forum, EDF) die wichtigsten Aspekte im Management der AD in zwei ausführlichen Abhandlungen zusammengefasst: Im ersten Teil der Leitlinie werden alle Aspekte behandelt, die die Basistherapien, die Triggerfaktoren, die Komplikationen und die topischen Therapien betreffen. Im zweiten Teil werden systemische Therapien und andere Interventionen wie zum Beispiel die Neurodermitisschulungen abgehandelt [4]. Eine nennenswerte Abweichung zur derzeit noch gültigen deutschen S2k-Leitlinie der AWMF aus 2016 [1], die sich im Hinblick auf die Systemtherapie derzeit in Überarbeitung befindet, stellt die Neuzulassung von Dupilumab im September 2017 in Europa und damit auch in Deutschland dar. Letztere hat zu einer signifikanten Änderung in der Behandlungsempfehlung für Erwachsene mit schwer ausgeprägter AD geführt. Erstmals wurde ein Biologikum für die Indikation einer mittelschweren bis schweren AD im Erwachsenenalter zugelassen: Dupilumab ist ein humaner monoklonaler IgG4-Antikörper und blockiert eine Untereinheit sowohl des Interleukin (IL-4)- als auch des IL-13-Rezeptors, sodass die Wirkung dieser beiden für die akute Krankheitsphase bei AD entscheidenden Zytokine gehemmt wird. Die empfohlene Dosierung beträgt 600 mg als Initialdosis, gefolgt von 300 mg alle 14 Tage subkutan. Gemäß der Indikationsnennung in der Fachinformation wird in der EDF-Leitlinie der Einsatz von Dupilumab für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD empfohlen, bei denen eine topische Therapie unzureichend wirksam ist und die für eine Systemtherapie in Frage kommen. In der EDF-Leitlinie wird in der Empfehlung zur Dupilumab-Gabe zusätzlich Bezug zu anderen Systemtherapien genommen, die bei Indikationsstellung für eine Dupilumab-Gabe dann als nicht empfehlenswert zu bewerten sind. In Deutschland ist bislang außerdem noch Ciclosporin A für die schwere, chronische AD zugelassen, wobei hier die Empfehlung für eine Therapiedauer von 4 – 6 Monaten liegt [1]. Aktuell stehen somit in Deutschland gleichermaßen Ciclosporin A und Dupilumab zur First-line Systemtherapie bei AD zur Verfügung.

Der vollhumane, monoklonale IgG4-Antikörper Dupilumab hemmt die Wirkung der Schlüsselzytokine IL-4 und IL-13 bei AD

Immunologische Effekte von Dupilumab

Bei Dupilumab handelt es sich um einen rekombinanten, vollhumanen, monoklonalen IgG4-Antikörper. Dieser entfaltet seine Wirkung einerseits über den IL-4R α / γ c Rezeptor und hemmt so die Wirkung von IL-4 (Abb. 1). Andererseits blockiert Dupilumab über den IL-4R α /IL-13R α 1-Rezeptor proinflammatorische Effekte sowohl von IL-4 als auch von IL-13. Diese beiden Zytokine spielen eine Schlüsselrolle insbesondere für die allergeninduzierte Immunantwort bei AD. Durch eine Veränderung der Genexpression von Hautbarriereproteinen wird durch diese beiden Mediatoren außerdem eine Störung der Integrität Hautbarrierefunktion induziert (Abb. 2) [5].

Ausgehend von diesen immunologischen Effekten sind praktische Handlungsempfehlungen, wie zum Thema „Impfungen“, auf dem Gebiet der Dermatologie insbesondere zur Psoriasisstherapie bereits gut etabliert. Um auch einen möglichen Einfluss von Dupilumab auf die Impfantwort näher zu untersuchen, wurden in einer placebo-kontrollierten Studie mit insgesamt 178 Patienten die Impfantworten auf Tetanustoxoid und auf Meningokokkenpolysaccharid unter Dupilumab und Placebo verglichen [6]. Hier zeigten sich gute serologische Impfantworten bei über 80% der Patienten in beiden Studiengruppen. Der Gesamt-IgE Wert und interessanterweise auch die spezifische IgE-Antwort auf Tetanustoxoid konnte darüber hinaus unter Dupilumab deutlich stärker gesenkt werden als unter Placebo. Gemäß Fachinformation können mit Dupilumab behandelte Patienten gleichzeitig inaktivierte oder Totimpfstoffe erhalten.

Wirksamkeit von Dupilumab in klinischen Studien – signifikante Verbesserung der klinischen und subjektiven Symptome sowie der Lebensqualität bei AD

Die Zulassungsstudien, zu denen ein umfassendes Phase-II-Programm [7, 8, 9] sowie zwei große Phase-III-Studien (SOLO 1 und SOLO 2) [10] mit fast 1.400 Patienten gehörten, wurden auch in aktuellen Übersichtsarbeiten aus 2018 zusammengefasst [11, 12]: Eingeschlossen wurden in die Phase-III-Studien Patienten mit moderater bis schwerer AD, die mit topischer Therapie nur inadäquat zu behandeln waren. Dupilumab führte zur Abheilung oder nahezu zur Abheilung der AD bei 36 – 38% der Patienten.

Während bei den Zulassungsstudien der primäre Endpunkt bei 16 Wochen Therapiedauer lag, stellt sich nun aufgrund der Chronizität der Erkrankung und ausgehend von den Erfahrungen zum Einsatz von Biologika für andere chronisch-entzündliche Erkrankungen auch als Langzeittherapie die Frage nach Erkenntnissen zu einem Einsatz von Dupilumab bei AD über 16 Wochen hinaus. In einer weiteren Studie (CHRONOS) wurde der Antikörper daher über die Dauer von einem Jahr im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit moderater bis schwerer AD eingesetzt [13]; die Therapieeffekte auf den Hautzustand blieben während dieses längeren Zeitraums unverändert gut.

Der o.a. Algorithmus zur Indikationsstellung für eine Systemtherapie bei AD berücksichtigt auch die Lebensqualität der Patienten. Hierzu wurden Daten einer Patienten-Subgruppe aus einer monozentrischen Untersuchung mit wöchentlicher Behandlung durch Dupilumab ausgewertet [14]. Es ließen sich signifikante positive Effekte auf die Lebensqualität im Vergleich zur Placebogruppe beobachten, die mit der Verbesserung sowohl des Hautzustandes als auch der subjektiven Krankheitsparameter (Juckreiz, Schlaf) korrelierten. In der Tat stellen der Juckreiz und damit verbundene Schlafstörungen maßgebliche Einflussfaktoren für die Lebensqualität bei AD – und auch für das Risiko psychischer Komorbiditäten – dar [15, 16]. Unter der Therapie mit Dupilumab kann

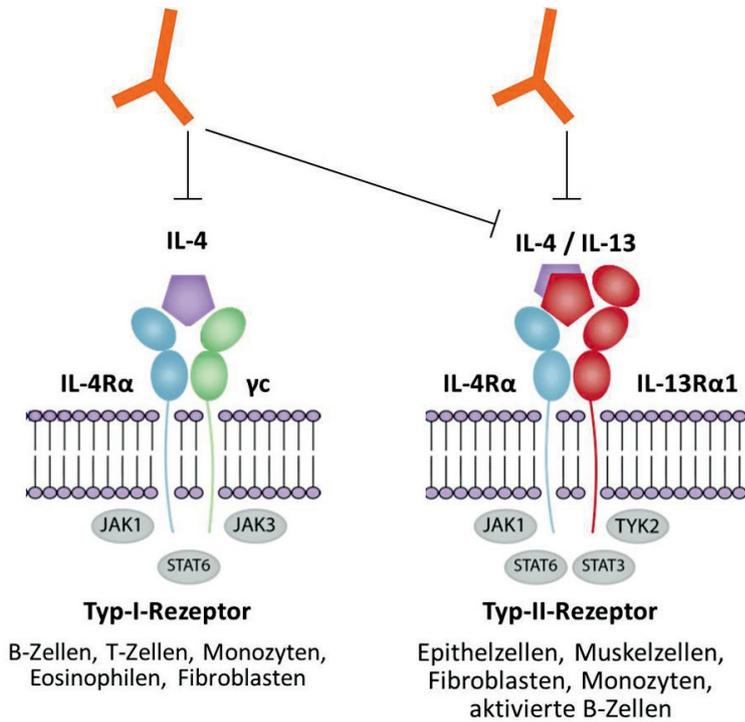


Abb. 1. Immunologischer Wirkmechanismus von Dupilumab.

te bereits 14 Tage nach Gabe der Initialdosis eine signifikante Abnahme des Juckreizes verzeichnet werden. Die Juckreiz-Linderung war auch über einen längeren Therapiezeitraum von 52 Wochen gleichbleibend stabil, wobei der Anteil der Patienten mit einer Besserung dieses subjektiven Symptoms 4-mal höher war als in der Placebogruppe [13].

Von hoher Praxisrelevanz sind insbesondere Ergebnisse aus Subgruppenanalysen, um etwa die Wahrscheinlichkeit eines Therapieansprechens besser prognostizieren zu können.

Im Hinblick auf die intrinsische und extrinsische Variante einer AD sprechen die bislang vorliegenden Daten dafür, dass Dupilumab unabhängig von den IgE-Leveln wirksam ist [17].

Eine andere Subgruppe stellen jene Patienten dar, die bereits eine Vorbehandlung mit einem Systemtherapeutikum erhalten haben.

Mit der Frage, ob diese Patienten ein verändertes Therapieansprechen oder auch ein anderes Sicherheitsprofil erforderlich machen, wurden kürzlich Ergebnisse einer kontrollierten Studie (CAFÉ) mit einem Kollektiv von 325 Patienten mit moderat bis schwerer AD veröffentlicht. Diese Patienten hatten nicht mehr auf Ciclosporin angespro-

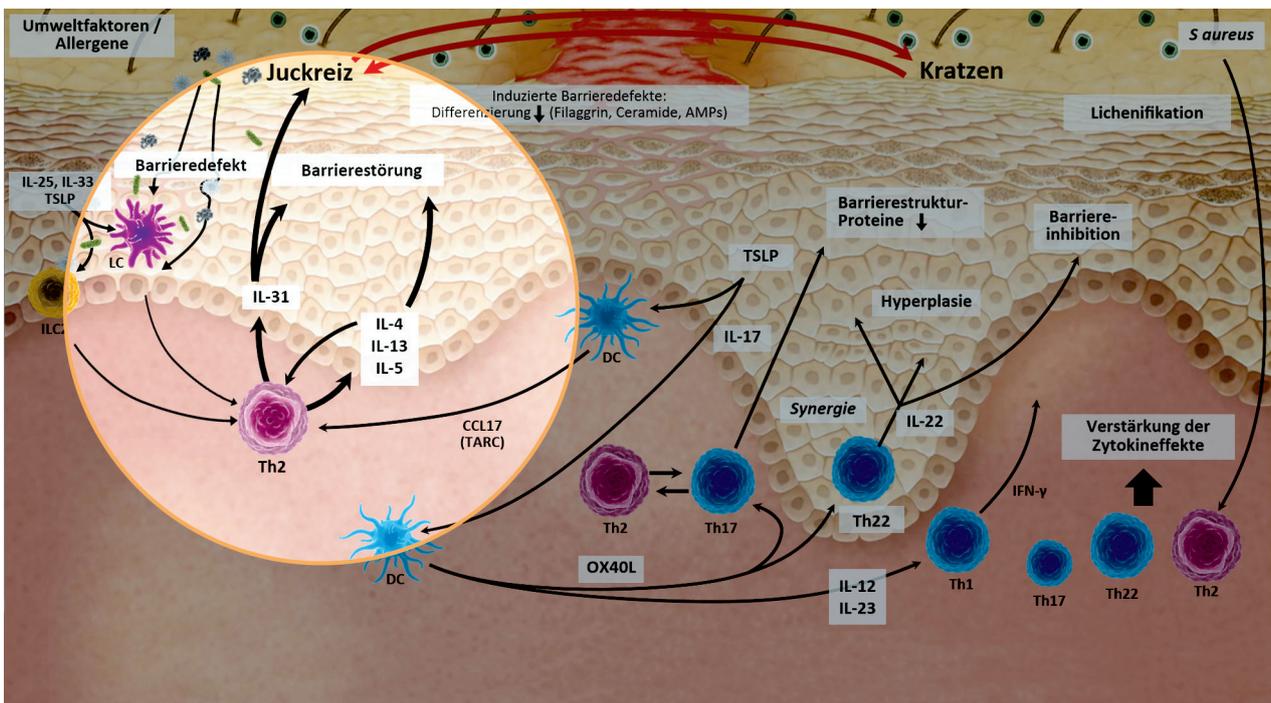


Abb. 2. Die Th2-gerichtete Immunantwort bei AD steht im Fokus einer Therapie mit Dupilumab.

Eine Verschlechterung oder Neumanifestation einer Konjunktivitis unter einer Dupilumab-Therapie scheint ein AD-spezifisches Phänomen zu sein

chen oder wiesen Kontraindikationen für die Gabe dieser Medikation auf [18]. Auch in dieser „Problemgruppe“ wirkte Dupilumab mit gleicher Effektivität wie in den anderen Phase-III-Studien. Darüber hinaus konnten keine Änderungen des Sicherheitsprofils identifiziert werden.

Dupilumab – Nebenwirkungsprofil

Insgesamt zeigen die bislang vorliegenden Studiendaten ein sehr gutes Nutzen-Risiko-Profil von Dupilumab bei AD. Lokalreaktionen an der Injektionsstelle und ein oraler Herpes werden als sehr häufige bzw. häufige Nebenwirkung in der Fachinformation aufgeführt, wobei die Studiendaten kein erhöhtes Risiko für ein Eczema herpeticatum unter einer Dupilumab-Therapie aufzeigen. Laborabnormalitäten während der Behandlung sind bis dato nicht von klinischer Relevanz, darüber hinaus sind auch vor Therapieeinleitung keine Laborwertkontrollen notwendig. Vor dem Hintergrund der Hemmung der IL-4/IL-13-Signalwege wird in der Fachinformation außerdem darauf hingewiesen, dass vorbestehende Helminthosen zunächst zu behandeln sind, bevor eine Therapie mit Dupilumab begonnen wird. Da das Risiko parasitärer Erkrankungen hierzulande grundsätzlich eher gering ist, gibt es derzeit keinen Algorithmus, der vor Einleitung einer Therapie eine gezielte Suche nach Helminthosen vorschreibt. Patienten, die einen längeren Aufenthalt in Risikogebieten planen, müssen allerdings gezielt über das potenzielle Risiko aufgeklärt werden, sollte dort eine Therapie mit Dupilumab fortgesetzt werden.

Im Hinblick auf das Nebenwirkungsprofil wird in den Fachinformationen zu Dupilumab vor einem oralen Herpes gewarnt. Aus kontrollierten Studien hat sich jedoch insgesamt kein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von lokalisierten Herpes-Rezidiven errechnen lassen. Hier hat Dupilumab sogar zu einer signifikanten Risikoverminderung des Eczema herpeticatum geführt [19], was am ehesten mit der verbesserten lokalen Immunrekonstitution in der Haut unter Dupilumab zu erklären ist. Von besonderer Bedeutung in der Behandlungspraxis scheint aktuell vor

allem die Entstehung oder die Verschlimmerung einer nicht infektiösen Konjunktivitis zu sein [20]. Die bislang publizierten Studiendaten weisen auf eine Häufigkeitsrate von 11 – 28% hin [10, 13, 18]. Der Pathomechanismus der Konjunktivitis wird bislang noch nicht gut verstanden, allerdings handelt es sich nicht um die typische Manifestation einer atopischen/allergischen Konjunktivitis, denn diese Nebenwirkung trat bislang in den Studien zum allergischen Asthma bronchiale, bei dem Dupilumab auch sehr gut wirkt, nicht auf [21, 22]. In einer kürzlich veröffentlichten Arbeit aus den Niederlanden wurden Biopsien aus der entzündeten Konjunktiva von wenigen ausgewählten dupilumabbehandelten AD Patienten histologisch näher untersucht [23]. Dabei konnte ein Mangel konjunktivaler Becherzellen in Kombination mit einem entzündlichen T-Zell-Infiltrat sowie Eosinophile beobachtet werden, sodass die Autorengruppe schlussfolgert, dass ein blockierender Effekt auf IL-13 in einer Untergruppe von AD-Patienten möglicherweise zu einer Reduktion von Becherzellen und der Muzinproduktion mit einer nachfolgenden irritativen Konjunktivitis führt.

In einer Fallserie wurden Hinweise für potenzielle Risikofaktoren herausgearbeitet: Insbesondere Patienten mit schwerer ausgeprägter AD scheinen ein höheres Risiko zu haben, diese Nebenwirkung in stärkerem Ausmaß zu entwickeln [24]. Andere Autoren weisen darüber hinaus darauf hin, dass eine vorbestehende Blepharitis oder Konjunktivitis ebenfalls das Risiko schwerer Entwicklungen dieser Nebenwirkung begünstigen könnten. Ein gutes klinisches Monitoring und die interdisziplinäre Zusammenarbeit auf dem Gebiet der Augenheilkunde sollte diesen Patienten daher bereits bei Einleitung der Therapie in Aussicht gestellt werden, insbesondere bevor möglicherweise von einer Therapieeinleitung ganz abgesehen oder ein Therapieabbruch vorgenommen wird. Zum Management dieser Nebenwirkung gehören derzeit je nach Schweregrad der Konjunktivitis die Anwendung hyaluronsäurehaltiger Augentropfen („künstliche Tränen“, Lidrandhygiene), ein kurzfristiger Einsatz topischer Glukokortikosteroide mit günstigem Nutzen/Risiko am Auge (zum Beispiel fluorometholonhaltige Augentropfen) nach Ausschluss infektiöser Ursachen und ggf.

Zusätzlich zu den klinischen Studien zeigen auch erste Auswertungen von „real-life“ TREATgermany Registerdaten eine signifikante Verbesserung der AD unter einer Dupilumab-Therapie

ciclosporinhaltige Augentropfen [20]. Tacrolimushaltige Ophthalmika werden international ebenfalls empfohlen; sie sind erfolgreich eingesetzt worden und in Japan als Fertigarzneimittel verfügbar, jedoch derzeit in Deutschland nicht verfügbar.

Wirksamkeit von Dupilumab – erste Erkenntnisse aus dem Behandlungsalltag

Patientenregister eröffnen die Möglichkeit, „real-life“-Daten zur Therapiewirksamkeit zu gewinnen. Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD wurde unter der Schirmherrschaft der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) GmbH das bundesweite TREATgermany Register (<http://www.treatgermany.org/>) etabliert. Dieses prospektive, multizentrische Register sieht eine Beobachtung der Patienten über einen Zeitraum von mindestens 2 Jahren vor, um Verlaufsdaten zu Aspekten der Versorgung, der Therapiewirksamkeit sowie auch für die klinische und grundlagenorientierte Forschung zu gewinnen [25]. Die Datenerfassung erfolgt hierbei im Rahmen der Routineversorgung. Im August 2018 waren bundesweit bereits 502 Patienten in 30 Zentren (Kliniken und Praxen) in das Register aufgenommen worden. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass zu diesem Zeitpunkt Dupilumab seit 9 Monaten verfügbar war, ergab eine Zwischenauswertung von 18 Patienten im Einklang mit den o.a. Studiendaten ebenfalls eine signifikante Verbesserung des Hautzustandes nach Therapieeinleitung von oder -umstellung auf Dupilumab [26].

Zur relativen Therapiewirksamkeit von Dupilumab und Ciclosporin A wurden im vergangenen Jahr in Utrecht im Rahmen des „10. Georg Rajka International Symposium on Atopic Dermatitis“ erste Erkenntnisse vorgestellt, wobei Patientendaten aus der CHRONOS-Studie (s.o.) und Daten aus einem Patientenkollektiv aus Utrecht einbezogen wurden. Demnach war sowohl nach 12 – 16 als auch nach 24 – 30 Wochen Therapiedauer der Anteil der Patienten, die eine 50%ige Verbesserung des Hautzustandes (EASI) zeigten, in der dupilumabbehandelten Gruppe signifikant höher als in der Gruppe, die Ciclosporin A erhalten hatte [27].

Perspektiven

Nachdem mit dieser Substanz ein Meilenstein in der Systemtherapie für Erwachsene mit AD erreicht worden ist, steht dies im Hinblick auf die Versorgung von Kindern mit mittelschwerer bis schwerer AD noch aus.

Tatsächlich zeigen kürzlich veröffentlichte, grundlagenorientierte Forschungsergebnisse aus Biopsien von Kindern unter 5 Jahren, die vor dem ersten halben Lebensjahr eine AD entwickelt hatten, eine Aufregulation von Th2-Zytokinen in der Haut. Zusätzlich war eine Polarisierung in Richtung Th17/22 zu beobachten, sodass diese vorliegende Studie nochmals die Rationale einer Wirksamkeit einer Th2-gerichteten Therapie auch in dieser Altersgruppe unterstreicht.

In einer Fallserie wurden sechs Kinder (mittleres Alter 10,8 Jahre) gewichtsadaptiert 2-wöchentlich mit Dupilumab behandelt [28]. Nach einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 8,5 Monaten konnte anhand des Investigator Global Assessment (IGA, 0 – 4 Punkte) bei allen Kindern eine Verbesserung um mindestens zwei Punkte beobachtet werden, wobei die Hälfte eine nahezu vollständige Abheilung erreichte (IGA = 1). Klinische Phase-II- und Phase-III-Studien zum Einsatz von Dupilumab bei Kindern im Alter ≥ 6 bis < 12 Jahre und im Alter von ≥ 6 Monaten bis < 6 Jahren sind derzeit noch nicht abgeschlossen.

Zukünftige Untersuchungen, insbesondere auch Datenanalysen aus Patientenregistern werden zu weiteren Erkenntnissen sowohl zu Aspekten der (vergleichenden) Therapiewirksamkeit als auch zum Nutzen-Risiko-Profil sowie Nebenwirkungsmanagement von Dupilumab beitragen.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben folgende Interessenkonflikte an.

A. Heratizadeh hat Honorare für wissenschaftliche Vorträge und/oder Beratung von den Firmen Sanofi, Novartis, Leo, Meda, Hans Karrer, Nutricia, Pierre-Fabre und Beiersdorf erhalten.

T. Werfel gibt Interessenkonflikte für honorierte Vorträge und die Teilnahme an honorierten klinischen Studien und/oder Beratung für die Firmen Galderma, Janssen, Leo, Novartis, Sanofi, Ziarno an.

Literatur

- [1] Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T, Diepgen T, Fölster-Holst R, Gieler U, Kahle J, Kapp A, Nast A, Nemat K, Ott H, Przybilla B, Roecken M, Schlaeger M, Schmid-Grendelmeier P, Schmitt J, Schwennesen T, et al. S2k guideline on diagnosis and treatment of atopic dermatitis – short version. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016; 14: 92-106. [PubMed](#)
- [2] Augustin M, Werfel T, von Kiedrowski R. Indikationsstellung zur Systemtherapie der Neurodermitis bei Erwachsenen. In: <https://www.teledermatologikum.de/wp-content/uploads/AtopiTool-Checkliste-AM-Therapie-Neurodermitis.pdf>; 20183.
- [3] Simpson EL, Bruin-Weller M, Flohr C, et al. When does atopic dermatitis warrant systemic therapy? Recommendations from an expert panel of the International Eczema Council. *J Am Acad Dermatol.* 2017; 77: 623-633.
- [4] Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gieler U, Girolomoni G, Lau S, Muraro A, Czarnecka-Operacz M, Schäfer T, Schmid-Grendelmeier P, Simon D, Szalai Z, Szepietowski JC, Taieb A, Torrelo A, Werfel T, Ring J; European Dermatology Forum (EDF), the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), the European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD), European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients' Associations (EFA), the European Society for Dermatology and Psychiatry (ESDaP), the European Society of Pediatric Dermatology (ESPD), Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) and the European Union of Medical Specialists (UEMS). 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. [PubMed](#)
- [5] Werfel T, Allam JP, Biedermann T, Eyerich K, Gilles S, Guttman-Yassky E, Hoetzenecker W, Knol E, Simon HU, Wollenberg A, Bieber T, Lauener R, Schmid-Grendelmeier P, Traidl-Hoffmann C, Akdis CA. Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 138: 336-349. [PubMed](#)
- [6] Blauvelt A, Simpson EL, Tying SK, et al. Dupilumab does not affect correlates of vaccine-induced immunity: a randomized, placebo-controlled trial in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2019; 80: 158-167. e151.
- [7] Thaçi D, Simpson EL, Beck LA, Bieber T, Blauvelt A, Papp K, Soong W, Worm M, Szepietowski JC, Sofen H, Kawashima M, Wu R, Weinstein SP, Graham NM, Pirozzi G, Teper A, Sutherland ER, Mastey V, Stahl N, Yancopoulos GD, et al. Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. *Lancet.* 2016; 387: 40-52. [PubMed](#)
- [8] Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, Graham NM, Bieber T, Rocklin R, Ming JE, Ren H, Kao R, Simpson E, Ardeleanu M, Weinstein SP, Pirozzi G, Guttman-Yassky E, Suárez-Fariñas M, Hager MD, Stahl N, Yancopoulos GD, Radin AR. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2014; 371: 130-139. [PubMed](#)
- [9] Simpson EL, Bieber T, Eckert L, Wu R, Ardeleanu M, Graham NM, Pirozzi G, Mastey V. Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): Insights from a phase 2b clinical trial of dupilumab in adults. *J Am Acad Dermatol.* 2016; 74: 491-498. [PubMed](#)
- [10] Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, Silverberg JI, Deleuran M, Kataoka Y, Lacour JP, Kingo K, Worm M, Poulin Y, Wollenberg A, Soo Y, Graham NM, Pirozzi G, Akinlade B, Staudinger H, Mastey V, et al; SOLO 1 and SOLO 2 Investigators. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2016; 375: 2335-2348. [PubMed](#)
- [11] Werfel T, Wollenberg A, Punnea T, Heratizadeh A. [New aspects in systemic treatment of atopic dermatitis]. *Hautarzt.* 2018; 69: 217-224. [PubMed](#)
- [12] Werfel T. Novel systemic drugs in treatment of atopic dermatitis: results from phase II and phase III studies published in 2017/2018. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2018; 18: 432-437. [PubMed](#)
- [13] Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, Simpson EL, Papp KA, Hong HC, Rubel D, Foley P, Prens E, Griffiths CEM, EtOH T, Pinto PH, Pujol RM, Szepietowski JC, Ettler K, Kemény L, Zhu X, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017; 389: 2287-2303. [PubMed](#)
- [14] Tsianakas A, Luger TA, Radin A. Dupilumab treatment improves quality of life in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Br J Dermatol.* 2018; 178: 406-414. [PubMed](#)
- [15] Langenbruch A, Radtke M, Franke N, Ring J, Foelster-Holst R, Augustin M. Quality of health care of atopic eczema in Germany: results of the national health care study AtopicHealth. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014; 28: 719-726. [PubMed](#)
- [16] Dawn A, Papoiu AD, Chan YH, Rapp SR, Rassette N, Yosipovitch G. Itch characteristics in atopic dermatitis: results of a web-based questionnaire. *Br J Dermatol.* 2009; 160: 642-644. [PubMed](#)
- [17] Mansouri Y, Guttman-Yassky E. Immune pathways in atopic dermatitis, and definition of bio-

- markers through broad and targeted therapeutics. *J Clin Med*. 2015; 4: 858-873. [PubMed](#)
- [18] *de Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith CH, Reich K, Cork MJ, Radin A, Zhang Q, Akinlade B, Gadkari A, Eckert L, Hultsch T, Chen Z, Pirozzi G, Graham NMH, Shumel B*. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). *Br J Dermatol*. 2018; 178: 1083-1101. [PubMed](#)
- [19] *Fleming P, Drucker AM*. Risk of infection in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol*. 2018; 78: 62-69.e61.
- [20] *Wollenberg A, Ariens L, Thurau S, van Luijk C, Seegräber M, de Bruin-Weller M*. Conjunctivitis occurring in atopic dermatitis patients treated with dupilumab-clinical characteristics and treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018; 6: 1778-1780. [PubMed](#)
- [21] *Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, Zhu H, Hamilton JD, Swanson BN, Khan A, Chao J, Staudinger H, Pirozzi G, Antoni C, Amin N, Ruddy M, Akinlade B, Graham NMH, Stahl N, Yancopoulos GD, et al*. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med*. 2018; 378: 2475-2485. [PubMed](#)
- [22] *Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, Busse WW, Ford L, Sher L, FitzGerald JM, Katelaris C, Tohda Y, Zhang B, Staudinger H, Pirozzi G, Amin N, Ruddy M, Akinlade B, Khan A, Chao J, et al*. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2018; 378: 2486-2496. [PubMed](#)
- [23] *Bakker DS, Ariens LFM, van Luijk C, van der Schaft J, Thijs JL, Schuttelaar MLA, van Wijk F, Knol EF, Balak DMW, van Dijk MR, de Bruin-Weller MS*. Goblet cell scarcity and conjunctival inflammation during treatment with dupilumab in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2018. Doi: 10.1111/bjd.17538 [Epub ahead of print]. [10.1111/bjd.17538 PubMed](#)
- [24] *Treister AD, Kraff-Cooper C, Lio PA*. Risk factors for dupilumab-associated conjunctivitis in patients with atopic dermatitis. *JAMA Dermatol*. 2018; 154: 1208-1211. [PubMed](#)
- [25] *Schmitt J, Abraham S, Trautmann F, Stephan V, Fölster-Holst R, Homey B, Bieber T, Novak N, Sticherling M, Augustin M, Kleinheinz A, Elsner P, Weidinger S, Werfel T*. Usage and effectiveness of systemic treatments in adults with severe atopic eczema: first results of the German atopic eczema registry TREATgermany. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2017; 15: 49-59. [PubMed](#)
- [26] *Werfel T, Weidinger S, Schmitt J, et al*. The German TREAT registry for atopic dermatitis (“TREATgermany”): Baseline disease signs and symptoms and systemic treatments. Presentation 27th EADV Congress. Paris. 2018; 981-991.
- [27] *Ariens L*. Comparison of the efficacy of dupilumab versus cyclosporine using EASI thresholds in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis. 10th Georg Rajka International Symposium on atopic dermatitis (oral presentation). 2018. [10.1111/cod.12623](#)
- [28] *Treister AD, Lio PA*. Long-term off-label dupilumab in pediatric atopic dermatitis: A case series. *Pediatr Dermatol*. 2019; 36: 85-88. [10.1111/pde.13697 PubMed](#)



Dr. med. Annice Heratizadeh
Abteilung für Immundermatologie
und experimentelle Allergologie
Klinik für Dermatologie, Allergologie
und Venerologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover
Heratizadeh.Annice@
mh-hannover.de

Verminderte berufliche Leistungsfähigkeit und Lebensqualität bei Patient/innen mit moderater bis schwerer Neurodermitis – Ergebnisse aus dem Deutschen Neurodermitisregister TREATgermany

E. Haufe^{1*}, S. Abraham^{2*}, A. Heratizadeh³, I. Harder⁴, A. Zink⁵, E. Weisshaar⁶, A. Kleinheinz⁷, R. von Kiedrowski⁸, M. Worm⁹, M. Bell¹⁰, A. Wollenberg¹¹, K. Neubert¹², P. Staubach-Renz¹³, M. Hilgers¹⁴, T. Bieber¹⁵, I. Fell¹⁶, B. Homey¹⁷, I. Effendy¹⁸, M. Mempel¹⁹, K. Schäkel²⁰, S. Beissert², S. Weidinger⁴, T. Werfel³ und J. Schmitt¹

Schlüsselwörter

Neurodermitis – Register – Kosten – Gesundheitsökonomie – Nutzen

Key words

atopic dermatitis – registry – costs – health economy – utilities

¹Zentrum für evidenzbasierte Gesundheitsversorgung, Universitätsklinikum der TU Dresden, ²Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum der TU Dresden, ³Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Medizinische Hochschule Hannover, ⁴Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, ⁵Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, Klinikum rechts der Isar der TU München, ⁶Abteilung Klinische Sozialmedizin, Universitätsklinikum Heidelberg, ⁷Klinik für Dermatologie, Elbe Klinikum Buxtehude, ⁸CMSS – Company for Medical Study and Service Selters/Westerwald, Selters, ⁹Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité Berlin, ¹⁰Dr. Magnus Bell, Thomas Kaiser, Hautärzte, Allergologie, Andernach, ¹¹Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, LMU München, ¹²Praxis Dipl.-Med. Kathrin Neubert, Burgstädt, ¹³Klinik für Dermatologie und Allergologie, Universitätsmedizin Mainz, ¹⁴Klinik für Dermatologie und Allergologie, Universitätsklinikum Aachen, ¹⁵Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Universitätsklinikum Bonn, ¹⁶Hautmedizin Bad Soden, ¹⁷Universitätsklinikum Düsseldorf, Hautklinik, Düsseldorf, ¹⁸Klinikum Bielefeld gem. GmbH, Hautklinik, Bielefeld, ¹⁹Hautarztpraxis Prof. Dr. med. Martin Mempel, Elmshorn, ²⁰Universitäts-Hautklinik Heidelberg

Erstpublikation in
Der Hautarzt,
Springer Verlag
Jahrgang 69,
Nr. 10/2018, S. 815-824,
mit freundlicher
Genehmigung der
Autoren

Verminderte berufliche Leistungsfähigkeit und Lebensqualität bei Patient/innen mit moderater bis schwerer Neurodermitis – Ergebnisse aus dem Deutschen Neurodermitisregister TREATgermany

Hintergrund: Klinische Register tragen zur Evidenzbasierung der Gesundheitsversorgung und zur Umsetzung von Forschungsergebnissen in die Praxis bei. TREATgermany schließt Erwachsene mit moderater bis schwerer Neurodermitis (AD) mit prospektiver Beobachtung über mindestens 2 Jahre ein. Der Beitrag zeigt erste Ergebnisse zum Zusammenhang von krankheitsbezogener Lebensqualität und Leistungseinschränkungen im Beruf. **Material und Methoden:** Dokumentiert werden objektive und subjektive Outcomes mit validierten Messinstrumenten: klinischer Schweregrad (EASI, oSCORAD), Lebensquali-

tät (DLQI), Symptome (POEM), globaler Schweregrad (IGA/PGA), Patientenzufriedenheit und berufsbezogene Leistungseinschränkungen (WLQ) inkl. Präsentismus (Produktivitätsverlust bei der Arbeit) sowie der Therapieverlauf. 06/2016 – 12/2017 wurden 241 Patienten (Alter 43 ± 15 Jahre; 38,6% Frauen) in deutschlandweit 19 Zentren eingeschlossen, 69% waren berufstätig. **Ergebnisse:** Erwerbstätige hatten DLQI- und WLQ-Mittelwerte von $10,4 \pm 6,9$ Punkten bzw. $17,7 \pm 18,1\%$. Der mittlere Präsentismus betrug 9,2%. Mit $r = 0,39$ und $0,33$ korrelierten die WLQ- und Präsentismus-Scores signifikant mit dem DLQI ($p < 0,001$). Eine geringere Lebensqualität war am stärksten mit körperlichen und allgemeinen Leistungseinschränkungen im Beruf assoziiert. Regressionsmodelle zeigten einen Zuwachs

*Die Autoren sind gleichberechtigte Erstautoren.

Klinische Register sind eine unverzichtbare Voraussetzung für eine evidenzbasierte Gesundheitsversorgung und die Untersuchung der Umsetzung von Forschungsergebnissen in die klinische Praxis

von Limitationen bei der Bewältigung von Arbeitsanforderungen um 1,7% und des Präsentismus um 0,5% mit der Zunahme des DLQI um einen Punkt. **Diskussion:** eine moderate bis schwere AD hat negative wirtschaftliche Auswirkungen mit einem mittleren Produktivitätsverlust der Patienten von fast 10%. Weitere Analysen sollten den Einfluss innovativer Behandlungsmethoden auf Lebensqualität und Arbeitsproduktivität in den Fokus rücken.

Decreased professional performance and quality of life in patients with moderate-to-severe atopic eczema – Results from the German atopic eczema registry TREATgermany

Background: Clinical registries may provide high quality evidence on the use and effectiveness of therapeutic interventions under real-life conditions. Adults with moderate-to-severe AD are enrolled into TREATgermany and prospectively followed over at least 2 years. The paper analyses the association between dermatological quality of life and work limitations. **Materials and methods:** Treatment modalities and a broad set of physician and patient reported outcome measures are documented using validated instruments to assess clinical disease severity (EASI, objective SCORAD), quality of life (DLQI), symptoms (POEM), global disease severity, as well as patient satisfaction and work limitations including presentism (WLQ). From 06/2016 until 12/2017, 241 individuals (mean age 43 ± 15 years, 38.6% female) were enrolled at 19 recruitment centers. 69% of them were currently employed. **Results:** Employed persons had DLQI and WLQ scores of 10.4 ± 6.9 points and $17.7 \pm 18.1\%$, respectively. Mean presentism was substantial accounting for 9.2%. With coefficients of 0.39 and 0.33 WLQ and presentism scores significantly correlate with DLQI ($p < 0.000$). Bootstrapped regression models showed that the limitations in coping with work requirements increase by 1.7% as DLQI increases by one point. Lower quality of life due to AD is most strongly associated with limitations in the area of physical and performance requirements in general. Presentism decreases by 0.5% as DLQI increases by one point. **Conclusion:** Moderate-to-severe AD has substantial adverse economic impact with mean productivity loss of patients of almost 10%. Future analyses from TREATgermany will address the impact of innovative treatment modalities on quality of life and work productivity of patients with moderate-to-severe AD.

Einleitung

Neurodermitis führt zu hohen Belastungen von Patienten, deren Familien und im Hinblick auf ökonomische Aspekte des Gesundheitssystems [1, 2, 3]. Rund 60% aller Patienten mit Neurodermitis in der ambulanten Versorgung sind Erwachsene [4]. Durch eine alleinige topische antientzündliche Therapie kann bei Patienten mit moderater bis schwerer Neurodermitis häufig keine ausreichende Symptomkontrolle erreicht werden, sodass zusätzlich ein kontinuierlicher oder intermittierender Einsatz von UV-Therapie oder systemischer antientzündlicher Systemtherapie indiziert ist [5]. Systematische Reviews und Meta-Analysen [6, 7] zeigen, dass – obwohl unterschiedliche Systemtherapien für moderate bis schwere Neurodermitis in klinischen Studien untersucht wurden – abgesicherte Therapieempfehlungen zu den herkömmlichen anti-inflammatorischen Systemtherapien derzeit nur für den zeitlich befristeten Einsatz von Ciclosporin A vorliegen [8, 9]. Methodische Limitationen in der Mehrzahl vor allem der älteren Studien wie der Einsatz nicht validierter Outcomes schränken die Ableitung evidenzbasierter Therapieempfehlungen aus den publizierten Studien ein [10, 11, 12, 13]. Die tatsächliche medikamentöse Behandlung von Patienten mit Neurodermitis ist in Deutschland mutmaßlich unterschiedlich und noch unzureichend untersucht [14]. Unklar ist weiterhin, inwieweit die im Studiensetting erzielten Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit der verfügbaren Therapieoptionen für die moderate bis schwere Neurodermitis in den klinischen Kontext der Versorgung unter Alltagsbedingungen übertragbar sind. In dieser derzeitigen Situation bieten klinische Register eine unverzichtbare Möglichkeit, Informationen für evidenzbasierte klinische Entscheidungen in der Routineversorgung zu generieren. Dazu kommt, dass Register eine hervorragende Möglichkeit bieten, die Einführung medizinischer Innovation, wie etwa derzeit die Zulassung und Markteinführung des ersten humanen monoklonalen Antikörpers Dupilumab für Neurodermitis, in die Regelversorgung zu untersuchen [15, 16].

Beim Einsatz innovativer Therapien in der Regelversorgung sind die Angemessenheit und die Wirtschaftlichkeit wesent-

Die vorgestellte Analyse befasst sich mit der Assoziation der krankheitsbezogenen Lebensqualität (gemessen mit dem DLQI) und Leistungseinschränkungen im beruflichen Bereich (erfasst mit dem WLQ)

liche Maximen ärztlichen Handelns [17]. Kosten-Nutzen-Analysen für die moderate bis schwere Neurodermitis sind in diesem Zusammenhang wichtig, um Ärzte wie auch die Gremien und Entscheidungsträger im Gesundheitswesen u.a. bei der Bewertung von Therapiemöglichkeiten individuell zu unterstützen. Kostenwirksamkeitsstudien aus gesellschaftlicher Perspektive sind jedoch derzeit nur schwer möglich, da es keine belastbaren Daten zu den indirekten Kosten beim Einsatz der verschiedenen Neurodermitis-Therapien gibt. Neben der ärztlichen Beurteilung der klinischen Schwere der Neurodermitis ist die subjektive Reflexion der erreichten Lebensqualität durch den Patienten ein wichtiger Aspekt für die Bewertung des Therapieerfolgs. Die Erhebung von Daten zur Lebensqualität bei der Behandlung von Patienten mit verschiedenen Therapiemöglichkeiten ist zum Standard in klinischen Studien im Bereich der Dermatologie geworden, wobei der Dermatology Life Quality Index (DLQI) das am häufigsten verwendete Messinstrument ist [18, 19, 20, 21]. Als krankheitsspezifisches Messinstrument, mit dem der Patient die Schwere der Neurodermitis subjektiv bewertet, erhebt der Patient-oriented Eczema Measure (POEM) sieben Fragen zur Symptomschwere [18].

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, ein Modell zur Ableitung der indirekten Kosten (Leistungseinschränkungen und Präsenzzeiten) der moderaten bis schweren Neurodermitis anhand des DLQI der betroffenen Patienten herzuleiten, um eine gesundheitsökonomische Bewertung der moderaten bis schweren Neurodermitis zu erleichtern.

Methodik

TREATgermany ist ein multizentrisches, in dermatologischen Praxen und Kliniken rekrutierendes klinisches Register und schließt Erwachsene mit moderater bis schwerer Neurodermitis (AD) (aktuelle/vorherige antiinflammatorische Systemtherapie und/oder oSCORAD > 20) mit prospektiver Beobachtung über mindestens 2 Jahre ein.

Dokumentiert werden objektive und subjektive Outcomes unter Verwendung validierter Messinstrumente: klinischer

Schweregrad (EASI, oSCORAD [22, 23]), krankheitsbezogene Lebensqualität (DLQI), Symptome (POEM), globaler Schweregrad (IGA/PGA), Patientenzufriedenheit und berufsbezogene Leistungseinschränkungen inklusive „Präsentismus“ erhoben durch den Work Limitation Questionnaire (WLQ) sowie der Therapieverlauf. Unter Präsentismus sind dabei Produktivitätsverluste zu verstehen, die bei bestehender Arbeitstätigkeit durch eingeschränkte Arbeitsfähigkeit der Patienten entstehen [24].

Die vorgestellte Analyse befasst sich mit der Assoziation der krankheitsbezogenen Lebensqualität (gemessen mit dem DLQI) und Leistungseinschränkungen im beruflichen Bereich (erfasst mit dem WLQ). Der DLQI ist ein weit verbreitetes Instrument zur Messung der subjektiven (selbstberichteten) krankheitsbezogenen Lebensqualität, bestehend aus 10 Fragen zu Symptomen, Gefühlen, täglichen Aktivitäten, Freizeit, Arbeit, persönlichen Beziehungen und den Auswirkungen der Behandlung auf das tägliche Leben innerhalb der letzten Woche. Die Werte können zwischen 0 und 30 liegen, wobei höhere Werte eine schlechtere Lebensqualität bedeuten [18, 19, 20, 21].

Der POEM erfragt subjektive Symptome zur ekzemspezifischen Krankheitsaktivität der vergangenen Woche wie Juckreiz und Störung der Nachtruhe durch das Ekzem sowie Fragen zu klinischen Zeichen wie Bluten, Nässen, Rissigkeit, Schuppung und Trockenheit der Haut. Der Maximalscore liegt bei 28 Punkten [25, 26].

Der krankheitsbezogene Produktivitätsverlust (verminderte berufliche Leistungsfähigkeit und Präsentismus) wurde mit Hilfe des Work Limitation Questionnaire (WLQ) bewertet. Testzuverlässigkeit und Konstruktvalidität des WLQ wurden von Lerner und Mitarbeiter (2001) validiert [27, 28]. Der WLQ bewertet die vier Bereiche Zeitmanagement, physische Belastbarkeit, psychische Belastbarkeit sowie Leistungsfähigkeit am Arbeitsplatz mit insgesamt bis zu 100 Punkten (somit maximal 100% Leistungsfähigkeit). Für den Bereich der Leistungsfähigkeit am Arbeitsplatz des WLQ wurde in einer Arbeitsplatzstudie nachgewiesen, dass damit der tatsächliche Produktivitätsverlust zuverlässig abgebildet werden kann. Es konnte zudem eine direkte Assoziation mit der ge-

**Datenbasis
waren klinische
Untersuchungs-
ergebnisse und
Angaben von
241 Patienten
aus der Base-
line-Visite bei
Einschluss in
das Register
TREATgermany**

messenen tatsächlichen Arbeitsproduktivität (Präsentismus) gezeigt werden: Pro 10%iger Zunahme der Leistungseinschränkungen in der Subskala „Leistungsfähigkeit am Arbeitsplatz“ des WLQ sinkt die objektive Arbeitsproduktivität um ca. 4,5% [27, 28].

Zur Analyse der geschilderten Assoziationen zwischen krankheitsbezogener Lebensqualität (DLQI) und Produktivitätsverlust (WLQ-Score bzw. Präsentismus) bei berufstätigen Patienten mit moderater bis schwerer Neurodermitis wurden lineare Regressionsanalysen durchgeführt, um Modelle abzuleiten, die die Berechnung des prozentualen Arbeitsproduktivitätsverlustes (verminderte berufliche Leistungsfähigkeit und Präsentismus) pro DLQI-Erhöhung um einen Skalenpunkt ermöglichen. Dabei wurde die Stabilität der ermittelten Ergebnisse unter Verwendung von Bootstrapping-Verfahren gesichert.

Datenbasis waren klinische Untersuchungsergebnisse und Angaben der Patienten aus der Baseline-Visite bei Einschluss in das Register TREATgermany. Alle Registerdaten wurden pseudonymisiert aus den beteiligten Zentren an die Registerzentrale zur Auswertung übertragen. Die Analysen wurden mit SPSS Version 24 durchgeführt.

Ergebnisse

Im Zeitraum Juni 2016 bis Dezember 2017 wurden 241 Patienten (Alter 43 ± 15 Jahre; 38,6% Frauen) in deutschlandweit 19 Zentren eingeschlossen. Diese Kohorte zeigte bei Aufnahme in das Register einen durchschnittlichen oSCORAD-Wert¹ von $39,1 \pm 14,4$ (3,6 ... 79,0) und einen durchschnittlichen EASI-Score² von $13,3 \pm 11,0$ (0 ... 58,8). 73% der Patienten hatten im Verlauf ihrer Erkrankungsgeschichte bereits eine oder mehrere Systemtherapien erhalten. Am häufigsten waren dabei orale Glukokortikosteroide (60,2%) oder Ciclosporin (42,3%) verabreicht worden. 28,4% der Patienten standen bei Einschluss in das Regis-

ter unter Systemtherapie (12,9% erhielten Ciclosporin, je 2,5% Azathioprin und MTX sowie 2,1% eine systemische Kortikosteroidtherapie. Hinzu kommen verschiedene Systemtherapien, die im Rahmen klinischer Studien verabreicht worden waren, darunter sind auch 5% Patienten mit Dupilumab).

69,9% (n = 167) der Registerpatient/innen waren bei Einschluss erwerbstätig (72,9% der Männer, 63,4% der Frauen, 42 ± 12 Jahre alt). Abbildung 1 zeigt die Verteilung der subjektiven Symptomausprägung und die reflektierte Lebensqualität der erwerbstätigen Registerpatienten unter Verwendung des POEM [13, 25, 26] und des DLQI [18, 19, 20, 21]. Es wird deutlich, dass der überwiegende Teil der erwerbstätigen Patienten von Symptomen der Neurodermitis moderat bis schwer betroffen ist. Zudem liegen bei 72,5% der Patienten erhebliche Einschränkungen der Lebensqualität vor. Mit durchschnittlich $15,0 \pm 7,0$ Punkten liegt die subjektive Beschwerdeausprägung der erwerbstätigen Registerpatienten deutlich unter der von den erwerbslosen Registerpatienten, die einen mittleren Beschwerdenscore von $18,3 \pm 7,6$ Punkten aufweisen. Eine gleiche Tendenz zeigen die Mittelwerte der berichteten krankheitsbezogenen Lebensqualität: Mit $13,4 \pm 7,4$ vs. $10,4 \pm 6,9$ Punkten haben Erwerbslose eine deutlich geringere Lebensqualität als Erwerbstätige.

Die erwerbstätigen Patienten waren in den zurückliegenden 12 Monaten vor Einschluss in das Register aufgrund ihrer Neurodermitis 11 ± 31 Tage arbeitsunfähig (AU), die Spannweite an AU-Tagen betrug 0 – 340 Tage. 51,2% der erwerbstätigen Registerpatient/innen berichteten keinerlei Arbeitsunfähigkeitstage durch die Neurodermitis. 78 Patienten (d.h., 48,8%) gaben an, in den 12 Monaten vor Einschluss in das Register wegen der Neurodermitis arbeitsunfähig gewesen zu sein, für diese lag deren durchschnittliche AU-Dauer bei 23 ± 42 Tagen mit einem Median von 10 AU-Tagen.

Erwerbstätige hatten DLQI- und WLQ-Mittelwerte von $10,4 \pm 6,9$ Punkten bzw.

¹oSCORAD: objectiv Score of Atopic Dermatitis: Hierbei wird der Ausprägungsgrad des atopischen Ekzems beurteilt, es gehen keine subjektiven Einschätzungen der Symptome Juckreiz und Schlaflosigkeit ein. Die Maximalpunktzahl des oSCORAD beträgt 83 Punkte [23].

²EASI: Eczema Area and Severity Index. Die Maximalpunktzahl des EASI beträgt 72 Punkte [22].

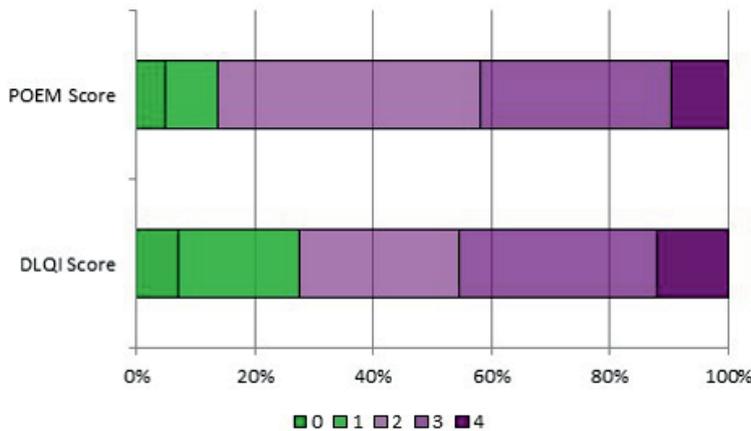


Abb. 1. Verteilung von POEM- und DLQI-Score (n = 167). Patient Oriented Eczema Measure (POEM) (Skala 0 – 28): 0 (0 – 2 Punkte) = abgeheilt/fast abgeheilt; 1 (3 – 7 Punkte) = mild; 2 (8 – 16 Punkte) = moderat; 3 (17 – 24 Punkte) = schwer; 4 (25 – 28 Punkte) = sehr schwer. Dermatology Quality of Life Index (DLQI) – Einschränkung der subjektiven Lebensqualität (Skala 0 – 30): 0 (0 – 1 Punkte) = keine Einschränkung; 1 (2 – 5 Punkte) = leichte Einschränkung; 2 (6 – 10 Punkte) = moderate Einschränkung; 3 (11 – 20 Punkte) = starke Einschränkung; 4 (21 – 30 Punkte) = sehr starke Einschränkung.

Unter Verwendung von Regressionsmodellen konnte belegt werden, dass eine verminderte dermatologische Lebensqualität mit Einschränkungen bei der Bewältigung von Arbeitsanforderungen und mit Präsentismus assoziiert ist

17,7 ± 18,1%. Der Präsentismus (Produktivitätsverlust während der Arbeit) betrug im Mittel 9,2%. Mit $r = 0,39$ und $0,33$ korrelierten WLQ-Score und Präsentismus signifikant mit dem DLQI-Score ($p < 0,001$). Eine geringere Lebensqualität war am stärksten mit Limitationen in den Subskalen „Körperliche Leistungsanforderungen“ und „Allgemeine Leistungsanforderungen“ assoziiert. Der stärkste Zusammenhang mit der krankheitsbezogenen Lebensqualität zeigte sich für den Bereich der „Körperlichen Leistungsanforderungen“: $r = 0,465$ ($p < 0,001$).

Unter Verwendung von Regressionsmodellen (Bootstrapping, korrigiertes $R^2 = 0,15$) (Tab. 1) konnte belegt werden, dass Einschränkungen bei der Bewältigung von Arbeitsanforderungen in der hier unter-

suchten Patientenpopulation um 1,7% und der Präsentismus um 0,5% zunahm, wenn sich die Lebensqualität (DLQI-Score) um einen Punkt verschlechterte. Die Abbildungen 2 und 3 veranschaulichen die ermittelten Zusammenhänge.

Diskussion

Die hier vorgelegte Auswertung von Registerdaten zeigt, dass eine moderate bis schwere Neurodermitis, wie auch für die Psoriasis gezeigt werden konnte [29], deutliche negative gesundheitsökonomische Auswirkungen hat und mit einem mittleren Produktivitätsverlust von fast 10% einhergeht.

Diese vorgelegten Analysen ergänzen bisherige Erkenntnisse zur gesundheitsökonomischen Relevanz dieser Hauterkrankung insofern, als sie eine Möglichkeit zur Abschätzung von indirekten Kosten bei erwerbstätigen Patienten mit moderater bis schwerer Neurodermitis aufzeigen.

Durch den z.T. massiven Pruritus und das Schlafdefizit könnte zumindest ein Teil des Produktivitätsverlusts erklärt werden [30, 31, 32]. Es wird ersichtlich, dass bei hoher Beeinträchtigung der Lebensqualität mit einem DLQI-Score von 20 oder größer Leistungseinschränkungen im Beruf und Präsentismus obligat vorliegen (Abb. 2 und 3).

Dramatisch erscheinen die Fehlzeiten der ca. 50% Registerpatient/innen, die aufgrund der Diagnose Neurodermitis arbeitsunfähig waren. Hier werden im Durchschnitt gesundheitsökonomisch relevante 23 AU-Tage in einem Jahr (mit sehr großer Variabilität nach oben) berichtet. Es lässt sich somit festhalten, dass Patienten, die aufgrund der Diagnose einer Neurodermitis arbeitsunfähig sind, langfristige Einschränkungen der Arbeitstä-

Tab. 1. Ergebnisse der Regressionsanalysen: Indirekte Krankheitskosten geschätzt anhand des DLQI-Scores.

| | Zusammenhang mit dem DLQI-Score | Beispiel: DLQI = 10 |
|---|---|---|
| % Verminderte Leistungsfähigkeit im Beruf | Beta-Koeffizient: 1,017 (0,640 ... 1,393) Konstante: 7,21 (2,53 ... 11,89) | % Verminderte Leistungsfähigkeit = $10 \times 1,017 + 7,21 = 17,38\%$ |
| % Präsentismus | Beta-Koeffizient: 0,475 (0,240 ... 0,711) Konstante: 4,35 (1,91 ... 7,02) | % Präsentismus = $10 \times 0,475 + 4,35 = 9,10\%$ |

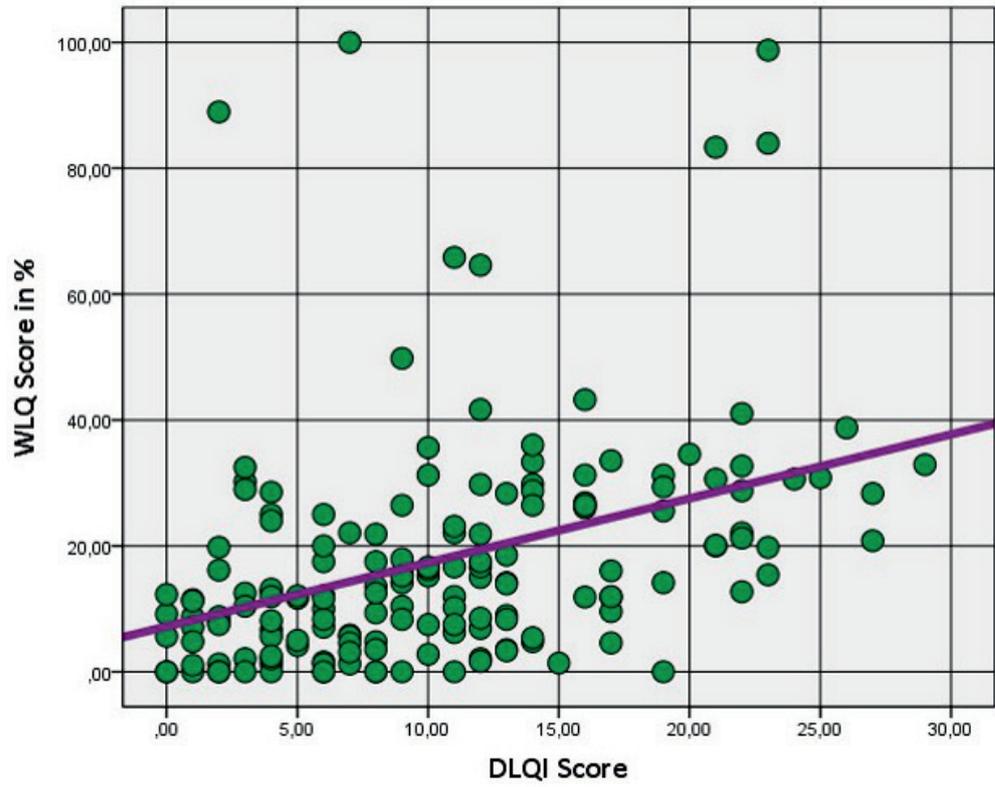


Abb. 2. Zusammenhang zwischen Lebensqualität (DLQI-Score) und Leistungseinschränkungen im Beruf (WLQ-Score): Berufliche Leistungseinschränkung = $1,017 \times \text{DLQI} + 7,21$.

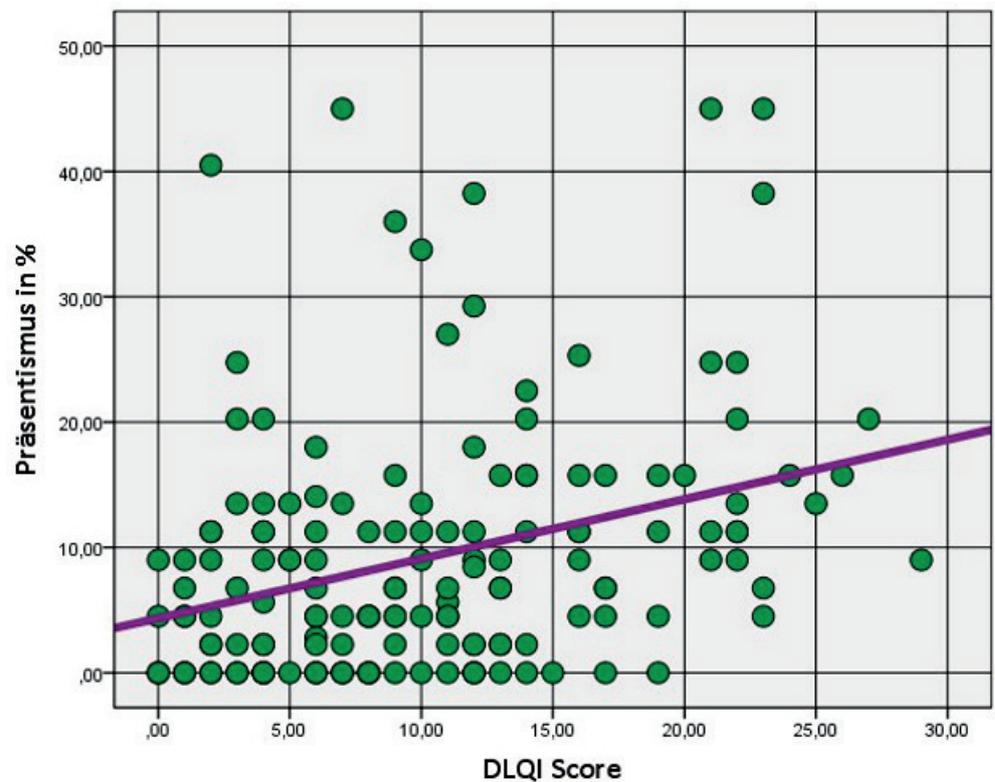


Abb. 3. Zusammenhang zwischen Lebensqualität (DLQI-Score) und Präsentismus (Produktivitätsverluste, die bei bestehender Arbeitstätigkeit durch eingeschränkte Arbeitsfähigkeit der Patienten entstehen): % Präsentismus = $0,475 \times \text{DLQI} + 4,35$.

**Weiterführende
Analysen sollten
den Einfluss
innovativer
Behandlungsme-
thoden auf
Lebensqualität
und Arbeitspro-
duktivität weiter
in den Fokus
rücken, um auch
aus ökonomi-
schen Gründen
eine Therapieop-
timierung ziel-
führend belegen
zu können**

tigkeit erleiden. Erklärungen hierfür könnten die häufig vorkommenden Superinfektionen und die Stigmatisierung des Patienten durch die sichtbaren Areale als auch eine Verschlechterung des Ekzems durch beruflichen Stress sein [33, 34, 35]. Einschränkungen der beruflichen Leistungsfähigkeit erfahren die Patienten auch direkt durch das Auftreten von Ekzemen im Rahmen von sogenannten hautbelastenden Berufen, die meist durch wiederholte Feuchtarbeit oder das okklusive und längerfristige Tragen von ungeeigneten Handschuhen sowie den Kontakt zu hautreizenden Agentien oder Kontaktallergenen gekennzeichnet sind. Oftmals exazerbieren hier Handekzeme, wobei die reduzierte Hautbarriere den Erwerb beruflich relevanter Kontaktallergien fördern und zu einer deutlich eingeschränkten Arbeitsfähigkeit führen kann [36, 37]. So wurden für AOK-Versicherte, die im Gesundheitswesen beschäftigt waren, für das Kalenderjahr 2016 mit der erwerbstätigen Registerpopulation vergleichbare 21,3 AU-Tage, spezifiziert für den Pflegebereich sogar 26,5 AU-Tage ermittelt [38].

Interessant ist der direkte Zusammenhang von Pruritus und Schlafdefiziten als spezifischen Einzelsymptomen bei der moderaten bis schweren Neurodermitis mit Arbeitsunfähigkeit bzw. auftretenden Leistungseinschränkungen am Arbeitsplatz. Dies bleibt späteren Analysen vorbehalten.

In die vorgelegte Betrachtung sind zunächst nur Angaben von Patienten bei Einschluss in das Register einbezogen worden. Weitere Ergebnisse versprechen die im Rahmen des Follow-ups möglichen Analysen zum Zusammenhang von Lebensqualität und beruflichen Leistungseinschränkungen unter verschiedenen Therapieverläufen. Anzuschließende Analysen könnten damit auch den Einfluss innovativer Behandlungsmethoden auf Lebensqualität und Arbeitsproduktivität in den Fokus rücken, um auch aus ökonomischen Gründen eine Therapieoptimierung sinnvoll belegen zu können.

Schlussfolgerungen

Patienten mit moderater bis schwerer Neurodermitis erleben häufig eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität nicht nur

im privaten, sondern auch im beruflichen Umfeld. Die resultierenden Probleme am Arbeitsplatz sind vergleichbar mit denen bei moderater bis schwerer Psoriasis. Teilweise haben Patienten mit Neurodermitis lange krankheitsbedingte Fehlzeiten. Bei Patienten im Erwerbstätigenalter sollten die Aspekte der beruflichen Leistungsfähigkeit bei der Therapiewahl ebenfalls berücksichtigt und soweit möglich präventive Maßnahmen ergriffen werden. Zukünftige Auswertungen des Deutschen Neurodermitis-Registers TREATgermany versprechen neue Evidenz zu den Wirkungen innovativer Therapien auf das gesundheitsökonomische Outcome.

Danksagung

Wir danken allen teilnehmenden Patienten, den Studienärzten und dem Studienpersonal in den beteiligten Kliniken und Praxen sowie dem Dokumentationsteam der Registerzentrale in Dresden für die Unterstützung des Neurodermitisregisters TREATgermany.

Finanzielle Unterstützung

Das Neurodermitisregister TREATgermany ist eine Investigator Initiated Study. Eine teilweise finanzielle Unterstützung gewährt die Firma Sanofi Aventis Deutschland GmbH.

Interessenkonflikt

E.Haufe und J. Schmitt geben folgenden Interessenkonflikt an: Das Zentrum für Evidenzbasierte Gesundheitsversorgung an der TU Dresden erhält institutionelle Unterstützung für selbst konzipierte wissenschaftliche Studien von ALK, Novartis, Pfizer und Sanofi.

A.Wollenberg gibt honorierte Vorträge und die Teilnahme an honorierten klinischen Studien und/oder Beratung im Bereich Neurodermitis für die Firmen Almirall, Anacor, Astellas, Bioderma, Celgene, Chugai, Galapagos, Galderma, GSK, LEO, Lilly, L'Oréal, MEDA, MedImmune, Morphosys, Novartis,

Pierre Fabre, Pfizer, Regeneron und Sanofi an, sämtlich ohne konkreten Bezug zum TREAT-Register.

A. Heratizadeh gibt folgenden Interessenkonflikt an: honorierte Referenten- und Beratertätigkeit für die Fa. Sanofi-Genzyme. T. Bieber gibt folgenden Interessenkonflikt an: Redner und Berater für Sanofi/Regeneron.

S. Abraham, I. Harder, A. Zink, E. Weisshaar, A. Kleinheinz, R. von Kiedrowski, M. Worm, M. Bell, K. Neubert, P. Staubach-Renz, M. Hilgers, I. Fell, B. Homey, I. Effendy, M. Mempel, K. Schäkel, S. Beissert, S. Weidinger und T. Werfel geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Carroll CL, Balkrishnan R, Feldman SR, Fleischer AB Jr, Manuel JC. The burden of atopic dermatitis: impact on the patient, family, and society. *Pediatr Dermatol.* 2005; 22: 192-199. [CrossRef PubMed](#)
- [2] Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2008; 358: 1483-1494. [CrossRef PubMed](#)
- [3] Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet.* 2015; 10-6736. [PubMed](#)
- [4] Schmitt J, Schmitt NM, Kirch W, Meurer M. Outpatient care and medical treatment of children and adults with atopic eczema. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2009; 7: 345-351. [PubMed](#)
- [5] Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T, Diepgen T, Fölster-Holst R, Gieler U, Kahle J, Kapp A, Nast A, Nemat K, Ott H, Przybilla B, Roecken M, Schlaeger M, Schmid-Grendelmeier P, Schmitt J, Schwennesen T, et al. S2k guideline on diagnosis and treatment of atopic dermatitis – short version. *Allergo J Int.* 2016; 25: 82-95. [CrossRef PubMed](#)
- [6] Schmitt J, Schmitt N, Meurer M. Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema – a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007; 21: 606-619. [PubMed](#)
- [7] Roekevisch E, Spuls PI, Kuester D, Limpens J, Schmitt J. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 133: 429-438. [CrossRef PubMed](#)
- [8] van der Schaft J, Politiek K, van den Reek JM, Christoffers WA, Kievit W, de Jong EM, Bruijnzeel-Koomen CA, Schuttelaar ML, de Bruin-Weller MS. Drug survival for ciclosporin A in a long-term daily practice cohort of adult patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2015; 172: 1621-1627. [CrossRef PubMed](#)
- [9] Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gieler U, Girolomoni G, Lau S, Muraro A, Czarnecka-Operacz M, Schäfer T, Schmid-Grendelmeier P, Simon D, Szalai Z, Szepletowski JC, Täieb A, Torrelo A, Werfel T, Ring J; European Dermatology Forum (EDF), the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), the European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD), European Federation of Allergy and Airways Diseases Patient's Associations (EFA), the European Society for Dermatology and Psychiatry (ESDaP), the European Society of Pediatric Dermatology (ESPD), Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) and the European Union of Medical Specialists (UEMS). 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.
- [10] Schmitt J, Langan S, Williams HC; European Dermato-Epidemiology Network. What are the best outcome measurements for atopic eczema? A systematic review. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 120: 1389-1398. [CrossRef PubMed](#)
- [11] Schmitt J, Langan S, Stamm T, Williams HC; Harmonizing Outcome Measurements in Eczema (HOME) Delphi panel. Core outcome domains for controlled trials and clinical recordkeeping in eczema: international multiperspective Delphi consensus process. *J Invest Dermatol.* 2011; 131: 623-630. [CrossRef PubMed](#)
- [12] Schmitt J, Spuls P, Boers M, Thomas K, Chalmers J, Roekevisch E, Schram M, Allsopp R, Aoki V, Apfelbacher C, Bruijnzeel-Koomen C, Bruin-Weller M, Charman C, Cohen A, Dohil M, Flohr C, Furue M, Gieler U, Hooft L, Humphreys R, et al. Towards global consensus on outcome measures for atopic eczema research: results of the HOME II meeting. *Allergy.* 2012; 67: 1111-1117. [CrossRef PubMed](#)
- [13] Grinich EE, Schmitt J, Küster D, Spuls PI, Williams HC, Chalmers JR, Thomas KS, Apfelbacher C, Prinsen CAC, Furue M, Stuart B, Carter B, Simpson EL. Standardized reporting of the Eczema Area and Severity Index (EASI) and the Patient-Oriented Eczema Measure (POEM): a recommendation by the Harmonising outcome Measures for Eczema (HOME) Initiative. *Br J Dermatol.* 2018; 179: 540-541. [10.1111/bjd.16732 PubMed](#)
- [14] Schmitt J, Schmitt NM, Kirch W, Meurer M. Bedeutung des atopischen Ekzems in der ambulanten medizinischen Versorgung. Eine Sekundärdatenanalyse. *Hautarzt.* 2009; 60: 320-327. [CrossRef PubMed](#)
- [15] Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, Simpson EL, Papp KA, Hong HC, Rubel D, Foley P, Prens E, Griffiths CEM, Ettoh T, Pinto PH, Pujol RM, Szepletowski JC, Ettler K, Kemény L, Zhu X, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017; 389: 2287-2303. [CrossRef PubMed](#)
- [16] Seegräber M, Srour J, Walter A, Knop M, Wollenberg A. Dupilumab for treatment of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2018; 11: 467-474. [CrossRef PubMed](#)

- [17] *Geraedts M, Drösler SE, Döbler K, Eberlein-Gonska M, Heller G, Kuske S, Manser T, Sens B, Stausberg J, Schrappe M.* [Memorandum III, Part 3: Quality of Care and Patient Safety Research Methods]. *Gesundheitswesen.* 2017; 79.
- [18] *Finlay AY, Khan GK.* Dermatology Life Quality Index (DLQI) – a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol.* 1994; 19: 210-216. [CrossRef PubMed](#)
- [19] *Lewis V, Finlay AY.* 10 years experience of the Dermatology Life Quality Index (DLQI). *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2004; 9: 169-180. [CrossRef PubMed](#)
- [20] *Khilij FA, Gonzalez M, Finlay AY.* Clinical meaning of change in Dermatology Life Quality Index Scores. *Br J Dermatol.* 2002; 147 (Suppl.62): 50.
- [21] *Finlay AY, Basra MKA, Piguat V, Salek MS.* Dermatology life quality index (DLQI): a paradigm shift to patient-centered outcomes. *J Invest Dermatol.* 2012; 132: 2464-2465. [CrossRef PubMed](#)
- [22] *Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, Cherill R, Tofte SJ, Graeber M, Evaluator Group TE; EASI Evaluator Group.* The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. *Exp Dermatol.* 2001; 10: 11-18. [CrossRef PubMed](#)
- [23] Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology.* 1993; 186: 23-31. [CrossRef PubMed](#)
- [24] *Wilke C, Elis T, Biallas B, Froböse I.* Gesundheitsbedingte Leistungseinbußen bei der Arbeit durch Präsentismus. *Prävent Gesundheitsförd.* 2015; 10: 35-40. [CrossRef](#)
- [25] *Spuls PI, Gerbens LAA, Simpson E, Apfelbacher CJ, Chalmers JR, Thomas KS, Prins CAC, von Kobyletzki LB, Singh JA, Williams HC, Schmitt J; HOME initiative collaborators.* Patient-Oriented Eczema Measure (POEM), a core instrument to measure symptoms in clinical trials: a Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) statement. *Br J Dermatol.* 2017; 176: 979-984. [CrossRef PubMed](#)
- [26] *Charman CR, Venn AJ, Williams HC.* The patient-oriented eczema measure: development and initial validation of a new tool for measuring atopic eczema severity from the patients' perspective. *Arch Dermatol.* 2004; 140: 1513-1519. [CrossRef PubMed](#)
- [27] *Lerner D, Allaire SH, Reisine ST.* Work disability resulting from chronic health conditions. *J Occup Environ Med.* 2005; 47: 253-264. [CrossRef PubMed](#)
- [28] *Lerner D, Amick BC III, Lee JC, Rooney T, Rogers WH, Chang H, Berndt ER.* Relationship of employee-reported work limitations to work productivity. *Med Care.* 2003; 41: 649-659. [CrossRef PubMed](#)
- [29] *Schmitt J, Küster D.* Correlation between Dermatology Life Quality Index (DLQI) scores and Work Limitations Questionnaire (WLQ) allows the calculation of percent work productivity loss in patients with psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2015; 307: 451-453. [CrossRef PubMed](#)
- [30] *Ständer S, Luger TA.* Itch in atopic dermatitis – pathophysiology and treatment. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2010; 18: 289-296. [PubMed](#)
- [31] *Pfaff F, Valet M, Napadow V, Tölle TR, Behrendt H, Ring J, Darsow U.* Itch and the brain. *Chem Immunol Allergy.* 2012; 98: 253-265. [CrossRef PubMed](#)
- [32] *Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gieler U, Girolomoni G, Lau S, Muraro A, Czarnecka-Operacz M, Schäfer T, Schmid-Grendelmeier P, Simon D, Szalai Z, Szepletowski JC, Täieb A, Torrelo A, Werfel T, Ring J; European Dermatology Forum (EDF), the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), the European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD), European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients' Associations (EFA), the European Society for Dermatology and Psychiatry (ESDaP), the European Society of Pediatric Dermatology (ESPD), Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) and the European Union of Medical Specialists (UEMS).* Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018; 32: 657-682. [CrossRef PubMed](#)
- [33] *Breuer K, Kapp A, Werfel T.* Bacterial infections and atopic dermatitis. *Allergy.* 2001; 56: 1034-1041.
- [34] *Raap U, Werfel T, Jäger B, Schmid-Ott G.* Atopic dermatitis and psychological stress. *Hautarzt.* 2003; 54: 925-929.
- [35] *Peters EM, Michenko A, Kupfer J, Kummer W, Wiegand S, Niemeier V, Potekaev N, Lvov A, Gieler U.* Mental stress in atopic dermatitis – neuronal plasticity and the cholinergic system are affected in atopic dermatitis and in response to acute experimental mental stress in a randomized controlled pilot study. *PLoS One.* 2014; 9: e113552. [CrossRef PubMed](#)
- [36] *Bauer A, Rösner H, Elsner P, Dittmar D, Bennett C, Schuttelaar MLA, Lukács J, John SM, Williams HC.* Interventions for preventing occupational irritant hand dermatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 4: CD004414. [10.1002/14651858.CD004414.pub3 PubMed](#)
- [37] *Thyssen JP, Linneberg A, Engkilde K, Menné T, Johansen JD.* Contact sensitization to common haptens is associated with atopic dermatitis: new insight. *Br J Dermatol.* 2012; 166: 1255-1261. [CrossRef PubMed](#)
- [38] *Badura B, Ducki A, Schröder H, Klose J, Meyer M, eds.* Fehlzeiten-Report 2017: Krise und Gesundheit – Ursachen, Prävention, Bewältigung. Daten und Analysen. Berlin – Heidelberg; 2017.



Dr. rer. medic. Eva Haufe
Zentrum für Evidenzbasierte
Gesundheitsversorgung
Universitätsklinikum der TU Dresden
Fetscherstraße 74
01307 Dresden
eva.haufe@uniklinikum-dresden.de

MITTEILUNGEN

Reamin-Hautschutzpreis für hervorragende wissenschaftliche Publikation zur berufsdermatologischen Prävention

Die REAMIN GmbH vergibt einen mit 3.000 EURO dotierten Hautschutzpreis an junge Wissenschaftler, die sich in ihrer wissenschaftlichen Arbeit mit einem berufsdermatologischen Thema mit Praxisbezug befassen. Der Reamin-Hautschutzpreis wird alle 2 Jahre auf der Tagung der Arbeitsgemeinschaft für Beruf- und Umweltdermatologie (ABD) ausgelobt und wurde dieses Jahr zum 4. Mal vergeben. Der REAMIN Hautschutzpreis 2019 geht an: Daniela Hoffmann und Bianca Kusma, BGW Hamburg mit der Arbeit: „SMS-basierte Nachsorge bei beruflich hauterkrankten Versicherten in der Individualprävention.“

Die Preisträgerinnen hatten im Vorfeld erklärt, dass sie im Falle der Auszeichnung der ABD das Preisgeld in Höhe von 3000 € für die ABD-Nachwuchsförderung überlassen.

Aktinische Keratosen als Berufskrankheit: Früh erkennen, melden und zielgerichtet behandeln*

Viele Erwerbstätige arbeiten im Freien. Damit sind diese Menschen sowohl im Beruf als auch in der Freizeit der UV-Strahlung des Sonnenlichts ausgesetzt. Seit 2015 sind multiple aktinische Keratosen (AK) und das Plattenepithelkarzinom unter der BK-Nr. 5103 offiziell als Berufskrankheit (BK) anerkannt [1, 2]. Deshalb sollte bei allen Patienten und Patientinnen, die unter einer dieser Formen des nicht melanozytären Hautkrebses leiden, im Rahmen der Anamnese der Beruf abgeklärt werden. Erhärtet sich der Verdacht auf eine BK, muss diese gemeldet werden. Die AK gelten als Frühform (Carcinoma in situ, CIS) des Plattenepithelkarzinoms [3]. Bei AK erfolgt innerhalb von etwa 2 Jah-

ren die Progression zum invasiven Plattenepithelkarzinom [4]. Deshalb ist eine unverzügliche, zielgerichtete Therapie der AK dringend erforderlich.

Zu den Berufen, bei denen multiple AK sowie das Plattenepithelkarzinom offiziell als Berufskrankheit anerkannt sind, zählen Bauarbeiter/Hochbau, Beschäftigte in der Landwirtschaft oder dem Gartenbau, Dachdecker oder berufliche Tätigkeiten, die mit Auslandsaufenthalt in Ländern mit hoher UV-Exposition verbunden sind [5]. Diese „Outdoor“-Arbeiter mit regelmäßiger UV-Exposition haben ein 2- bis 3-mal höheres Risiko im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung, an Hauttumoren bzw. prä-malignen Hautläsionen zu erkranken [6]. Zum 01.01.2015 wurde die BK-Verordnung (BKV) novelliert und im Zuge dessen die Nr. 5103 „PEK oder multiple AK der Haut durch natürliche UV-Strahlung“ in die Liste der BK aufgenommen. Die Definition von „multipel“ bedeutet dabei mindestens 6 einzelne AK innerhalb eines Zeitraums von 12 Monaten oder das Vorliegen einer Feldkanzerisierung von größer als 4 cm². Weitere Voraussetzungen für eine gesicherte Diagnose von multiplen AK oder eines Plattenepithelkarzinoms bei Angehörigen besonders betroffener Berufsgruppen sind, dass Hautveränderungen in einem Bereich liegen, der dem natürlichen UV-Licht arbeitsbedingt ausgesetzt war, eine ausreichend intensive arbeitsbedingte UV-Exposition vorliegt (> 40% der Lebenszeit) und keine wesentliche außerberufliche UV-Belastung gegeben war [2].

Meldeverfahren

Die Meldung des Verdachts auf eine BK ist laut § 203 Sozialgesetzbuch (SGB) VII und § 100 Sozialgesetzbuch (SGB) VII Pflicht und unabhängig von der Einwilligung des Patienten. Die Antragsstellung erfolgt über das entsprechende Formular „Ärztliche Anzeige bei Verdacht auf eine Berufskrankheit“. Nach der Meldung an die Unfallversicherung wird dem meldenden Arzt der Hautkrebsbericht (F 6120-5103) gesendet. Er dient der Abfrage der detaillierten Krankheitsanamnese, um den beruflichen Einfluss auf die Hautkrebserkrankung prüfen zu können. Dabei spielt der derzeitige Beruf keine Rolle. Eine Meldung ist auch rückwirkend möglich, zum Beispiel bei Rentnern. Bei Anerkennung der BK erhält der meldende Arzt einen dauerhaften Behandlungsauftrag für den Patienten.

Versicherte haben einen rechtlichen Anspruch auf lebenslange Behandlung und der behandelnde Arzt die Sicherheit, diese vom Unfallversicherungs-Träger (UV-Träger) vergütet zu bekommen. Bis zur Anerkennung erfolgt die Behandlung zunächst zu Lasten der Krankenversicherung oder als IGeL-Leistung. Nach Anerkennung erfolgt die Abrechnung extrabudgetär nach den Ziffern des Leistungs- und Gebührenverzeichnisses der gesetzlichen Unfallversicherung (UV-GOÄ).

Therapie und Nachsorge

Für die Therapie der AK stehen verschiedene läsions- und feldgerichtete Verfahren zur Verfügung [2]. Als aktuell effektivste Behandlungsmethode bei AK wurde die Photodynamische Therapie (PDT) eingestuft [7]. Sie kann sowohl konventionell mit kaltem Rotlicht im Bereich um 635 nm als auch unter Verwendung von natürlichem oder künstlichem Tageslicht durchgeführt werden. Beide Therapieformen können nach Erteilung des Behandlungsauftrags durch den UV-Träger über die UV-GOÄ abgerechnet werden. Wichtig ist auch die regelmäßige Nachsorge: Der Patient sollte einmal jährlich zur Ganzkörperuntersuchung einbestellt werden. Das Ergebnis der Untersuchung und Informationen zum Sonnenschutz und zum Beruf sowie weitere leitliniengerechte Nachsorgetermine und Behandlungen sollten in Form eines Nachsorgeberichts dokumentiert werden. Er sollte einmal jährlich an den UV-Träger gesendet werden.

Literatur

- [1] *Strom K, et al.* Trauma Berufskrankh. 2015. Doi: 10.1007/s10039-015-0107-4.
- [2] *Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Stiftung Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).* S3-Leitlinie Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut. 2018. https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Aktinische_Keratosen_und_PEK/LL_Aktinische_Keratosen_PEK_0.1_Langversion_.pdf.
- [3] *Leiter U, et al.* J Invest Dermatol. 2017; 137: 1860-1867.
- [4] *Fuchs A, Marmor E.* Dermatol Surg. 2007;33:1099-1101.
- [5] https://www.dguv.de/bk-info/icd-10-kapitel/kapitel_12/bk5103/index.jsp.
- [6] *Bauer A, et al.* Hautarzt. 2015; 66: 173-178.
- [7] *Vegter S, Tolley K.* PLoS One. 2014; 9: e96829.

*Nach Informationen der Biofrontera Pharma GmbH, Leverkusen