

S3-Leitlinie

Atopische Dermatitis (AD) [Neurodermitis; atopisches Ekzem]

AWMF-Register-Nr.: 013-027, 2023

ICD-10 Code: L20.8, L20.9, L28.0

Schlagworte: Atopische Dermatitis, atopisches Ekzem, Neurodermitis

Zitation der Leitlinie:

S3-Leitlinie „Atopische Dermatitis“ (AWMF-Registernr. 013-027) (2023)
verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/013-027>

Stand: 16/06/2023

Gültig bis: 15/06/2028

Leitlinienkoordination: Prof. Dr. Thomas Werfel

Prof. Dr. Hagen Ott

S3-Leitlinie: Atopische Dermatitis

Autor:innen

Thomas Werfel¹, Annice Heratizadeh¹, Werner Aberer², Matthias Augustin³, Tilo Biedermann⁴, Andrea Bauer⁵, Regina Fölster-Holst⁶, Julia Kahle⁷, Maria Kinberger⁸, Katja Nemat⁹, Irina Neustädter¹⁰, Eva Peters¹¹, Ralph von Kiedrowski¹², Peter Schmid-Grendelmeier¹³, Jochen Schmitt¹⁴, Thomas Schwennesen¹⁵, Dagmar Simon¹⁶, Thomas Spindler¹⁷, Claudia Traidl-Hoffmann¹⁸, Ricardo Niklas Werner⁸, Andreas Wollenberg^{19,20}, Margitta Worm²¹, Hagen Ott²²

Affiliationen

¹ Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover.

² Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, Medizinische Universität Graz, Austria.

³ Kompetenzzentrum Versorgungsforschung in der Dermatologie (CVderm), Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen (IVDP), Universitätsklinikum Eppendorf, Hamburg.

⁴ Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, Technische Universität München.

⁵ Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden, Dresden.

⁶ Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel.

⁷ Deutscher Allergie- und Asthmabund (DAAB) e.V., Mönchengladbach.

⁸ Charité - Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Division of Evidence-Based Medicine (dEBM), Berlin, Germany.

⁹ Praxis für Kinderpneumologie und Allergologie, Kinderzentrum Dresden-Friedrichstadt (Kid), Dresden.

¹⁰ Klinik Hallerwiese, Cnopf'sche Kinderklinik, Nürnberg.

¹¹ Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, Universitätsklinikum Gießen (UKGM), Gießen.

¹² Hautarztpraxis Selters.

¹³ Allergiestation, Dermatologische Klinik, UniversitätsSpital Zürich.

¹⁴ Zentrum für Evidenzbasierte Gesundheitsversorgung (ZEGV), Medizinische Fakultät Gustav Carus, Technische Universität Dresden.

¹⁵ Deutscher Neurodermitisbund (DNB) e.V., Hamburg.

¹⁶ Universitätsklinik für Dermatologie, Inselspital Bern, Bern, Schweiz

¹⁷ Fachklinik für Pädiatrische Pneumologie und Allergologie, Wangen, Deutschland.

¹⁸ Institut für Umweltmedizin, Universitätsklinikum Augsburg.

¹⁹ Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Ludwigs-Maximilians-Universität, München.

²⁰ Department of Dermatology, Free University Brussels, University Hospital Brussels, Brussels, Belgium.

²¹ Charité - Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Berlin, Germany.

²² Fachbereich Pädiatrische Dermatologie und Allergologie, Kinder- und Jugendkrankenhaus Auf der Bult, Hannover.

Expert:innen	Fachgesellschaften
Prof. Dr. med. Aberer Werner	Österreichische Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie
Prof. Dr. med. Augustin Matthias	Arbeitsgemeinschaft Gesundheitsökonomie und Evidenzbasierte Medizin der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft
Prof. Dr. med. Biedermann Tilo	Deutsche Dermatologische Gesellschaft e.V.
Prof. Dr. med. Bauer Andrea	Arbeitsgemeinschaft Berufs- und Umweltdermatologie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft
Prof. Dr. med. Fölster-Holst Regina	Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Dermatologie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft
PD Dr. med. Heratizadeh Annice	Arbeitsgemeinschaft Neurodermitisschulung e.V. Wissenschaftliche Dokumentation und Redaktion
Dipl. oec. troph. Kahle Julia	Deutscher Allergie- und Asthmabund e.V.
Dr. med. Nemat Katja	Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte e.V.
Dr. med. Neustädter Irina	Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin
Prof. Dr. med. Ott Hagen	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. Koordinator
Prof. Dr. med. Peters Eva	Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie (DGPM), APD
Prof. Dr. med. Schmid-Grendelmeier Peter	Arbeitsgemeinschaft Allergologie der Schweizerischen Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie
Prof. Dr. med. Schmitt Jochen	Deutsches Netzwerk Versorgungsforschung e.V.
Schwennesen Thomas	Deutscher Neurodermitis Bund e.V.
Prof. Dr. med. Simon Dagmar	Schweizerische Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie
Dr. Spindler Thomas	Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Rehabilitation und Prävention e.V. (DGpRP)
Prof. Dr. med. Traidl-Hoffmann Claudia	Arbeitsgemeinschaft Allergologie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft
Dr. med. von Kiedrowski Ralph	Berufsverband Deutscher Dermatologen e.V.
Prof. Dr. med. Werfel Thomas	Deutsche Dermatologische Gesellschaft e.V. Koordinator
Prof. Dr. med. Dr. h. c. Wollenberg Andreas	Europäische Koordination Leitlinie „Neurodermitis“, European Dermatology Forum, European Task Force for Atopic Dermatitis
Prof. Dr. med. Worm Margitta	Deutsche Kontaktallergiegruppe e.V.; Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie

Inhaltsverzeichnis

I. Ergänzende Dokumente	7
II. Finanzierung	7
III. Nomenklatur.....	7
IV. Methodik.....	7
V. Ziele der Leitlinie	9
VI. Was ist neu?	10
VII. Leitlinientext und Empfehlungen.....	11
1. Atopische Dermatitis: Allgemeine Aspekte.....	11
1.1 Definition und Klassifikation.....	11
1.2 Epidemiologie	11
1.3 Pathogenese und Genetik	13
Prävention	14
AD und Impfungen	14
1.4 Erscheinungsbild.....	15
1.5 Verlauf	15
1.6 Komplikationen	15
1.7 Diagnostik.....	16
Allgemeines	16
Komorbidität	17
Differenzialdiagnose.....	19
Objektivierung des Schweregrades.....	19
Abklärung von Allergien bei AD: Grundsätzliches Vorgehen	20
1.8 Provokationsfaktoren der AD.....	21
1.9 Krankheitskosten.....	26
1.10 Therapiemanagement, allgemeine Aspekte	27
1.11 Versorgungsstruktur: Verzahnung der ambulanten, stationären und rehabilitativen Versorgung	27
1.12 Stufenplan	29
2. Topische Therapie	30
2.1 Basistherapie mit Emollienzien und Moisturizer	30
Reinigen und Baden.....	31
Behandlung mit Emollienzien.....	32
2.2. Antientzündliche Therapie	35
Topische Glukokortikosteroide	37
Topische Calcineurin-Inhibitoren	40

Zukünftige topische Therapien.....	42
2.3 Antimikrobielle Therapie.....	43
Antibakterielle Therapie.....	43
Antivirale Therapie.....	44
Antimykotische Therapie.....	46
3. Antipruriginöse Therapie.....	47
4. Systemtherapie.....	52
4.1 Einleitung Systemtherapie.....	52
4.2 Zugelassene Medikamente.....	54
Kurzzeitintervention mit systemischen Glukokortikosteroiden.....	54
Intervalltherapie mit Ciclosporin.....	56
Intervall- oder Langzeittherapie mit Biologika.....	59
- Dupilumab.....	59
- Tralokinumab.....	62
Intervall- oder Langzeittherapie mit JAK-Inhibitoren.....	64
- Abrocitinib.....	67
- Baricitinib.....	69
- Upadacitinib.....	71
4.3 Off-label Therapien.....	73
Azathioprin.....	73
Mycophenolat-Mofetil.....	76
Methotrexat.....	78
Alitretinoin.....	81
4.4 Systemische Medikamente ohne Empfehlungen.....	82
In der Vergangenheit verwendete Therapien.....	82
Lebrikizumab.....	83
Nemolizumab.....	84
Omalizumab.....	86
5. Nichtmedikamentöse Therapieverfahren.....	87
5.1 Phototherapie und Photochemotherapie.....	87
Wirksamkeit der verschiedenen Photo(chemo)therapie-Modalitäten in klinischen Studien.....	88
Sicherheit von verschiedenen Photo(chemo)therapie-Modalitäten in klinischen Studien.....	90
5.2 Psychoedukative, psychosoziale und psychotherapeutische Maßnahmen.....	91
5.3 Nahrungsmittelallergien und diätetische Interventionen bei AD.....	95
5.4 Allergenspezifische Immuntherapie.....	100
5.5 Komplementärmedizin.....	101

6. Besondere Perspektiven und Situationen	105
6.1 Perspektive der Patient:innen	105
6.2 Schwangerschaft, Stillzeit, Kinderwunsch	108
Schwangerschaft	108
Stillzeit	112
Kinderwunsch	113
6.3 Besondere Hinweise zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen	114
6.4 Berufliche Aspekte	117
VIII. Stärken und Schwächen / Schlussbemerkungen	122
IX. Anhang	123
X. Referenzen	139

I. Ergänzende Dokumente

- Leitlinienreport
- Evidenzbericht
- PowerPoint Slideset zur Leitlinienimplementierung
- Checkliste Indikationsstellung Systemtherapie (Erwachsene)
- Checkliste Indikationsstellung Systemtherapie (Jugendliche)
- Checkliste Indikationsstellung Systemtherapie (Kinder)

II. Finanzierung

Die vorliegende Leitlinie stellt eine adaptierte Fassung der englischsprachigen EuroGuiDerm-Leitlinie dar, wobei zusätzliche Aspekte der deutschsprachigen Vorversion implementiert wurden. Das Leitliniengremium arbeitete ehrenamtlich. Die Arbeiten wurden durch die Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) finanziell unterstützt. Es erfolgte keine Beeinflussung der Leitlinieninhalte. Die Entwicklung des englischsprachigen Originals ist durch das EuroGuiDerm Centre for Guideline Development gefördert worden.

III. Nomenklatur

Die Kommission dieser Leitlinie hat sich auf den Begriff Atopische Dermatitis (AD) in dieser Leitlinie verständigt, welcher synonym zu den Krankheitsbezeichnungen „atopisches Ekzem“; „Neurodermitis“ zu verwenden ist und sich im medizinischen Sprachgebrauch in den letzten Jahren auch national durchgesetzt hat.

IV. Methodik

Für weitere Informationen, siehe auch Leitlinienbericht (online supplement oder www.awmf.org).

Die vorliegende Leitlinie stellt eine Aktualisierung der 2015 publizierten AWMF S2k Leitlinie Neurodermitis dar.

Die Aktualisierung erfolgte als eine Adaptierung der „EUROGUIDERM GUIDELINE ON ATOPIC ECZEMA“ von Wollenberg A et al., deren finale Fassung unter <https://doi.org/10.1111/jdv.18345> und <https://doi.org/10.1111/jdv.18429> veröffentlicht ist und zudem auf der Webseite des European Dermatology Forum (<https://guidelines.edf.one/guidelines/living-euroguiderm-guideline-for-the-systemic-treatment-of-atopic-eczema-2>) zur Verfügung steht (lizenziert unter CC BY NC 4.0, <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

Die “EuroGuiDerm guideline on atopic eczema” wurde entsprechend des EuroGuiDerm Methods Manual v1.3 entwickelt. Das Manual ist verfügbar über die Homepage des European Dermatology Forums (EDF) (<https://www.edf.one/de/home/Guidelines/EDF-EuroGuiDerm.html>).

Eine Genehmigung zur Adaptierung und partiellen Übernahme der/des Erstautor*in der europäischen Quellleitlinie Andreas Wollenberg liegt vor:

A Wollenberg, M Kinberger, B Arents, N Aszodi, G Avila Valle, S Barbarot, T Bieber, H A Brough, P Calzavara Pinton, S Christen-Zäch, M Deleuran, M Dittmann, C Dressler, A-H Fink-Wagner, N Fosse, K

Gáspár, L Gerbens, U Gieler, G Girolomoni, S Gregoriou, M Kinberger, C G Mortz, A Nast, U Nygaard, M Redding, E M Rehbinder, J Ring, M Rossi, E Serra-Baldrich, D Simon, Z Z Szalai, J Szebietowski, A Torrelo, T Werfel, C Flohr. EuroGuiDerm Guideline on Atopic Eczema. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.^{1, 2}

Die Adaptierungsgrundlage der “EuroGuiDerm guideline on atopic eczema” wurde zudem um wesentliche Inhalte und Aspekte der deutschsprachigen Vorversion der S2k Leitlinie Atopische Dermatitis aus 2015 ergänzt. Einige Abschnitte der Leitlinie wurden aus den Vorversionen ohne Änderungen übernommen.

Es wurden Empfehlungsstärken gem. der AWMF Empfehlung standardisiert verwendet:

Symbol	Bedeutung (angepasst nach AWMF Empfehlung https://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/leitlinien-entwicklung/awmf-regelwerk-03-leitlinienentwicklung/II-entwicklung-formulierung-und-graduierung-von-empfehlungen.html ³⁾)
↑↑	Starke Empfehlung: soll
↑	Empfehlung: sollte
0	Empfehlung offen
↓	Empfehlung: sollte nicht
↓↓	Starke Empfehlung: soll nicht
	Keine Empfehlung.

Konsensusprozess:

Im Rahmen digitaler Konsensuskonferenzen am 11.7.2022, 12.07.2022 und 31.08.2022 wurden die Vorschläge der Empfehlungen unter Verwendung eines nominalen Gruppenprozesses konsentiert. Der strukturierte Konsensfindungsprozess wurde durch Dr. Ricardo Niklas Werner moderiert. Nach Präsentation der zu konsentierenden Empfehlungen wurde der Entwurf von den Gruppenmitgliedern diskutiert. Abweichende Vorschläge wurden notiert. Es folgten die mündliche Diskussion über die Empfehlungen, falls nötig eine Vorabstimmung mit anschließender weiterer Debatte sowie darauffolgend die endgültige Abstimmung. Jedes Mitglied der Expertengruppe hatte jeweils eine Stimme. Bei Abstimmung von Empfehlungen, welche Systemtherapeutika betrafen (Kapitel 4 und teilweise Kapitel 6.2) stimmten nur Expert:innen ohne COIs ab. Zusätzlich wurde für diese Empfehlungen ein Stimmungsbild aller Expert:innen eingeholt.

Es wurde generell ein starker Konsens (> 95% Zustimmung) angestrebt. Wenn dieser auch nach Diskussion nicht erreicht werden konnte, erfolgte eine Verabschiedung mit Konsens (> 75% Zustimmung). 100 Empfehlungen konnten mit „starkem Konsens“ verabschiedet werden, 26 Empfehlungen mit „Konsens“ und 2 Empfehlungen mit „mehrheitlicher Zustimmung“ (> 50% Zustimmung). Die entsprechenden Konsensstärken wurden dokumentiert. Die Empfehlungen zu den Kapiteln Nahrungsmittelallergien und Diäten, Allergenspezifische Immuntherapie, Komplementärmedizin, Patient:innen-Perspektive und Berufliche Aspekte wurde in einer zweistufigen Onlineabstimmung (via Lime-Survey) abgestimmt. Nach der Zulassungserweiterung von Tralokinumab für Jugendliche ab 12 Jahren wurde die Empfehlung zu Tralokinumab entsprechend angepasst. Auch über diese Anpassung wurde nochmals final online (via Lime-Survey) abgestimmt.

Umgang mit potentiellen Interessenskonflikten

Die Interessenskonflikte wurden mit Hilfe des AWMF-Formulars von allen an der Leitlinie beteiligten Personen erfasst. Anschließend erfolgte eine Klassifikation und Bewertung der Interessenskonflikte nach den Regeln der AWMF durch die Division of Evidence based Medicine (dEBM) nach den folgenden Kriterien:

- **Kein:** Keine Interessen, die als Interessenkonflikt bewertet wurden, d.h. es liegen keinerlei Sachverhalte vor oder diese haben keinen thematischen Bezug zur Leitlinie
- **Gering:** Honorare für Vortrags-/Schulungstätigkeiten oder Autorenschaften ≤ 1.500 € pro Jahr (im Durchschnitt), Forschungsmittel für die Klinik/Institution unabhängig von der Höhe von Firmen mit Themenbezug zur Leitlinie
- **Moderat:** Honorare für Berater-/ Gutachtertätigkeiten oder Mitarbeit in medizinischem Beirat /AdBoard jeglicher Höhe oder Honorare für Vortrags-/Schulungstätigkeiten oder Autorenschaften > 1.500 € pro Jahr (im Durchschnitt)
- **Hoch:** Persönliche Eigentümerinteressen unabhängig von der Höhe von Firmen mit Themenbezug zur Leitlinie

Es war geplant, Personen mit hohen Interessenskonflikten von der Leitlinienentwicklung auszuschließen. Da jedoch keiner der Beteiligten hohen Interessenskonflikte angab, kam es folglich zu keinem Ausschluss. Die Bewertung der Interessenskonflikte wurde zu Beginn der Konsensuskonferenz am 11.07.2022 vorgestellt. Eine geplante Diskussion dieser fand nicht statt, da keiner der Beteiligten Einwände hervorbrachte. Beteiligte mit moderaten Interessenskonflikte erhielten in den entsprechenden Bereichen der Leitlinie (Empfehlungen zu Systemtherapeutika – Kapitel 4 und teilweise Kapitel 6.2) kein Stimmrecht. Wie oben erwähnt, wurde für diese Empfehlungen zusätzlich ein Stimmungsbild aller Expert:innen eingeholt. Eine vollständige Darstellung der Interessenskonflikterklärungen ist im Anhang zu finden.

Externer Review

Ein ausgiebiger externer Review erfolgte im Rahmen der Erstellung der europäischen Leitlinien. Dieser umfasste u.a. verschiedene nationale Fachgesellschaften, Vertreter der pharmazeutischen Industrie sowie die Mitglieder des European Dermatology Forums. Die Freigabe der für Deutschland angepassten Fassung erfolgte nach Begutachtung durch die 2+2 Kommission der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft / des Berufsverbandes Deutscher Dermatologen durch die Vorstände aller beteiligten Fachgesellschaften, sowie – für die Kurzversion durch weitere beteiligte Fachexpert:innen und Reviewer des JDDG. Die Dissemination erfolgt im Rahmen des bestehenden DDG Disseminationsprogramms.

Aktualisierung / Gültigkeit

Eine kontinuierliche Aktualisierung in Anbindung an die Europäische Leitlinie als „living guideline“ ist angestrebt.

V. Ziele der Leitlinie

Die AD ist eine häufige Hauterkrankung sowohl im Kindes- und Jugendalter als auch bei Erwachsenen. Aufgrund des chronischen Verlaufs und der Besonderheiten dieses viele Alltagsbereiche betreffenden, potenziell lebensverändernden Krankheitsbildes mit deutlicher Einschränkung der Lebensqualität soll eine optimale medizinische Versorgung angestrebt werden. Allgemeines Ziel der Leitlinie ist es, den an der Behandlung der atopischen Dermatitis beteiligten Fachkräften in der Praxis und Klinik eine evidenzbasierte Entscheidungshilfe für die Auswahl sowie die Durchführung einer sicheren und effektiven Therapie für Patient:innen mit AD zur Verfügung zu stellen. Eine gute Adhärenz ist oftmals verbunden mit einem für die Patient:innen und ihre Bezugspersonen gut vertretbaren Verhältnis von Nutzen zu Aufwand, Kosten und unerwünschten Wirkungen. Durch die individuelle Auswahl besonders

effektiver Therapien, auch unter Berücksichtigung der in neuen Studien erfassten Lebensqualitäts-Parameter, soll für die Patient:innen ein besonders hoher Nutzen der Therapie sichergestellt werden. Durch die Hinweise zur Behandlung und Vermeidung von unerwünschten Wirkungen sollen diese vermieden bzw. reduziert und dadurch die Adhärenz zusätzlich gefördert werden. Das chronische Krankheitsbild der AD und die fehlende Heilbarkeit durch spezifische Maßnahmen verleiten häufig zur Anwendung potenziell kostenträchtiger Therapieformen mit ungesicherter oder zweifelhafter Wirksamkeit.

Zielgruppe

Die Leitlinie richtet sich an, Dermatolog:innen, Allergolog:innen, Kinder- und Jugendärzt:innen, Psychotherapeut:innen und dient zur Information für Allgemeinmediziner:innen und andere Gruppen von Ärzt:innen, zu deren Tätigkeit die Therapie der AD gehört. Sie soll auch den Betroffenen und deren Angehörigen gesicherte Informationen zur Beurteilung von therapeutischen Interventionen geben.

VI. Was ist neu?

Gegenüber der deutschen Vorgängerversion wurden die für die AD neu zugelassenen Medikamente Abrocitinib, Baricitinib, Tralokinumab und Upadacitinib in die Leitlinie aufgenommen und mit entsprechenden Hinweisen zur Durchführung der Therapie versehen. Die Kapitel zur topischen Therapie, antipruriginösen Therapien, Systemtherapie, nichtmedikamentöser Therapieverfahren sowie die Kapitel der besonderen Perspektiven und Situationen wurden von der EuroGuiDerm Leitlinie on Atopic Eczema, teils in abgeänderter Form, adaptiert.

VII. Leitlinientext und Empfehlungen

1. Atopische Dermatitis: Allgemeine Aspekte

1.1 Definition und Klassifikation

In Deutschland leiden ca. 13% aller Kinder und ca. 2% aller Erwachsenen zumindest zeitweilig unter einer atopischen Dermatitis (AD).⁴

Die AD ist eine chronische oder chronisch-rezidivierende, nicht kontagiöse Hauterkrankung, deren klassische Morphologie und Lokalisation altersabhängig unterschiedlich ausgeprägt ist und die zumeist mit starkem Juckreiz einhergeht. Die Erkrankung weist unterschiedliche Schweregrade auf, wobei die Mehrheit der Patient:innen unter einer leichteren Form der AD leidet. Je nach Lokalisation und Ausdehnung der AD (bis hin zur Erythrodermie) kann es sich jedoch um eine schwere Hauterkrankung handeln, die die Lebensqualität deutlich und langfristig mindert. Häufigere Komplikationen der AD stellen Infektionen wie disseminierte Impetiginisation durch *Staphylococcus aureus*, virale Infektionen oder Mykosen dar.^{5, 6}

Ein signifikanter Anteil der Patient:innen (je nach Studie 50 - 80 %) weist IgE-vermittelte Sensibilisierungen gegen Aeroallergene und/oder Nahrungsmittelallergene auf, die z. T. in Assoziation mit einer Rhinokonjunktivitis allergica, einem allergischen Asthma bronchiale oder einer klinisch relevanten Nahrungsmittelallergie auftreten (extrinsische Form der AD). Hiervon wird eine Form abgegrenzt, bei der das klinische Bild identisch ausgeprägt sein kann, jedoch keine entsprechende Sensibilisierung nachzuweisen ist (nicht-allergische oder intrinsische Form).⁷

Die Behandlung der AD und ihrer Komplikationen verlangt eine qualifizierte medizinische Betreuung. Die Hauterkrankung selbst und mit der AD verbundene Faktoren, insbesondere der oft fast unerträgliche Juckreiz, können zur Beeinträchtigung der Lebensqualität, der Schul- oder Arbeitsleistungen sowie zu Schwierigkeiten im sozialen Umfeld und zu Depressionen führen.

1.2 Epidemiologie

Die AD weist in Deutschland unter Berücksichtigung von Primär- und Sekundärdatenanalysen eine Jahresprävalenz von etwa 10% bei Kindern und Jugendlichen sowie 1,7% bei Erwachsenen auf.⁸⁻¹² Somit sind bundesweit jährlich etwa 1,2 Mio. Erwachsene und 1,3 Mio. Kinder entsprechend 2,5 Mio. Personen pro Jahr betroffen. Die Lebenszeitprävalenz nach Eigenangabe betrug in der DEGS1-Studie 3,5%.¹¹

Nach neueren GKV-Daten des IVDP und der Techniker Krankenversicherung 2021^{12, 13} beträgt die Einjahres-Behandlungsprävalenz der atopischen Dermatitis insgesamt etwa 4,2%, davon 3,3% bei Erwachsenen und 8,4% bei Kindern und Jugendlichen bis 20 Jahren. Damit hätten in Deutschland jährlich etwa 2,2 Mio. Erwachsene und 1,4 Mio. Kinder entsprechend 3,6 Mio. Personen pro Jahr eine AD als Behandlungsdiagnose. Unter den 2,2 Mio. Erwachsenen weisen etwa 10-15% und somit mindestens 220.000 Personen eine mittelschwere bis schwere Form der AD auf, für die eine Systemtherapie erwogen werden muss. Die Prävalenz unterliegt deutlichen regionalen Variationen, insbesondere einem Nord-Südgefälle mit geringerer Behandlungsprävalenz in Bayern und Baden-Württemberg.¹⁴

Die *kumulative Inzidenz* der AD bei Kindern im ersten Lebensjahr betrug in Geburtskohortenstudien aus Japan bzw. Dänemark 13% bzw. 11,5%.^{15, 16} In einer retrospektiven Fragebogenstudie aus Schweden zeigte sich eine kumulative Inzidenz der AD von 21% bis zum Einschulungsalter.¹⁷ Bei Kindern ist die AD damit eine der häufigsten chronischen Erkrankungen überhaupt.¹⁸

In verschiedenen Studien wurde zwischen 1950 und 2000 ein deutlicher Anstieg in der Prävalenz der AD wie auch anderer atopischer Erkrankungen festgestellt.¹⁹⁻²² Als ursächlich dafür gelten in erster Linie veränderte Umweltbedingungen bzw. der westliche Lebensstil. Zumindest teilweise scheint der Häufigkeitsanstieg jedoch auch einer zunehmenden Aufmerksamkeit gegenüber dem Krankheitsbild geschuldet zu sein.²¹ Neuere Untersuchungen deuten darauf hin, dass es in den letzten Jahren keine weitere Zunahme der Erkrankungshäufigkeit gab.²³

Natürlicher Krankheitsverlauf

Geburtskohortenstudien zufolge manifestiert sich die AD bei etwa der Hälfte der Patient:innen in den ersten sechs Lebensmonaten, in 60% der Fälle im ersten Lebensjahr und in über 70 bis 85% der Fälle vor dem fünften Lebensjahr.²⁴⁻²⁶ Bis zum frühen Erwachsenenalter sind etwa 60% der erkrankten Kinder symptomfrei.^{27, 28} Früher Erkrankungsbeginn, Komorbidität mit anderen Erkrankungen des atopischen Formenkreises, schwerer Krankheitsverlauf im Kindesalter und positive Familienanamnese für Atopie sind Prädiktoren für die Persistenz der AD bis ins Erwachsenenalter²⁴ (weitere Informationen zu Komorbiditäten siehe Kapitel 1.7).

Krankheitslast

Die AD geht in Deutschland mit einer erheblichen Krankheitslast einher.²⁹⁻³² Diese betrifft alle Bereiche der Lebensqualität, welche bei einem Großteil der Betroffenen signifikant eingeschränkt sind.

Die Einbußen der Lebensqualität sind bei den Betroffenen im Durchschnitt höher als bei den meisten anderen Hautkrankheiten, wie auch bei vielen anderen chronischen internistischen Krankheiten wie Typ 2 Diabetes, Rheuma-Arthritis, Herzkrankheiten oder Hypertonus. So lag der EQ-5D-VAS von Personen mit atopischer Dermatitis in Deutschland bei 63,6± 22,0 und damit weitaus niedriger als bei den meisten anderen chronischen Krankheiten.³³

Signifikante klinische Prädiktoren der eingeschränkten Lebensqualität sind u.a. starker Juckreiz, Befall der sichtbaren Körperareale wie Gesicht und Hände, ausgeprägte Hauttrockenheit, die Ausdehnung der Läsionen sowie Schlafstörungen.²⁹ Weitere signifikante Prädiktoren des Verlustes an Lebensqualität waren nach einer weiteren deutschen Studie neben dem Juckreiz auch der Gesamt-Schweregrad (SCORAD) sowie soziale Ängste, Depressionen, Hilflosigkeit und fehlende Krankheitsbewältigung.³⁰ Auch die Willingness-to-pay (Zahlungsbereitschaft) ist bei Personen mit atopischer Dermatitis höher als bei den anderen vorgenannten Erkrankungen.²⁹

Wichtige Bereiche der eingeschränkten Lebensqualität bei atopischer Dermatitis sind das körperliche Befinden (quälender Juckreiz, flächige Ekzeme, chronische Trockenheit der Haut, gestörter Nachtschlaf), die psychische Krankheitslast (signifikante erhöhte Raten an Depression, Angst, Hilflosigkeit), die Einschränkungen der Funktionsfähigkeit in Schule, Alltag und Beruf, die Einbußen an sozialen Kontakten wie auch die Belastungen durch die Therapie selbst (täglicher Therapieaufwand, erlebte oder befürchtete Nebenwirkungen). Neben den Betroffenen sind auch die nahestehenden Personen häufig mit belastet.

Dementsprechend besteht bei den Patient:innen ein hoher Versorgungsbedarf und eine große Breite an Therapiezielen.³⁴ Von diesen werden aus Patientensicht die Befreiung von Juckreiz und brennenden

Schmerzen, die Abheilung der Hautveränderungen sowie die Erlangung von Kontrolle über die Erkrankung als besonders wichtig bewertet.³⁵

Über die Ekzemerkrankung hinaus tragen auch eine erhöhte Komorbidität insbesondere für atopische Erkrankungen, psychische Erkrankungen, somatische Belastungsstörung oder mittelgradige Depression sowie die deutlich größere Häufigkeit von Infektionen der Haut zur Minderung der Lebensqualität bei.^{9, 36} Diese Komorbidität findet sich bereits bei Kindern mit atopischer Dermatitis¹⁰ und kann zu Komplikationen bis hin zu Eczema herpeticatum führen.³⁷ Klinische Befunde sprechen dafür, dass das Risiko infektiöser Komplikationen durch eine Kontrolle der kutanen Entzündung vermindert wird. Diese wie auch die kumulierende Krankheitslast legen eine frühzeitige und konsequente Therapie wie auch eine gezielte Prävention nahe.^{38, 39}

1.3 Pathogenese und Genetik

Die Ursachen der AD sind vielfältig. Sowohl die genetische Prädisposition als auch zahlreiche Auslösefaktoren spielen für die Erstmanifestation und das Auftreten der Erkrankungsschübe eine wichtige Rolle. Für eine genetische Disposition gibt es zahlreiche Hinweise. So ist beispielsweise die Konkordanz von homozygoten Zwillingen mit 75 % deutlich höher als bei heterozygoten Zwillingen (23 %). Das Risiko, dass ein Kind eine AD, einen Heuschnupfen oder ein Asthma bronchiale entwickelt, ist am höchsten, wenn beide Elternteile unter der gleichen atopischen Erkrankung leiden (60 - 80 %).

In genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) wurden in den letzten zwei Jahrzehnten über 30 Genloci identifiziert, die mit AD assoziiert sind. Risikoloci fanden sich z. B. auf Chromosom 1q21.3, auf dem Gene des epidermalen Differenzierungskomplexes wie z.B. für Filaggrin lokalisiert sind. Auf Chromosom 5q31.1 wurden Risikogene für Th2-Zytokine wie IL-4 und IL-13 identifiziert. Andere Risikogene weisen auf möglichen Rollen von Autoimmunität bei AD oder die von Langerhanszellen hin, für die Varianten von Langerin (CD207) auf einem Locus auf Chromosom 2p13.3 bei AD gefunden wurden.^{40, 41}

Einige Mutationen (Genvarianten) finden sich auch bei respiratorischen atopischen Erkrankungen, andere zeigen eine Übereinstimmung mit der chronisch entzündlichen Hautkrankheit Psoriasis und wieder andere nehmen eine Sonderstellung ein. Es ist davon auszugehen, dass verschiedene Gene auf mehreren Chromosomen für die Veranlagung zur Entwicklung einer AD verantwortlich sind.

Die Bedeutung von aktivierten T-Zellen und von IgE-Antikörper tragenden dendritischen Zellen sowie von phasenabhängigen polarisierten Zytokinmustern in der Haut kann als gesichert gelten (Übersichtsartikel:⁴²⁻⁴⁴). Weiterhin spielen Allergen-spezifische Immunantworten eine wichtige Rolle. Hier wurde das Spektrum möglicher relevanter Allergene bei AD in den vergangenen Jahren erweitert. Nicht nur Aero- und Nahrungsmittelallergene (Übersichtsartikel:⁴⁵), sondern auch mikrobielle Faktoren und Allergene⁴⁶⁻⁴⁸ und möglicherweise auch Reaktionen auf körpereigene Proteine⁴⁹ scheinen das Krankheitsgeschehen und den -verlauf zu beeinflussen. Die genauere Charakterisierung der Allergen-spezifischen Immunantwort bei Patient:innen mit AD ist ebenfalls Thema aktueller Studien. Insgesamt ist die Pathogenese der atopischen Dermatitis somit polyätiologisch und polygenetisch.

Prävention

Aufgrund des Verständnisses von Pathogenese und Genetik werden allgemeine Maßnahmen zur Primärprävention der AD empfohlen. Hier wird auf die aktuelle S3-Leitlinie „Allergieprävention“ verwiesen.⁵⁰

AD und Impfungen

Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit AD sollen nach STIKO Empfehlungen regulär geimpft werden.	↑↑	100% (14/14) konsensbasiert
Bei akuter Exazerbation der AD sollte ein Aufschieben der Impfung bis zur bestmöglichen Stabilisierung des Hautbefundes erwogen werden.	↑	100% (14/14) konsensbasiert

Die Ständige Impfkommission (STIKO) spricht Empfehlungen für sinnvolle Impfungen in Deutschland aus. Informationen hierüber können über die Homepage des Robert Koch Institut (RKI) abgerufen werden. Weiterhin werden sie im „Epidemiologischen Bulletin“ veröffentlicht.

Die Zeit, in der die meisten Patient:innen an Ekzemen erkranken, fällt mit dem Zeitpunkt der ersten Impfungen zusammen, so dass der Eindruck entstehen könnte, dass ein kausaler Zusammenhang der Impfung mit dem Beginn einer AD besteht. Aktuelle Metaanalysen weisen jedoch nicht auf ein erhöhtes Risiko für Ekzeme / AD durch Impfungen hin⁵¹, sondern sogar auf einen protektiven Effekt mancher Impfungen (BCG, Masern). Allerdings können Impfungen wie auch andere Stimulatoren des Immunsystems (z. B. virale Infekte) Ekzemschübe auslösen.

Dies sollte kein Grund sein, notwendige Impfungen langfristig zu verschieben, auch wenn es sinnvoll sein kann, die Betroffenen nicht während eines akuten Ekzemschubs zu impfen.

Bei SarsCoV2 Impfungen gibt es ebenfalls keine besonderen Einschränkungen für Menschen mit AD oder anderen atopischen Erkrankungen mit AD.⁵²

Eine weitere Frage ist eine mögliche allergische Reaktion auf Impfstoffe. Als Allergene kommen sowohl Hilfsstoffe als auch mögliche Reste von Hühnerei in Impfstoffen, die in Hühnerei produziert werden, in Frage. Dies betrifft Impfstoffe, für die Viren in Hühnerei-Fibroblastenzellkultur (MMR-Impfstoffe, Tollwut und FSME) bzw. in embryonierten Hühnereiern (Influenza) gezüchtet werden. Hier ist das Risiko allergischer Reaktionen vernachlässigbar.^{53, 54} Bei in Hühnerembryos (Gelbfieber) produzierten Impfstoffen, ist eine allergische Reaktion denkbar, aber selten. Für Atopiker gibt es allenfalls ein marginal erhöhtes Impfreaktionsrisiko.⁵⁵ Generell sind möglicherweise bei der Anwendung von systemischen Immunsuppressiva inkl. JAK Inhibitoren die Impfantworten auf Tot-Impfstoffe vermindert, aber eine Gefahr besteht in der Regel nicht. Unter Dupilumab und Tralokinumab sind Impfantworten auf Totimpfstoffe nicht abgeschwächt.^{56, 57} Lebendimpfstoffe dürfen bei Systemtherapien mit Immunsuppressiva nicht appliziert werden, sie sind auch unter Therapie mit Dupilumab und Tralokinumab nicht zugelassen.

1.4 Erscheinungsbild

Die unterschiedlichen klinischen Manifestationen der AD mit ihren altersspezifischen Ausprägungen sowie die wichtigsten Differenzialdiagnosen und Komorbiditäten sollen den Behandler:innen bekannt sein.	↑↑	>75% (12/15) konsensbasiert
--	----	-----------------------------------

Die Hauterscheinungen der AD sind je nach Stadium (akut oder chronisch) und Lebensalter verschieden. Im frühen Kindesalter (0 - 2 Jahre) sind meist Ekzeme im Bereich des Gesichtes, am Capillitium sowie streckseitig vorherrschend, später finden sich häufig Beugenekzeme sowie bei Erwachsenen in Abhängigkeit von hautbelastenden Tätigkeiten auch Handekzeme oder die sogenannte Prurigoform mit stark juckenden Knötchen und Knoten. Minimalvarianten der AD können sich manifestieren als Cheilitis, Mundwinkelrhagaden (Perlèche), Ohrläppchenrhagaden, Mamillenekzem, Pulpitis sicca an den Händen und Füßen (schuppige Rötung und Einrisse im Bereich der Finger- und/oder Zehenkuppen).

Bei atypischem Erscheinungsbild oder therapierefraktärem Verlauf entzündlicher Hautkrankheiten sollen in jedem Lebensalter Differenzialdiagnosen abgeklärt werden.

1.5 Verlauf

Die Betroffenen sollen über den alterstypischen chronischen und rezidivierenden Verlauf sowie über realistisch erreichbare Therapieziele aufgeklärt werden.	↑↑	100% (12/12) konsensbasiert
--	----	-----------------------------------

Der Verlauf der AD ist wechselhaft mit Krankheitsschüben unterschiedlicher Dauer und Schwere. Die Erkrankung kann häufig rezidivieren. Auch geringgradig ausgeprägte Manifestationen haben manchmal schwere Beeinträchtigungen und psychische Belastungen zur Folge. Spontanheilung ist jederzeit möglich. Allerdings entwickeln mindestens 30 % aller Kinder, die unter einer AD leiden, zumindest zeitweilig auch im Erwachsenenalter Ekzeme.

1.6 Komplikationen

Patient:innen mit AD und deren Angehörige sollen über mögliche Komplikationen der AD informiert (geschult) werden.	↑↑	100% (12/12) konsensbasiert
---	----	-----------------------------------

Infektionen stellen häufige Komplikationen der AD dar. Hierzu gehören:

- Sekundärinfektionen mit Bakterien (zumeist Staphylokokken): Es ist allerdings darauf hinzuweisen, dass ca. 90 % aller Patient:innen eine Besiedlung mit *Staphylococcus aureus* aufweisen, was eine pathogenetische Bedeutung für die Ausprägung des Ekzems haben kann, nicht

jedoch mit den klinischen Zeichen einer Hautinfektion verbunden sein muss.⁵ Klinisch sichtbare Sekundärinfektionen sind bei Kindern wesentlich häufiger als bei Erwachsenen.

- Virale Infektionen: Eczema herpeticum (Bläschen, Erosionen, nicht selten hohes Fieber und Lymphknotenschwellung)⁶, Dellwarzen (Mollusca contagiosa), Eczema coxsackium (Bläschen, meist guter Allgemeinzustand, meist keine ausgeprägte Lymphknotenschwellung) sowie ausgeprägte Verrucae vulgares.^{58, 59}
- Pilzinfektionen: Tinea (vor allem durch Trichophyton rubrum), Malassezia species (wahrscheinlich für die Head-Neck-Shoulder-Variante der AD von Bedeutung).

Todesfälle nach Eczema herpeticum sowie Septikämien sind bekannt.^{6, 60}

Somatische Komplikationen und Begleiterkrankungen sind in seltenen Fällen Augenerkrankungen (z. B. Glaukom, Keratokonus, Netzhautablösung, Erblindung) sowie eine Gedeihstörung bei schwer betroffenen Säuglingen und Kleinkindern (u.a. durch Hypoproteinämie infolge Exsudation entzündlicher Sekrete oder auch Fehl- oder Mangelernährung) sowie häufiger die Alopecia areata.

Die vorliegende Leitlinie beschränkt sich auf die Behandlung der AD selbst – Therapien der hier angesprochenen Komplikationen werden nicht vertiefend dargestellt.

1.7 Diagnostik

Allgemeines

Im Rahmen der allgemeinen Diagnostik soll eine gründliche Anamnese (inkl. der atopischen Eigen-, Familien- und Berufsanamnese) erhoben werden.	↑↑	100% (12/12) konsensbasiert
Bei Patient:innen mit AD soll das gesamte Hautorgan untersucht werden.	↑↑	100% (14/14) konsensbasiert
Bei Patient:innen mit AD sollen je nach Schweregrad, Anamnese und Verlauf mögliche psychosomatische, ernährungsbedingte, aeroallergene oder durch Umgebungsfaktoren bedingte Auslöser ermittelt werden.	↑↑	>75% (13/14) konsensbasiert
Eine Probebiopsie zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung insbesondere kutaner Lymphome sollte speziell bei Erwachsenen erwogen werden.	↑	100% (13/13) konsensbasiert

Im Rahmen der allgemeinen Diagnostik sind eine Anamnese (inkl. der atopischen Eigen- und Familienanamnese) und die Untersuchung des gesamten Hautorgans, einschließlich deren exakte Dokumentation, erforderlich. Außerdem ist es notwendig, mögliche psychosomatische, ernährungsbedingte oder durch andere Umgebungsfaktoren bedingte Auslöser zu ermitteln. Eine Probebiopsie zur Abgrenzung von Lymphomen und anderer Differentialdiagnosen ist nur selten, und dies meist nur im Erwachsenenalter, erforderlich. Bei Kindern kann dies in Einzelfällen bei

hypopigmentierten Läsionen sinnvoll sein. Festgehalten muss aber werden, dass die AD histopathologisch nicht sicher von anderen Ekzemerkrankungen abgrenzbar ist.

Gut definierte Diagnosekriterien für die AD sind wichtig u. a. für wissenschaftliche Untersuchungen, hierzu gehören auch kontrollierte klinische Studien. Die von Hanifin und Rajka (1980) publizierten Diagnosekriterien⁶¹ haben sich im internationalen Schrifttum durchgesetzt. Sie haben jedoch den Nachteil, dass die Liste der Diagnosekriterien mit insgesamt 27 Kriterien sehr lang ist. Die diagnostische Spezifität liegt nur bei 78 %, so dass diese Kriterien nicht immer hinreichend geeignet sind, eine AD von einer anderen entzündlichen Dermatose abzugrenzen. Eine englische Arbeitsgruppe entwickelte eigene Diagnosekriterien (ein Hauptkriterium und fünf Nebenkriterien), die für verschiedene Patientenkollektive auch validiert wurden.⁶² Für berufsdermatologische Fragestellungen haben Diepgen et al.⁶³ Parameter für eine sogenannte atopische Hautdiathese validiert.

Komorbidität

AD-typische somatische (z. B. Nahrungsmittelallergie, Asthma, Rhinitis allergica) und psychische (z. B. Depression, Suizidalität) Komorbiditäten sollen bei der Betreuung von Patient:innen mit AD berücksichtigt werden.	↑↑	>75% (13/14) konsensbasiert
--	----	-----------------------------------

Als Komorbiditäten oder Begleiterkrankung (engl. comorbidity) werden in der Medizin ein oder mehrere zusätzlich zu einer Grunderkrankung (Indexerkrankung) vorliegende, diagnostisch abgrenzbare Krankheitsbilder bezeichnet (Doppel- oder Mehrfachdiagnose). Komorbiditäten können, müssen aber nicht – im Sinne einer Folgeerkrankung – ursächlich mit der Grunderkrankung zusammenhängen.

Als klassische Komorbidität der AD gelten die anderen atopischen Erkrankungen, wie allergisches Asthma bronchiale und allergische Rhinokonjunktivitis mit oder ohne Polyposis nasi und IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergien.

Diese wurden in der ISAAC Studie weltweit in ihrer Häufigkeit untersucht (siehe Kapitel 1.2 Epidemiologie). In der ersten Phase der Studie hatten weltweit 1,3% der untersuchten 13- bis 14-jährigen Schüler Ekzem, Asthma und allergische Rhinokonjunktivitis.⁶⁴ Aber in bestimmten Weltgegenden haben mehr als 9% zwei atopische Erkrankungen. Für Asthma und allergische Rhinitis hat das zur ARIA Initiative (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) geführt, um die Versorgung der von beiden Erkrankungen Betroffenen zu verbessern.⁶⁵

Nahrungsmittelallergien können einen Triggerfaktor der AD darstellen, aber die Patient:innen haben häufig auch Sofortreaktionen, von Kontakturtikaria bis zur Anaphylaxie. Auch allergische Ösophagitis, Enterokolitis und Proktitis können mit der AD vergesellschaftet sein. Genaue Häufigkeiten sind hier nicht bekannt.

Es gibt zunehmend epidemiologische Belege für einen Zusammenhang zwischen atopischer Dermatitis und psychischen Störungen wie Angst, Depression, Suizidgedanken, Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung oder Autismus-Spektrum-Störung.⁶⁶⁻⁶⁸

Sandhu et al.⁶⁹ identifizierten in einer Übersichtsarbeit und Metaanalyse 15 Studien (310.681 Patient:innen mit atopischer Dermatitis und 4.460.086 Kontrollpersonen ohne atopische Dermatitis) und stellten fest, dass Patient:innen mit atopischer Dermatitis ein höheres Risiko für Suizidgedanken

(gepoolte Odds Ratio, 1,44; 95 % CI 1,25 - 1,70) und Suizidversuche (gepoolte Odds Ratio, 1,36; 95 % CI 1,09 - 1,70) aufweisen. Ein erhöhter Anteil von Antidepressiva bei atopischer Dermatitis kann zudem auf eine erhebliche reaktive emotionale Belastung hindeuten.⁷⁰

In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen ergaben groß angelegte Analysen von Leistungsdaten aus Deutschland, dass bei Erwachsenen und Kindern mit atopischer Dermatitis ein erhöhtes Risiko für Depressionen (Erwachsene PR 1,24, 95 % CI 1,09-1,42; PR 1,41, 95 % CI 1,38-1,45) sowie für ADHS (Erwachsene PR 1,36, 95 % CI 1,30-1,42; Kinder PR 1,97, 95 % CI 1,30-1,42) besteht.^{9, 10} AD ist ein häufiger Grund für Schlafstörungen bei Kindern⁷¹ und führt häufig zu erheblichen Einschränkungen und Belastungen im Alltag betroffener Patient:innen und ihrer Familien.⁷²⁻⁷⁴ Kinder mit AD zeigen häufiger psychische Auffälligkeiten^{75, 76} und erkranken häufiger an einem ADHS als Kinder ohne AD.⁷⁷⁻⁸⁰

Weiterhin besteht ein Zusammenhang zwischen AD und dem Auftreten neu manifestierter Autoimmunerkrankungen, das bei schwerer AD höher als bei mittelschwerer (aHR 1,33; 95 % CI 1,19- oder leichter AD ist.^{81, 82} Es sind u.a. erhöhte Risiken, bei AD auch an entzündlichen Darmerkrankungen⁸³, Zöliakie⁸⁴, Alopecia areata^{10, 85}, Vitiligo⁸⁶ und rheumatoider Arthritis⁸⁷ zu erkranken, beschrieben worden. Eine Assoziation zu kardiovaskulären Erkrankungen und Übergewicht ist aus US-amerikanischen und asiatischen Studien, nicht jedoch aus europäischen Studien bekannt.⁸¹

Auch bakterielle (*Staphylococcus aureus*) oder virale Superinfektionen (Ekzem coxsackium, Eczema herpeticum, Warzen und Molluscum contagiosum) der Haut sind häufige Komplikationen der atopischen Dermatitis.⁸⁸ Es gibt Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für kutane und extrakutane Infektionen bei Patient:innen mit atopischer Dermatitis.⁸⁹

In einer systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse, die sieben Studien umfasste, kamen Serrano et al.⁹⁰ zu dem Schluss, dass Kinder und Erwachsene mit atopischer Dermatitis ein höheres Risiko für extrakutane Infektionen haben (Ohrentzündung (Odds Ratio [OR] 1,29, 95 % CI 1,16 - 1,43), Streptokokken (OR 2,31, 95 % CI 1,66 - 3,22) und Harnwegsinfektionen (OR 2,31, 95 % CI 1,66 - 3,22). In ähnlicher Weise berichtete eine Kohortenstudie von Langan et al. [128], die 3 112 617 Personen mit einer Prävalenz von atopischer Dermatitis von 14,4 % (95 % CI 14,4 - 14,4) umfasste, über ein erhöhtes Risiko für kutane (kutane Warzen, Dermatophyteninfektion, Herpes-simplex-Virus, Impetigo, Molluscum contagiosum) und nicht-kutane Infektionen (Otitis media, Lungenentzündung, Streptokokkeninfektion im Rachen).

Hinsichtlich der kutanen Komorbidität fand sich in einer großen deutschen Primärdatenstudie ein signifikant höheres Aufkommen von Kontaktdermatitis (PR: 3,38), Handekzem (PR: 4,62), Exsikkationsdermatose (PR: 2,19) und Follikulitis (PR: 1,95) und Feuermalen (PR: 1,49).³⁶ Unter diesen war die Follikulitis am häufigsten (Prävalenz bei AD 16,42 %).

Eine besonders häufige dermatologische Komorbidität der AD ist die Ichthyosis vulgaris (Inzidenz in Deutschland etwa 8%). Der Basisdefekt, eine homozygote Loss-of-Function Mutation des Filaggringens, ist seit 2006 bekannt und führt zu einer Barrierestörung der Haut.⁹¹ Patient:innen mit heterozygoten Mutationen entwickeln besonders häufig eine AD (25 - 30%). Nahrungsmittelsensibilisierungen wurden bei derartigen Mutationen ebenfalls häufiger beobachtet⁹², wobei die Sensibilisierung möglicherweise über die Haut stattfindet.^{93, 94} Die topische Therapie muss bei Patient:innen mit AD und Ichthyosis vulgaris auf Kompensation des Barrieredefekts hinwirken.

Es ist vor diesem Hintergrund zu fordern, dass jeder Behandler der AD über diese häufigen Komorbiditäten der Erkrankung informiert ist und gegebenenfalls auch die jeweilige interdisziplinäre Zusammenarbeit sucht.

Differenzialdiagnose

Bei anamnestisch und klinisch nicht eindeutiger AD oder therapierefraktärem Krankheitsverlauf sollen in jedem Lebensalter sowohl häufige als auch seltene Differenzialdiagnosen berücksichtigt werden.	↑↑	100% (13/13) konsensbasiert
Bei Hand- und Fußekzemen sollen atopische Ekzeme von anderen Ekzemerkrankungen (irritativ-toxische Ekzeme, kontaktallergische Ekzeme), der Psoriasis palmoplantaris, der Tinea manuum et pedum sowie Palmoplantarkeratosen abgegrenzt werden.	↑↑	100% (14/14) konsensbasiert

Die wichtigsten Differenzialdiagnosen betreffen andere Ekzemkrankheiten (allergisches Kontaktekzem, irritativ-toxisches Kontaktekzem, mikrobielles Ekzem) sowie im Erwachsenenalter das Ekzemstadium der Mycosis fungoides .

Im Säuglingsalter ist das seborrhoische Ekzem (SE) nicht immer sicher von der AD zu differenzieren. In dieser Altersgruppe seltenere Differenzialdiagnosen stellen außerdem eine Skabies, eine Psoriasis und bestimmte genetische Erkrankungen sowie Immundefektsyndrome dar, die mit ekzematösen Hautveränderungen einhergehen können, wie z. B. Netherton Syndrom, Omenn-Syndrom, Wiskott-Aldrich-Syndrom, Hyper-IgE-Syndrom, Phenylketonurie bzw. autosomal-rezessive kongenitale Ichthyosen und Defekte des Biotinstoffwechsels. Insbesondere bei Säuglingen mit schwerem Ekzem / Erythrodermie und einer Gedeihstörung sowie weiteren klinischen Warnsignalen (z. B. Alopezie, Hepatosplenomegalie, atypischen Infektionen) ist eine zügige, interdisziplinäre Differentialdiagnostik unverzichtbar.⁹⁵

Hand- und Fußekzeme müssen häufig von der Psoriasis palmoplantaris abgegrenzt werden. Insbesondere sind eine Skabies sowie eine Tinea (manuum et pedum und hiermit evtl. assoziierte immunologisch bedingte Id-Reaktionen) sicher auszuschließen. Mischbilder von atopischen, irritativ-toxischen und kontaktallergisch bedingten Handekzemen sind häufig und dann hinsichtlich der Kausalität nicht eindeutig zu klassifizieren. Eine Reihe weiterer entzündlicher (auch infektiöser) Hautkrankheiten können im Einzelfall mit der AD verwechselt werden, so dass zur Abklärung die Diagnosesicherung durch entsprechend erfahrene Ärzte notwendig ist.

Objektivierung des Schweregrades

Bei Anwendung von Systemtherapien sollen die objektive Erkrankungsschwere und die subjektiven Erkrankungssymptome inkl. der Lebensqualität zu Beginn und im Verlauf dokumentiert werden.	↑↑	100% (14/14) konsensbasiert
Laborparameter (IgE, TARC, ECP, u.a.) sollten im klinischen Alltag nicht zur Erhebung des Schweregrades der AD bestimmt werden.	↓	100% (13/13) konsensbasiert

Sogenannte „objektive“ Haut-Scores dienen zur Dokumentation der Ausdehnung und des Schweregrades der AD-Läsionen. Validierte Haut-Scores, die häufig empfohlen werden⁹⁶, sind der SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis Index) sowie der EASI (Eczema Area and Severity Index). Mit dem objektiven SCORAD werden sowohl die Intensität der Hautveränderungen sowie deren Körperoberflächen-bezogenes Ausmaß, beim SCORAD (Index) zusätzlich auch subjektive Parameter (Schlaflosigkeit und Juckreiz)⁹⁷ einbezogen^{98, 99}. Die maximale Punktzahl (maximal schwer ausgeprägte AD) für den objektiven SCORAD beträgt 83, für den SCORAD (Index) 103 und die für den EASI 72. Ergänzend wird in klinischen Studien häufig auch das weniger detaillierte und damit einfacher zu erhebende IGA (Investigators' Global Assessment) verwendet, bei dem meist eine Skalierung des AD-Schweregrades von 0 bis maximal 4 Punkte eingesetzt wird.

Zusätzlich sollten insbesondere bei der Dokumentation von Systemtherapien auch patientenseitig-berichtete Aspekte anhand validierter Instrumente erfasst werden.¹⁰⁰ Dazu zählen neben den o.a. Symptomen Juckreiz und Schlaflosigkeit auch weitere Symptome und subjektive Belastungen bzw. Parameter (Erfassung z.B. mittels POEM-Fragebogen)¹⁰¹ und die Lebensqualität (Erfassung z.B. mit CDLQI/DLQI-Fragebogen).

Bei der Objektivierung der Schwere der Erkrankung können auch Komplikationen der AD und die extrakutane Komorbidität berücksichtigt werden.

Die Objektivierung des Schweregrades mit Laborparametern (TARC, ECP, EPX, löslicher IL-2R u.a.) eignet sich für Untersuchungen von Kohorten in klinischen Studien, nicht jedoch für die Individualdiagnostik im klinischen Alltag.¹⁰² Ein erhöhter Gesamt-IgE Wert zeigt eine atopische Diathese an, findet sich allerdings auch bei anderen Erkrankungen, so dass dieser Parameter nur eingeschränkt aussagekräftig ist.

Abklärung von Allergien bei AD: Grundsätzliches Vorgehen

Eine individuelle Allergiediagnostik soll bei Patient:innen mit AD bei entsprechendem Befund und Anamnese durchgeführt werden.	↑↑	100% (13/13) konsensbasiert
Ein ungezieltes „Allergie-Screening“ bei allen Patient:innen mit AD soll hingegen nicht erfolgen.	↓↓	
Die klinische Relevanz nachgewiesener Sensibilisierungen gegen Nahrungsmittelallergene für die AD soll im Einzelfall mittels Karenz und Provokationstestungen individuell ermittelt werden.	↑↑	
Die Durchführung von Epikutantestungen mit Proteinallergenen (sogenannter Atopie-Patch-Test) soll im Rahmen der Routinediagnostik nicht erfolgen.	↓↓	

Die Durchführung von Epikutantestungen mit niedermolekularen Substanzen zur Aufdeckung einer zusätzlichen Kontaktallergie **soll** bei AD bei anamnestischem oder klinischem Verdacht erfolgen.

↑↑

Pricktestungen und/oder die Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper soll bei klinischem Verdacht bzw. bei suggestiver Anamnese im Rahmen der individuellen Allergiediagnostik erwogen werden. Bei Säuglingen mit mittelschwerer bis schwerer AD, bei denen das Risiko für Nahrungsmittelallergien vom Soforttyp im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen deutlich erhöht ist, kann ein Screening gegen häufige, bislang vom Säugling nicht verzehrte und komplikationslos tolerierte Grundnahrungsmittel erwogen werden. Die klinische Relevanz der Sensibilisierungen soll im Einzelfall mittels Karenz und/oder oraler Provokationstestungen individuell ermittelt werden.

Die Durchführung von Epikutantestungen mit Proteinallergenen (sogenannter Atopie-Patch-Test) soll im Rahmen der Routinediagnostik nicht durchgeführt werden.

Die Bedeutung allergischer Reaktionen bei AD ist individuell zu überprüfen. Häufig lassen sich Sensibilisierungen gegenüber zahlreichen Umweltallergenen (wie z. B. Pollen, Tierhaare, Hausstaubmilben, Pilze und Nahrungsmittel) nachweisen. Hierfür stehen der Pricktest und Blutuntersuchungen (Nachweis spezifischer IgE-Antikörper) zur Verfügung. Die klinische Relevanz der Sensibilisierungen muss im Einzelfall mittels Karenz und/oder Provokationstestungen individuell ermittelt werden. Die Sensibilisierung allein rechtfertigt häufig keine Karenz- oder therapeutischen Maßnahmen.

Die Epikutantestung mit niedermolekularen Kontaktallergenen kann bei Patient:innen mit therapierefraktärer AD oder bei chronischem Verlauf eine zusätzliche allergische Kontaktdermatitis aufdecken.

Bei Epikutantestungen ist bei Patient:innen mit AD die veranlagungsbedingte erhöhte Hautirritabilität und eine daraus resultierende erhöhte Rate von falsch-positiven Testreaktionen zu berücksichtigen. Von besonderer Relevanz kann dies in Abhängigkeit von der gewählten Grundlage der Allergenzubereitung (z.B. wässrige Grundlage) sowie bei zeitgleich bestehender Exposition gegenüber weiteren individuell relevanten Aeroallergenen wie z.B. Pollen sein.¹⁰³⁻¹⁰⁶

1.8 Provokationsfaktoren der AD

Individuelle Triggerfaktoren der AD **sollen** identifiziert werden, um diese mit dem Ziel einer verlängerten Remission oder Clearance meiden oder behandeln zu können.

↑↑

100%
(13/13)
konsensbasiert

Der Kontakt zu Aeroallergenen **soll** bei sensibilisierten Patient:innen mit AD so weit wie möglich reduziert werden, wenn es in der Vorgeschichte durch diese zu Haut-Exazerbationen gekommen ist.

↑↑

100%
(13/13)
konsensbasiert

Die körperliche Aktivität soll bei Patient:innen mit AD nicht eingeschränkt werden.	↑↑	100% (13/13) konsensbasiert
Patient:innen mit AD sollen hautreizende Kleidung (Textilien mit rauen, groben Fasern, z.B. Wolle) meiden.	↑↑	100% (13/13) konsensbasiert
Patient:innen mit AD sollten Strategien zur Stressbewältigung erlernen.	↑	100% (12/12) konsensbasiert
Bei Bedarf soll eine psychosoziale Beratung erfolgen und bei Indikation eine Psychotherapie empfohlen werden.	↑↑	
Tabakrauch soll zur Prävention von Schüben der AD gemieden werden.	↑↑	100% (11/11) konsensbasiert

Der Stellenwert von Provokationsfaktoren ist individuell sehr unterschiedlich. Die Kenntnis der Provokationsfaktoren und ihrer Meidung bzw. Reduktion ist Teil eines individuellen Behandlungsplans. Zu den Provokationsfaktoren, die in diesem und in den unteren Abschnitten besprochen werden, gehören:

- Irritation der Haut u. a. durch bestimmte Textilien (z. B. Wolle), Schwitzen, falsche Hautreinigung, bestimmte berufliche Tätigkeiten (feuchtes Milieu, stark verschmutzende Tätigkeiten) und Tabakrauch
- IgE-vermittelte Allergien gegen Hausstaubmilben, Tierepithelien, Pollen, Nahrungsmittel (bei Kindern vor allem Kuhmilch, Hühnerei, Soja, Weizen, Haselnuss, Erdnuss und Fisch; bei Erwachsenen u. a. pollenassoziierte Nahrungsmittelallergene wie [Roh-] Obst und Gemüse, Nüsse)
- Mikrobielle Faktoren
- Klimatische Faktoren wie extreme Kälte und/oder Trockenheit, hohe Luftfeuchtigkeit

- Psychischer Stress bzw. emotionale Faktoren
- Hormonelle Faktoren (Schwangerschaft, Menstruation)

Reduktion von Pollenkontakt

Bei sensibilisierten Betroffenen kann es zu pollenbedingten Exazerbationen der AD kommen. Eine Verschlimmerung der AD kann entweder nach direktem Hautkontakt oder nach dem Einatmen von Pollenallergenen auftreten. Mit Pollen können Epikutantestreaktionen und in einer Provokationskammer bei sensibilisierten Patient:innen Ekzemschübe ausgelöst werden.¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ und es gibt saisonale Assoziationen zum Schweregrad der AD in Abhängigkeit vom Pollenflug bei einzelnen sensibilisierten Patient:innen.

Mit einer reduzierten Pollenkonzentration in Innenräumen können Schübe bei Patient:innen mit hoher Pollensensibilisierung daher möglicherweise verhindert werden. Hilfreich ist es, die Fenster während der Pollenflugzeit geschlossen zu halten oder Aktivitäten im Freien (z.B. Rasenmähen) in Gebieten mit hoher Pollenbelastung einzuschränken. Auch häufiges Lüften von Innenräumen bei Regenwetter oder in der Nacht/am frühen Morgen sowie die Verwendung von speziellen Pollenfiltern in Klimaanlage ist sinnvoll. Der Hautkontakt mit pollenbelasteter Kleidung oder Haustieren sollte vermieden werden. Aufgrund der geringeren Pollenbelastung wäre auch ein Aufenthalt in Höhenklima zu empfehlen.¹¹⁰
¹¹¹ Die Einhaltung dieser Maßnahmen kann sich jedoch als schwierig erweisen.¹¹¹

Meidung von Hausstaubmilben

Hausstaubmilben (HDM) können bei sensibilisierten AD-Patient:innen zu Schüben führen. Einige Hausstaubmilbenallergene, die durch spezifische IgE- oder Hautpricktests identifiziert werden, sind enzymatisch aktive Verbindungen, die die Permeabilitätsbarriere der Haut zerstören können und bei sensibilisierten Atopikern die Entwicklung einer ekzematischen Entzündung hervorrufen können.

Die Erkenntnisse über Techniken zur Meidung von HDM zur Prävention atopischer Schübe sind teilweise widersprüchlich.¹¹²⁻¹¹⁴ Als Maßnahmen zur Verringerung der Exposition gelten u. a. das Encasing von Matratzen, das bei Sensibilisierung gegen Hausstaubmilben bei AD von den GKV übernommen wird und eine ausreichende Belüftung in Innenräumen (Filter, gute Durchlüftung).

Meidung von Tierhaaren

Bei Tierhaar-Allergien wird empfohlen, entsprechende Tierkontakte zu meiden.¹¹¹ Insbesondere die Exposition gegenüber Katzenallergenen kann ein Risikofaktor für die Entwicklung entzündlicher Hautläsionen sowie respiratorischer Symptome bei sensibilisierten Patient:innen mit AD sein.¹¹⁵ Bei Hunden, die selten zur klinisch manifesten Allergie führen, kann dagegen ein Kontakt in den ersten Lebensjahren generell einen schützenden Effekt auf die Entwicklung von AD haben.¹¹⁶ In der aktuellen AWMF S3 Leitlinie zur Allergieprävention wird, anders als bei Katzen, nicht von einer Neuanschaffung von Hunden in atopischen Risikofamilien abgeraten.⁵⁰

Bewegung/Schwitzen/körperliche Aktivität

Bei AD-Patient:innen gehören Hitze und übermäßiges Schwitzen zu den Hauptfaktoren, die den Juckreiz verschlimmern.¹¹⁷ Schweiß enthält unter anderem Histamin, antimikrobielle Peptide und Proteasen, die Juckreiz auslösen können. Schweiß kann auch das Eindringen von Allergenen durch die geschädigte atopische Hautbarriere erleichtern, was zur Degranulation von Mastzellen führen kann.¹¹⁸
¹¹⁹ Schwitzen erfüllt wichtige Funktionen der Homöostase der Haut und der Temperaturregulation. Der Schweiß sollte jedoch unter nachfolgender konsequenter Anwendung von Emollienzen möglichst abgewaschen werden, um Juckreiz zu vermeiden. Die Evidenzlage für körperliche Aktivität als Auslöser von AD ist widersprüchlich und unvollständig.¹¹⁷ Zwar ist körperliche Aktivität häufig mit Schwitzen

verbunden, doch ist sie sowohl für die körperliche als auch für die geistige Gesundheit von herausragender Bedeutung, sodass Patient:innen mit AD nicht geraten werden sollte, sie zu vermeiden.

Kleidung

Bei Patient:innen mit AD können irritierende Stoffe mit groben Fasern wie Wolle ein Kribbeln, Juckreiz oder Hautreizungen verursachen. Die Evidenzlage hinsichtlich der Frage, welche Textilien zur Verwendung empfohlen und welche vermieden werden sollten, ist nicht eindeutig. Eine durch Kleidung bedingte Verschlimmerung kann auch subjektiv empfunden werden.¹²⁰ Ein Nachweis dafür, dass bestimmte Textilien die Schwere von AD verbessern, hat sich bisher in keiner qualitativ hochwertigen Studie ergeben.^{120, 121} Generell sind Textilien mit rauen Fasern, wie z. B. bestimmte Kleidungsstücke aus Wolle, und okklusive Kleidung, die zu Überhitzung führen, zu vermeiden. Ansonsten sollte die Wahl der Kleidung der individuellen Vorliebe der Betroffenen überlassen werden. Die meisten AD-Patient:innen vertragen Seide und Baumwolle gut, während der Kontakt mit Wolle häufig als hautreizend empfunden wird.

Psychische Belastung

Die Evidenz für einen Zusammenhang zwischen AD und psychischen Belastungen ist gut belegt.^{122, 123} Hierzu zählen intensiver, langandauernder und nicht-kontrollierbarer Stress; bedrückende und Angst auslösende Erlebnisse; sowie psychische Erkrankungen wie die Depression, Angsterkrankungen und die posttraumatische Belastungsstörung. Hohe psychische Belastung und hohe dermatologische Krankheitslast sind häufig mit einer verminderten Lebensqualität assoziiert. In größeren Studien berichten Patient:innen, dass Stress Juckreiz und Schübe der Erkrankung auslösen kann (siehe Kapitel 5.2 Psychoedukative, psychosoziale und psychotherapeutische Maßnahmen).^{124, 125} Dabei ist es schwierig festzustellen, ob die psychische Belastung eine Ursache oder eine Folge der Verschlimmerung von AD ist. In vielen Fällen kann von einer wechselseitigen Beziehung ausgegangen werden und die psychische Belastung ist sowohl Folge als auch Ursache der Ausprägung von AD. Weiterhin besteht eine positive Korrelation zwischen elterlichem (in den meisten Studien untersucht ist mütterlicher) Stress und AD des Kindes.^{126, 127}

Umweltbelastung

In einem systematischen Review über umweltepidemiologische Studien zum Thema Luftverschmutzung und AD wurden Belege dafür gefunden, dass kleine Partikel in der Luft (PM 2,5, d. h. Partikel mit einem Durchmesser von weniger als 2,5 µm), die zu den Feinstaub-Emissionen des Lkw-Verkehrs gehören, die AD-Prävalenz erhöhen. PM 2,5 bestehen hauptsächlich aus organischen Kohlenstoffverbindungen, Nitraten und Sulfaten. Für größere Partikel (PM10) oder SO₂ wurde in dem Review keine Auswirkung auf die Prävalenz von AD festgestellt.^{128, 129} Folgende zusätzliche umweltbedingte Risikofaktoren für AD wurden in einzelnen Studien¹³⁰ identifiziert: Kohlenmonoxid (CO)-Belastung im ersten Trimenon, CO-Belastung innerhalb der letzten 12 Monate mit einem CO-Gehalt von >1 ppm über dem jährlichen CO-Gehalt, hohe Gesamtkonzentrationen flüchtiger organischer Verbindungen (TVOC) im Kinderzimmer im Alter von 6 Monaten (erhöhtes Risiko von AD im Alter von 36 Monaten) sowie Stickstoffdioxid (NO₂), das in vier verschiedenen Studien als Risikofaktor für AD nachgewiesen wurde. Bislang wurde die Rolle von Schadstoffen als Triggerfaktor für bereits bestehende AD nicht ausreichend beschrieben.

Tabakrauch

In einer Metaanalyse wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen AD und aktivem Rauchen festgestellt (OR 1,87, 95 % Konfidenzintervall 1,32-2,63). Dieser Zusammenhang blieb auch signifikant, wenn die Auswertungen ausschließlich auf Kinder, ausschließlich auf Erwachsene oder nach

geografischer Region begrenzt wurden. Daten aus dem deutschen AD Register TREATgermany weisen darauf hin, dass Rauchen mit einer höheren Krankheitslast (u.a. schlechter kontrollierte AD, mehr Juckreiz) assoziiert ist.¹³¹ Darüber hinaus ist die Wirkung der Passivrauchexposition auf das Auftreten von AD-Schüben zwar gering, aber ebenfalls signifikant (OR 1,18, 95 % Konfidenzintervall 1,01-1,38). Passivrauchen wurde sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen mit der Prävalenz und dem Schweregrad von AD assoziiert.¹³²

1.9 Krankheitskosten

Behandler:innen sollen wirkstofffreie Therapeutika mit Arzneimittelstatus („Basistherapie“) bei Kindern bis zum 12. Lebensjahr (bei Entwicklungsstörungen 18. Lebensjahr) zu Lasten der GKV verordnen.	↑↑	100% (13/13) konsensbasiert
---	----	-----------------------------------

In Deutschland wie insgesamt in Europa ist die atopische Dermatitis mit relevanten Kosten verbunden.

Neben der hohen persönlichen Krankheitslast sind auch die ökonomischen Folgen der AD mit hohen direkten und indirekten Kosten von Bedeutung.^{133, 134} Auch die Belastung des Arbeitslebens ist jeweils signifikant höher als bei nicht Betroffenen.³²

Die Ausgaben für die Behandlung der AD können je nach Schwere der AD beträchtlich sein.¹³⁵

In einer neueren Studie wurden 1.291 erwachsene Patient:innen aus ganz Deutschland von August 2017 bis Juni 2019 eingeschlossen.¹³⁶ Die jährlichen Gesamtkosten für die AD wurde hier mit 3.616 € ± 6.452 € (Median 874 €) pro Patient ermittelt. Für PatientInnen mit leichter AD betrugen die jährlichen Kosten 1.466 € ± 3.029 € (Median 551 €) pro Patient, während sie für Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer AD 5.229 € ± 7538 € (Median 1791 €) betrugen. Die wirtschaftliche Gesamtbelastung für die Behandlung erwachsener Patient:innen mit AD in Deutschland wurde bei einer Prävalenz von ca. 2 % auf mehr als 2,2 Milliarden Euro geschätzt. Bei der weiteren Aufschlüsselung dieser Daten wurden verschiedenen Patientengruppen höhere Kosten festgestellt, z. B. bei Patient:innen, die Biologika verwenden (20 983 € gegenüber 2470 €).¹³⁵ In einer Regressionsanalyse wurden Geschlecht, Bildung und die Anzahl der durchgeführten Präventionsmaßnahmen als signifikante Prädiktoren für die Kosten ermittelt. Patient:innen, die mit Biologika behandelt wurden, zeigten durchweg bessere Ergebnisparameter und waren häufiger mit ihrer Behandlung zufrieden.

In einer strukturierten Abfrage von 1.189 Patient:innen in neun europäischen Ländern zu Kosten, die bei AD privat zu bezahlen sind, wurden diese im Durchschnitt mit 927 € berechnet, wobei Deutschland mit 941 € pro Jahr etwas über dem Durchschnitt lag.¹³⁷ Der größte Anteil entfiel dabei auf Kosten für Basistherapeutika, gefolgt von Kosten für Medikamente, die die Krankenversicherungen nicht übernehmen, sowie zusätzliche Kosten für Honorare von Ärzten oder für spezielle Leistungen wie z. B. Phototherapie. Die Höhe der privat zu entrichtenden Kosten lag bei AD somit viel höher als die, die in einer vergleichbaren Studie für die Psoriasis (224 €/Jahr in Deutschland, 2018) oder für die rheumatoide Arthritis errechnet wurden (628 € in Deutschland, 2004).

Aus den vorgenannten hohen Belastungen der Patient:innen und ihrer Angehörigen sowie den Gefahren einer Krankheitsprogression resultiert ein erheblicher klinischer und psychosozialer Versorgungsbedarf. Die „patient needs“ gehen dabei weit über die Abheilung der Hautveränderungen hinaus und betreffen alle Lebensbereiche.^{34, 35}

Sozial schwache Personengruppen sind nicht immer in der Lage, diese Eigenleistungen im notwendigen Umfang zu erbringen. Dies könnte z.B. ein Grund dafür sein, dass Patient:innen mit einem niedrigen Sozialstatus bei AD signifikant weniger häufig regelmäßige Hautpflege betreiben und zugleich einen höheren mittleren Schweregrad (SCORAD) und eine höhere Einbuße ihrer Lebensqualität (DLQI) aufweisen.^{22, 34}

Immer wieder rückt daher die Frage nach der Erstattungsfähigkeit von Externa in den Fokus, nachdem im Jahr 2004 vom Gesetzgeber im Rahmen des Modernisierungsgesetzes zur gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) die Erstattungsfähigkeit von nicht verschreibungspflichtigen Medikamenten ausgeschlossen wurde. Seitdem müssen die Kosten für wirkstofffreie Basistherapeutika mit Arzneimittelstatus, auch wenn diese harnstoffhaltig sind, von Patient:innen mit AD selbst getragen werden. Es gilt eine Ausnahmeregelung für Kinder bis zum 12. Lebensjahr bzw. bei Entwicklungsstörungen bis zum 18. Lebensjahr.

1.10 Therapiemanagement, allgemeine Aspekte

Ein individuelles Behandlungskonzept soll unter Berücksichtigung des Lebensalters, des Schweregrades, der psychosozialen Situation, der Triggerfaktoren und der Lokalisation der AD ausgearbeitet werden. Hier bietet sich ein strukturierter, gut verständlicher, schriftlicher Therapieplan an.	↑↑	100% (14/14) konsensbasiert
--	----	-----------------------------------

Die Behandlung der AD erfordert eine Vielzahl von Maßnahmen, die individuell auf die Patient:innen abgestimmt werden sollten. Hierzu gehört zum einen die Reduktion und Vermeidung individueller Exazerbationsfaktoren und zum anderen eine individuell angepasste, symptomorientierte Basistherapie sowie eine topische und/oder systemische, antiinflammatorische Behandlung. Eine besondere Herausforderung stellt die Therapie des oft quälenden Juckreizes dar.

1.11 Versorgungsstruktur: Verzahnung der ambulanten, stationären und rehabilitativen Versorgung

Bei hohem Schweregrad soll eine stationäre oder teilstationäre Behandlung erwogen werden.	↑↑	100% (13/13) konsensbasiert
Ambulante oder stationäre Rehabilitationsmaßnahmen sollen je nach Behandlungsbedarf für Patient:innen und deren Sorgeberechtigte angeboten werden.	↑↑	100% (14/14) konsensbasiert
Eine Teilnahme an einer evidenzbasierten, strukturierten, interdisziplinären AD-Schulung wie nach dem deutschen AGNES-Curriculum (Kinder und Jugendliche) oder ARNE (Erwachsene) soll empfohlen werden.	↑↑	100% (14/14) konsensbasiert

Die dermatologische Versorgung der atopischen Dermatitis ist inzwischen durch Versorgungsstudien gut charakterisiert.³³ Für die Beobachtung der Arzneimitteltherapie unter Alltagsbedingungen wurde ferner das Neurodermitis-Register TREAT gegründet.^{138, 139}

Aus allen Schriften wie auch aus den patientenbezogenen Studien geht hervor, dass ein hochgradiger Bedarf nach wirksamen, innovativen Therapieoptionen besteht. Angesichts der hohen chronischen Belastung vieler Patient:innen mit atopischer Dermatitis sowie einer Vielzahl von bisher nur unzureichend gedeckten „patient needs“ besteht bei den schwereren Formen ein erheblicher Bedarf nach wirksamen, zugelassenen systemischen Therapeutika. In den Versorgungstudien AtopicHealth 1 und 2 findet sich eine relevante Anzahl von Patient:innen mit hohem Bedarf, der mit den bisherigen Therapieoptionen nicht hinreichend gedeckt werden konnte.¹⁴⁰ Lücken in der Versorgung betreffen dabei sowohl den Einsatz von Systemtherapeutika³³ wie auch die erforderlichen Maßnahmen der Prävention und Edukation.¹⁴¹

Die Arzneimittelversorgung weist in Deutschland zudem erhebliche regionale Disparitäten auf und ist insgesamt sehr heterogen.¹² Auffallend ist der vergleichsweise hohe Einsatz systemischer Glukokortikosteroide im Vergleich zu anderen Systemtherapeutika inklusive Biologika. In der topischen Wirkstofftherapie dominieren mit über 85% der eingesetzten Wirkstoffe ebenfalls mit Abstand die Glukokortikosteroide, während die topischen Immunmodulatoren mit unter 10% Anteil vergleichsweise selten eingesetzt werden.

Bei atopischer Dermatitis der Jugendlichen und Erwachsenen sind vorwiegend Dermatolog:innen und zum Teil Hausärzt:innen, im Kindesalter zum Teil auch noch Kinderärzt:innen die häufigsten Verordner. Die Therapie der AD erfolgt in Deutschland, Österreich und der Schweiz in der Regel ambulant. In ambulanten Behandlungseinrichtungen und Tageskliniken / teilstationärer Betreuung werden insbesondere Kombinationsbehandlungen bzw. ambulante Rehabilitationsmaßnahmen durchgeführt. Für Eltern von erkrankten Kindern sowie für Patient:innen ab dem 8. Lebensjahr stehen strukturierte und evaluierte Schulungsangebote zur Verfügung. Stationäre Aufenthalte dienen der Interventionstherapie bei schweren Schüben der AD oder der Therapie von schweren Komplikationen (Eczema herpeticum, schwere bakterielle Superinfektionen der Haut) oder bei medizinischer Notwendigkeit der Abklärung von Provokationsfaktoren (z. B. orale Provokationstestungen in Notfallbereitschaft).

Die ambulante und stationäre Rehabilitation erfolgt grundsätzlich qualitätsgesichert (vergl.¹⁴²⁻¹⁴⁴) in einem interdisziplinären Ansatz. Der Bedarf für eine stationäre Rehabilitation ist gegeben, wenn nach zusammenfassender Bewertung aller sozialmedizinischen Kriterien nach Ausschöpfen der verfügbaren ambulanten Behandlungsmöglichkeiten das Therapieziel nicht erreicht werden kann.

Ziel der Rehabilitation ist die Integration von Betroffenen in den normalen Alltag. Sie soll den Patient:innen und ihrer Umgebung (Schule Beruf, Freizeit) einen besseren Umgang mit der AD ermöglichen. Insbesondere zu erwägen sind stationäre Maßnahmen bei verunsicherten Familien mit undifferenzierten Therapieansätzen sowie Maßnahmen mit der Zielvorgabe von Nahrungsmittelprovokationen, insbesondere im DBPCFC (doppelblinde, plazebokontrollierte Nahrungsmittelprovokation) -Setting. Auf die aktuell überarbeitete Leitlinie zur stationären Rehabilitation von erwachsenen Patient:innen mit AD wird verwiesen.^{142, 143} Gesamtziel einer stationären Rehabilitation ist das Erreichen der bestmöglichen „funktionalen Gesundheit“ gemäß den ICF-Kriterien „Funktion, Aktivität und Teilhabe“.

1.12 Stufenplan

Die Therapie der AD ist den unterschiedlichen individuellen Phasen je nach Schwere und Chronizität anzupassen. Das folgende Stufenschema ist deshalb nur ein Anhaltspunkt, der je nach Lebensalter, Erkrankungsverlauf, Lokalisation und individuellem Leidensdruck angepasst werden soll.

Eine der klinischen Ausprägung angepasste Stufentherapie soll bei AD durchgeführt werden.	↑↑	100% (10/10) konsensbasiert
--	----	-----------------------------------

Stufe 3: Moderate – schwere Ekzeme	Erforderliche Maßnahmen der vorherigen Stufen + Systemtherapie *
--	--



Stufe 2: Leichte – moderate Ekzeme	Erforderliche Maßnahmen der vorherigen Stufe + Topische Therapie mit TCS/TCI** ***
--	--



Stufe 1: Trockene Haut	Topische Basistherapie Vermeidung von Triggerfaktoren
--------------------------------------	--

*Eine UV-Therapie kann ab Stufe 3, insbesondere im Erwachsenenalter, indiziert sein. Cave: keine Kombination von UV-Therapie mit Ciclosporin oder topischen Calcineurininhibitoren

**First-line Therapie: In der Regel topische Glukokortikosteroide, bei Unverträglichkeit/Nichtwirksamkeit und an besonderen Lokalisationen (z.B. Gesicht, intertriginöse Hautareale, Anogenitalbereich) topische Calcineurininhibitoren

***Die zusätzliche Anwendung von antipruriginösen und antiseptischen Wirkstoffen kann erwogen werden.

Abbildung 1: Stufentherapie der AD²

² Anmerkung: Abbildung 1 enthält aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht alle Verfahren, die in dieser Leitlinie diskutiert werden.

2. Topische Therapie

2.1 Basistherapie mit Emollienzien und Moisturizer

Bei Patient:innen mit AD sollen schonende Reinigungs- und Badeverfahren zur Anwendung kommen, insbesondere bei akut entzündeter oder superinfizierter Haut.	↑↑	100% (10/10) konsensbasiert
Dusch- oder Vollbäder bei Patient:innen mit AD sollten möglichst kurz-andauernd und mit mäßig warmem Wasser durchgeführt werden.	↑	100% (11/11) konsensbasiert
Patient:innen mit AD sollten keine alkalischen Seifen verwenden.	↓	100% (11/11) konsensbasiert
Patient:innen mit AD sollten regelmäßig Körperpflegeprodukte verwenden, die keine relevanten Reizstoffe oder Kontaktallergene enthalten.	↑	
Patient:innen mit AD sollen bedarfsgerecht und regelmäßig Emollienzien als Basistherapie der gestörten Hautbarriere anwenden.	↑↑	100% (12/12) konsensbasiert
Für die Basistherapie sollten Patient:innen mit AD individuell angepasste Externa, z.B. im Sommer hydrophilere Cremes und im Winter Externa mit höherem Fettgehalt verwenden.	↑	100% (13/13) konsensbasiert
Patient:innen mit AD sollen Emollienzien unmittelbar nach dem Baden oder Duschen und nach Trockentupfen der Haut auftragen.	↑↑	100% (12/12) konsensbasiert

Bei AD sollen Emollienzen bedarfsgerecht als Basistherapie zur Verhinderung von Schüben und zur Linderung der Symptome auch im schubfreien Intervall eingesetzt werden.	↑↑	100% (12/12) konsensbasiert
--	----	-----------------------------------

Eine Störung der epidermalen Hautbarrierefunktion, die sich klinisch als trockene Haut äußert und das Eindringen von Allergenen sowie anderen möglichen schädlichen Stoffen in die Oberhaut begünstigt, ist eines der charakteristischen Merkmale der AD..⁴⁴

Zu den bekanntesten Anomalien gehört die Filaggrin-Mutation,¹⁴⁵ aber auch andere Genvarianten im epidermalen Differenzierungskomplex^{40, 41} sowie Veränderungen bei Proteasen und Proteaseinhibitoren und eine veränderte Zusammensetzung der epidermalen Lipide (Cholesterin, Ceramide, freie Fettsäuren) spielen in der Pathophysiologie der Erkrankung eine Rolle.¹⁴⁶⁻¹⁴⁹ Auch werden eine Reihe von Hautbarrieremolekülen wie Filaggrin durch Th2 Zytokine bei AD herunterreguliert, was regelhaft zu Barrieredefekten in entzündeter Haut bei AD führt.⁴³ Die Behandlungsmaßnahmen zur Verbesserung der gestörten Hautbarrierefunktion bzw. zur Aufrechterhaltung der normalen Funktion werden häufig als „Hautpflege“ bezeichnet; dazu gehören auch Maßnahmen zur Vermeidung irritativer Einflüsse. Besser wäre es, anstelle von „Hautpflege“ von „Basistherapie der gestörten Hautbarrierefunktion“ zu sprechen. Für die Behandlung mit Emollienzen wird häufig der Begriff „wirkstofffreie Vehikel“ verwendet, um sie von pharmakotherapeutischen Verfahren abzugrenzen;¹⁵⁰⁻¹⁵² tatsächlich sind nur wenige Emollienzen als Arzneimittel, dafür aber umso häufiger als Kosmetika oder Medizinprodukte zugelassen.¹⁵³⁻¹⁵⁶

Das Hauptprinzip dieser Basistherapie der gestörten Hautbarrierefunktion besteht darin, der oberen Epidermis Lipide zuzuführen, um die Hautbarriere wiederherzustellen.

Reinigen und Baden

Hauthygiene spielt eine wichtige Rolle bei der Behandlung von AD, insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern. In der Literatur werden alkalische Seifen im Vergleich zu Flüssigreinigern mit einem der Hautoberfläche entsprechenden pH-Wert und Fettgehalt teilweise negativ bewertet.¹⁵⁷ Baden wird generell als besser angesehen als Waschen oder Duschen - insbesondere bei Kleinkindern - auch im Hinblick auf die sozialen Interaktionen zwischen Säuglingen und Eltern spielt Baden eine wichtige Rolle.^{158, 159} Die Wassertemperatur sollte nicht zu hoch sein ¹⁶⁰. Ein kürzlich erschienener systematischer Review hat festgestellt, dass tägliches Baden oder Duschen nicht mit einer Zunahme der Krankheitsschwere einhergeht, so dass Patient*innen mit AD von Baden oder Duschen nicht abgeraten werden sollte.¹⁶¹

Die Haut sollte gründlich, aber schonend und sorgfältig gereinigt werden, um Krusten zu beseitigen und bakterielle Verunreinigungen im Falle einer Superinfektion mechanisch zu entfernen. Es können Produkte mit oder ohne Antiseptika verwendet werden; allerdings ist die Wirkungsdauer von Antiseptika eher kurz, die mechanische Reinigung ist wahrscheinlich wichtiger. Reinigende Stoffe sind in verschiedenen galenischen Formen (Syndets, wässrige Lösungen) erhältlich. Sie sollen nicht hautreizend sein und keine starken Allergene enthalten.^{162, 163} Der pH-Wert sollte zwischen 5 und 6 liegen. In einer kleinen randomisierten kontrollierten Studie zur Häufigkeit von Bädern wurde kein Unterschied zwischen zweimal wöchentlichem und täglichem Baden festgestellt.¹⁶⁴

Bei Säuglingen ist es einfacher, die erste Stufe der schonenden Reinigung auf dem Wickeltisch durchzuführen als direkt in der Badewanne. Die mechanische Komponente der Reinigung hilft,

Bakterien aus der Hornschicht zu entfernen. Nach einer weiteren Reinigung erfolgt eine kurze Spülung in der Badewanne (27 - 30 °C). Eine kurze Badedauer (ca. 5 Minuten) und die Verwendung von Badeölen können dazu dienen, eine Austrocknung der Epidermis zu vermeiden. Topische Emollientien werden vorzugsweise direkt nach dem Bad oder der Dusche nach dem Trockentupfen der Haut aufgetragen, wenn die Haut noch leicht feucht ist.¹⁶⁵ Die meisten in Europa handelsüblichen Badeöle sind praktisch frei von proteinhaltigen Allergenen.¹⁶⁶ Eine aktuelle Studie hat keinen Nachweis für einen Nutzen von Badezusätzen zusätzlich zu standardmäßigen Therapien erbracht¹⁶⁷, während eine Meta-Analyse zu dem Ergebnis kam, dass einige Badezusätze wie Salz aus dem toten Meer, Hafermehl oder natürliche Öle möglicherweise einen größeren Nutzen bringen und den Bedarf an oder die Nebenwirkungen von pharmakologischen Behandlungen verringern.¹⁶⁸

Auch der Zusatz von Natriumchlorid (Salz) zu ölhaltigen Bädern wurde wegen der keratolytischen und hautbefeuchtenden Wirkung in Konzentrationen von bis zu 5 % empfohlen.¹⁶⁹ Bei Erwachsenen wurden höhere Salzkonzentrationen mit dem Zusatz von Magnesium verwendet, um die Wirkung der Balneotherapie im Toten Meer nachzuahmen, auch in Verbindung mit einer UV-Therapie,¹⁷⁰ siehe hierzu auch das Kapitel 5.1 Phototherapie. Für das Kindesalter liegen hierzu keine Ergebnisse kontrollierter Studien vor.

Der Zusatz von Antiseptika wie Natriumhypochlorit (Bleichbäder) wird im Kapitel 2.3 Antimikrobielle Therapie näher ausgeführt.

Behandlung mit Emollientien

Basistherapie mit Emollientien

Die Basistherapie der Haut mit Emollientien steht im Zentrum jeder Behandlung der AD und sollte dauerhaft erfolgen.^{171, 172} Emollientien enthalten oft Moisturizer („Feuchtigkeitscreme“) wie z. B. Harnstoff oder Glycerin, welche die Hydratation des Stratum corneum fördern und zusätzlich Moleküle, die den Wasserverlust verringern.

In dieser Leitlinie werden „Emollientien“ als *„topische Zubereitungen mit Vehikel-Substanzen ohne Wirkstoffe“* definiert, während „Emollientien plus“ bedeutet: *„topische Zubereitungen mit Vehikel-Substanzen plus Wirkstoffzusätze, die nicht als Arzneistoffe zu werten sind.“*¹⁷³

Die alleinige Anwendung von Emollientien kann bei mildem Schweregrad der Hautentzündung in Einzelfällen ausreichend sein. Der akute Schub soll grundsätzlich zunächst mit entzündungshemmenden Stoffen behandelt werden, parallel dazu wird (siehe Kapitel 2.2. Antientzündliche Therapie) die Applikation der Emollientien als Basisbehandlung fortgesetzt. Die Hydratation der Haut wird hierbei in der Regel durch eine mindestens zweimal tägliche Anwendung von Emollientien auf hydrophiler Basis aufrechterhalten.¹⁵²

Im Hinblick auf die Galenik der Rezeptur sollten neben den Präferenzen der Patient:innen und ihrer Pflegepersonen auch jahreszeitliche Unterschiede berücksichtigt werden (mehr Hydrophilie im Sommer, mehr Fettgehalt vorzugsweise im Winter). Auch spielen die Lokalisation der erkrankten Körperareale eine Rolle (z. B. Pasten für intertriginöse Bereiche, nicht zu fettend für das Gesicht).

Bei chronischen Läsionen sind lipophile Grundstoffe zur Stärkung der Barriere einzusetzen.

Bei der Basistherapie spielt die aufgetragene Menge des Topikums eine entscheidende Rolle. Sie kann sich an der Finger-Tip-Unit-Regel orientieren: Eine Finger-Tip-Unit (FTU) ist die Salbenmenge, die aus

einer Tube mit einer Öffnung von 5 mm Durchmesser ausgedrückt, von der distalen Hautfalte bis zur Spitze des Zeigefingers abgemessen wird (ca. 0,5 g); diese Menge ist ausreichend für die Anwendung auf zwei Handflächen eines Erwachsenen, was etwa 2 % der Körperoberfläche eines Erwachsenen entspricht.¹⁵¹

Aufgrund der Kosten einer qualitativ hochwertigen Emollienzen-Therapie mit einem geringen Gehalt an Kontaktallergenen oder potentiell irritativen Stoffen werden diese oft nur eingeschränkt eingesetzt, da sie bei Jugendlichen ab 12 Jahren grundsätzlich nicht verschreibungspflichtig bzw. erstattungsfähig sind und in der Regel große Mengen benötigt werden (oftmals bis zu 250-500 g pro Woche).¹⁷⁴ (siehe auch Kap. 1.9 Krankheitskosten)

Bei Verwendung von reinen Ölprodukten wie Kokosnuss- oder Olivenöl anstelle von Emulsionen trocknet die Haut aus und zeigt einen erhöhten transepidermalen Wasserverlust.¹⁷⁵

Emollienzen mit Zusätzen von nicht pharmakologisch aktiven Wirksubstanzen (Emollienzen plus)

Mehrere arzneimittelfreie Produkte zur topischen Behandlung der AD enthalten Wirkstoffe, erfüllen aber weder die Definition eines topischen Arzneimittels noch benötigen sie eine Zulassung. Diese Produkte, die in der europäischen Leitlinie als „Emollienzen plus“ bezeichnet werden, enthalten beispielsweise Flavonoide wie Licochalcon A, Saponine und Riboflavine aus proteinfreien Junghaferextrakten, bakterielle Lysate aus *Aquaphilus dolomiae* oder *Vitreoscilla filiformis* oder ein synthetisches Derivat von Menthol wie Menthoxypropandiol.¹⁷³

Kontrollierte, kleinere Studien mit Effekten auf Patient:innenzufriedenheit, Ekzemschwere oder Juckreiz wurden für ein Produkt mit Licochalcone A (LA) Lotion (LA+Omega6+Ceramid3+Glycerin) (REF 174) und für eine Creme mit einem 5%-igen Lysat des nicht-pathogenen Bakteriums *Vitreoscilla filiformis*¹⁷⁶ publiziert. Weiterhin wurden in offenen Beobachtungsstudien positive Effekte von *Aquaphilus dolomiae* und *Rhealba* u.a. auf den Juckreiz beschrieben.^{177, 178}

Zur Verbesserung der feuchtigkeitsspendenden Wirkung der Emollienzen werden verschiedene Inhaltsstoffe wie Harnstoff, Glycerin oder Propylenglykol verwendet. Emollienzen können auch durch andere Inhaltsstoffe wie Tannin, Ammoniumbituminosulfonat, Flavonoide oder ungesättigte Fettsäuren wie Omega-3- oder Omega-6-Verbindungen angereichert werden.

In einem Cochrane-Review wurden Emollienzen mit und ohne Moisturizer („Feuchtigkeitscreme“) miteinander verglichen. Hierbei zeigte sich für die Moisturizer-haltigen Externa eine bessere Wirkung in Bezug auf die Verringerung des von den Prüfarzten berichteten Schweregrads sowie auf die Reduktion von Krankheitsschüben und des Einsatzes von Kortikosteroiden.¹⁷⁹ In einigen Studien wurden Glycerin-haltige Feuchtigkeitscremes versus Vehikel oder Placebo verglichen^{154, 171}. In der Glycerin-Gruppe berichteten mehr Teilnehmer:innen über eine Verbesserung des Hautzustandes, aber der kleinste relevante Unterschied (Minimal Important Difference, MID) wurde nicht erreicht.¹⁸⁰

Einige Studien untersuchten ölhaltige Moisturizer versus keine Behandlung oder Vehikel – hier ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. In einer Studie traten in der mit Öl-haltigen Emollienzen behandelten Gruppe weniger Krankheitsschübe auf, und es wurden weniger topische Steroide eingesetzt. Insgesamt erwies sich bei verschiedenen gemessenen Ergebnissen eine aktive topische Behandlung in Kombination mit Moisturizern als wirksamer als eine alleinige Behandlung mit Emollienzen.^{179, 181}

Es wird empfohlen, Emollienzen unmittelbar nach dem Baden oder Duschen und Trockentupfen der Haut aufzutragen.

Insbesondere bei Kindern unter 2 Jahren sollten nur Zubereitungen verwendet werden, die keine eiweißhaltigen Allergene oder Haptene (wie Lanolin/Wollwachsalkohol) enthalten, die zu IgE-vermittelten Sensibilisierungen gegen Eiweiße führen können oder Kontaktallergien auslösen können.^{105, 163}

Weitere Inhaltsstoffe sind Flavonoide, Riboflavine oder Saponine sowie Bakterienlysate (siehe auch „Antimikrobielle Therapie“) aus *Aquafilus dolomiae* oder *Vitrioscilla filiformis*^{176, 182, 183} oder Junghafer.¹⁸⁴ Oral verabreichte ungesättigte Fettsäuren wie Gammalinolensäure aus Nachtkerzenöl oder Eicosapentaensäure aus Fischölen wurden als wertvolle Inhaltsstoffe untersucht, die die Barrierefunktion verbessern könnten und die Akzeptanz der Patient:innen erhöhen sollen.

Prävention

Der Einsatz von Emollienzen hat einen festen Platz in der Sekundär- und Tertiärprävention bei Patient:innen mit AD. In einer kleineren randomisierten, kontrollierten Studie ließ sich unter Gräserpollenexposition im Vergleich zu keiner Anwendung einer Basistherapie ein stabilisierender Schutzeffekt einer konsequenten Basistherapie bezüglich der kutanen Inflammation und des Hautmikrobioms bei Gräserpollen-sensibilisierten Erwachsenen mit mittelschwerer AD beobachten.¹⁰⁸ Die Evidenzlage zur primärpräventiven Wirkung von Emollienzen ist widersprüchlich: Neugeborene mit hohem Atopie-/AD-Risiko, die täglich mit Emollienzen behandelt wurden, entwickelten im ersten Lebensjahr weniger AD und/oder allergische Sensibilisierungen.^{185, 186} In zwei größeren und längeren Studien mit einer weniger strikten Intervention konnten diese Effekte nicht bestätigt werden.^{187, 188} Aufgrund der kontroversen Studienlage wird derzeit eine tägliche Ganzkörperbehandlung von hautgesunden Säuglingen mit Emollienzen mit dem Ziel der primären Prävention von Allergien und Ekzemen nicht empfohlen, weitere Studien zu der Thematik werden aber derzeit noch durchgeführt (vergl. AWMF S3 Leitlinie Allergieprävention).⁵⁰

Sicherheit

Bei Patient:innen, bei denen eine topische entzündungshemmende Behandlung angezeigt ist, besteht bei der alleinigen Verwendung von Emollienzen ein erhebliches Risiko der Dissemination von bakteriellen oder viralen Infektionen, die bei AD typisch sind.¹⁸⁹

Emollienzen können mit irritativen und allergischen Nebenwirkungen assoziiert sein. Emollienzen können Inhaltsstoffe enthalten, die eine Kontaktsensibilisierung bewirken können, wie z. B. Emulgatoren, Konservierungsmittel oder Duftstoffe.^{105, 163, 190, 191} Je nach Körperstelle können bei Betroffenen mit „empfindlicher Haut“ auch lokale Reizungen wie Stechen oder Brennen auftreten.¹⁹² Die Hautverträglichkeit topischer Präparate ist interindividuell sehr unterschiedlich, weshalb dies bei der Behandlung von Patient:innen mit AD berücksichtigt werden muss.

Harnstoff kann bei Säuglingen zu Hautreizungen führen und sollte daher in dieser Altersgruppe gemieden werden. Kleinkinder sollten mit niedrigeren Konzentrationen an Harnstoff behandelt werden als Erwachsene. Glycerin scheint besser toleriert zu werden als Harnstoff und Natriumchlorid.¹⁷¹

Propylenglycol kann bei Kindern unter 2 Jahren zu Hautreizungen führen.

Badeöle sollen keine allergenen Eiweiße enthalten. Erdnuss- und Kokosnussöl – Zubereitungen können das Risiko einer Sensibilisierung erhöhen. In Pflegeprodukten mit raffinierten Ölen sind in der Regel keine allergenen Eiweiße mehr enthalten.¹⁶⁶

2.2. Antientzündliche Therapie

Topische Glukokortikosteroide (TCS) sollen als antiinflammatorische Wirkstoffe bei der Behandlung der AD eingesetzt werden.	↑↑	100% (13/13) konsensbasiert
Topische Calcineurin-Inhibitoren (TCI) sollen als antiinflammatorische Wirkstoffe bei der Behandlung der AD eingesetzt werden.	↑↑	

Die „Fingertip-Unit-Regel“ sollte beim Einsatz antiinflammatorischer Topika verwendet und den Patient:innen erklärt werden.	↑	100% (13/13) konsensbasiert
--	---	-----------------------------------

TCS sollen bei AD zur Behandlung von akuten Schüben eingesetzt werden.	↑↑	100% (13/13) konsensbasiert
Auf Bedenken oder Ängste der Patient:innen oder ihrer Sorgeberechtigten gegenüber Glukokortikosteroiden soll angemessen eingegangen werden.	↑↑	100% (12/12) konsensbasiert
Aufgrund des Profils unerwünschter Arzneimittelwirkungen von TCS sollen TCI in Problemarealen (Gesicht, intertriginöse Bereiche, Anogenitalbereich), als bevorzugte Langzeittherapie eingesetzt werden.	↑↑	100% (13/13) konsensbasiert
TCI sollen bei Nichtansprechen oder Kontraindikationen der TCS eingesetzt werden.	↑↑	100% (13/13) konsensbasiert

Eine proaktive Therapie (i.d.R. zweimal wöchentlich) mit einem geeigneten TCS oder einem geeigneten TCI (siehe Hintergrundtext) soll bedarfsgerecht durchgeführt werden, um das Rezidivrisiko zu verringern.	↑↑	100% (12/12) konsensbasiert
---	----	-----------------------------------

Eine wirksame topische Therapie hängt von drei Grundprinzipien ab: ausreichende Stärke der Wirkstoffe, ausreichende Dosierung und korrekte Anwendung.¹¹¹ Als topische antientzündliche

Therapien sind aktuell in Europa Glukokortikosteroide (TCS) und Calcineurin-Inhibitoren (TCI) zugelassen.

Bei der topischen antientzündlichen Therapie unterscheidet man das reaktive vom proaktiven Management. Bei der reaktiven Behandlung wird das entzündungshemmende Präparat auf die sichtbaren Hautläsionen aufgetragen und nach dem Abklingen bzw. dem fast vollständigen Abklingen der Läsionen abgesetzt. Die proaktive Therapie stellt eine Kombination aus einer vorher festgelegten, langfristigen Therapie mit einem antiinflammatorischen Wirkstoff, der in der Regel zweimal wöchentlich auf die zuvor entzündeten Hautstellen aufgetragen wird, und einer großzügigen täglichen Anwendung von Emollienzien zur Basistherapie am gesamten Körper.¹⁹³ Die proaktive Behandlung erfolgt somit im Anschluss nach der reaktiven Therapie eines akuten Schubs, nachdem die sichtbaren entzündlichen Läsionen erfolgreich mit einer regulären antientzündlichen Therapie behandelt worden sind. Die Dauer des proaktiven Managements wird in der Regel an den Schweregrad und die Persistenz der Erkrankung angepasst.¹⁹⁴

Patient:innen mit akuten, erosiven und nässenden Läsionen vertragen manchmal keine topische Applikation von Cremes oder Salben und können zunächst mit „feuchten Wickeln“ behandelt werden, bis das Nässen aufhört. Bestehen klinische Zeichen einer Superinfektion der Haut, sollte eine zusätzliche topische antiseptische Therapie, bei sehr ausgeprägter Symptomatik auch eine systemische Antibiotikatherapie in Betracht gezogen werden. Feuchte Wickel mit Wirkstoffzusätzen sind bei akuter AD hochwirksam und verbessern die Verträglichkeit. Die Behandlung mit feuchten Verbänden mit verdünnten oder niedrigpotenten Glukokortikosteroiden (Gruppe II, III, übliche Verdünnung: 1:3-1:10, in der Regel ist eine Anwendung über einige Tage ausreichend) ist eine sichere Krisenintervention zur Behandlung schwerer und/oder refraktärer Schübe von AD, wobei als einzige ernste unerwünschte Wirkung die vorübergehende systemische Bioaktivität der Glukokortikosteroide berichtet wird.¹⁹⁵⁻¹⁹⁸

Topische Glukokortikosteroide

Wirkmechanismen und Wirksamkeit

Topische Glukokortikosteroide (TCS) werden stadienadaptiert bei akuten und chronischen Entzündungen der Haut bei AD in Abhängigkeit von der Symptomatik (v. a. Juckreiz, Schlaflosigkeit) als First Line Therapie eingesetzt.^{199, 200} Die lipophile Eigenschaft und das geringe Molekulargewicht von TCS ermöglichen ein gutes Eindringen in die Haut und die Bindung an einen Steroidrezeptor im Zytoplasma. Der TCS-Rezeptorkomplex wirkt als Transkriptionsfaktor mit zweifacher Aktivität, d. h. er verringert die Synthese proinflammatorischer Zytokine und erhöht die Synthese entzündungshemmender Mediatoren. TCS haben eine immunsuppressive Wirkung, sie regulieren zahlreiche Aspekte der Immunantwort herab und hemmen u.a. T-Lymphozytenfunktionen.

Die Wirkstärke der topischen Glukokortikosteroide wird nach Niedner in Klassen eingeteilt, die von schwach wirksam (Klasse I) bis sehr stark wirksam (Klasse IV) reichen.²⁰¹ Die Klassifikation nach Niedner wird in dieser Leitlinie verwendet. Die US-amerikanische Klassifikation ist anders und unterscheidet 7 Gruppen: von VII (schwächste) bis I (stärkste Wirkung). Moderne, doppelt veresterte TCS (Hydrocortisonbutyrate, Hydrocortisonacetat, Hydrocortisonvalerat, Prednicarbat, Methylprednisolonacetat, Mometasonfuroat) haben eine ausgeprägte antientzündliche, aber keine starke antiproliferative Wirkung und damit ein niedrigeres atrophogenes Potential.^{202, 203}

Dosierung: akuter Schub, Kurzzeit-, Langzeitbehandlung

Bei der Wahl eines TCS sollten neben der Wirkstärke auch die galenische Formulierung, das Alter der Patient:innen und die Körperfläche, auf die das Präparat aufgetragen werden soll, berücksichtigt werden. Bei Kindern sind in der Regel schwach bis mittelstark wirksame TCS zu verwenden. Jugendliche und erwachsene Patient:innen können unter fachärztlicher Aufsicht bei einem akuten AD-Schub für kurze Zeit auch stark und palmar sowie plantar sehr stark wirksame TCS verwenden. Auch bei jüngeren Altersgruppen werden gelegentlich stark und sehr stark wirksame TCS unter fachärztlicher Aufsicht eingesetzt.

Für die Behandlung des Gesichts und insbesondere der periorbitalen Region oder anderer sensibler Bereiche (Falten, Hals) sollten TCS, wenn überhaupt dann möglichst kurz, d.h. für nur wenige Tage - und ausschließlich schwach bis mittelstark wirksame TCS (Klasse I und II) - verwendet werden.²⁰⁴

Bei milder Krankheitsaktivität ermöglicht eine geringe Menge von TCS zweimal wöchentlich (durchschnittliche Menge pro Monat im Bereich von 15 g bei Säuglingen, 30 g bei Kindern und bis zu 60-90 g bei Jugendlichen und Erwachsenen, mehr oder weniger angepasst an die betroffene Körperoberfläche) in Verbindung mit einer großzügigen täglichen Anwendung von Emollientien eine gute wöchentliche Erhaltungstherapie.

Patient:innen mit mittelschwerer oder schwerer AD können von einer langfristigen proaktiven Behandlung mit einem mittelstark bis stark wirksamen TCS profitieren. Es hat sich gezeigt, dass die Anwendung von Fluticasonpropionat (TCS Klasse III) oder Methylprednisolonacetat 0,1% (TCS Klasse II) zweimal pro Woche zu einer deutlichen Reduktion von AD-Schüben führen kann. Vergleichbare Erfahrungen liegen auch für andere TCS der Klassen II und III außerhalb von klinischen Studien vor.^{199, 200, 205}

Sicherheit

Stark und sehr stark wirksame TCS der Klassen III und IV können systemisch resorbiert werden. Sie führen eher zu einer Suppression der Nebennierenfunktion als Präparate der Klassen I und II. Insbesondere doppelt veresterte TCS der Klasse III (Mometasonfuroat, Fluticasonpropionate) sollten

aufgrund der positiven Nutzen- /Riskorelation bevorzugt angewendet werden.²⁰³ Fälle von signifikanter Nebennierensuppression bei Langzeitanwendung von TCS sind selten.²⁰⁶ Ghajar et al. betrachteten 9 Studien (n=371), in denen die Serumkortisolspiegel nach zweiwöchiger Anwendung von TCS gemessen wurden. Bei TCS mit schwacher bis mittlerer Wirkstärke wurde kein Risiko für eine Nebennierensuppression nach kurzzeitiger Anwendung festgestellt.²⁰⁷ Fishbein et al. untersuchten 12 Studien mit 2.224 Kindern, die TCS erhielten. Bei 4 von 157 erfassten Teilnehmer:innen (3 %) wurde eine leichte Nebennierensuppression festgestellt.²⁰⁸

Zu den lokalen Nebenwirkungen von TCS gehören eine Vielzahl von Hautveränderungen, meist im Sinne einer Hautatrophie, die bei älteren Glukokortikosteroiden der Klassen III und IV häufiger auftritt als bei neueren, doppel-veresterten Wirkstoffen und als bei schwächeren TCS der Klasse II. Lokale Hautveränderungen manifestieren sich als sichtbare Verdünnung und Fältelung der Haut, Entwicklung von Teleangiectasien (rubeosis steroidea), spontane Narbenbildung (pseudo-cicatrices stellares), Ekchymosen, Striae distensae (Dehnungsstreifen) und Hypertrichose.²⁰⁹ Selten können TCS eine Kontaktallergie verursachen, die schwer von der AD abgrenzbar sein kann.

Ein Review von 11 Studien ergab eine Prävalenzrate von Brennen, Pruritus, Irritation oder Wärme nach der Anwendung von TCS bei <1% bis 6% der Behandelten.²¹⁰

Bei Säuglingen kann die unsachgemäße Anwendung von hochwirksamen TCS im Windelbereich zu Granuloma gluteale infantum oder sogar zu einem iatrogenen Cushing-Syndrom führen.²¹¹

Das Risiko für Komplikationen am Auge durch TCS scheint gering zu sein. Die Anwendung von TCS auf den Augenlidern und im periorbitalen Bereich bei Erwachsenen mit AD, auch über längere Zeiträume, wurde nicht mit der Entwicklung eines Glaukoms oder Katarakts in Verbindung gebracht.²¹² Es gibt jedoch vereinzelte Fallberichte über eine Erhöhung des Augeninnendrucks nach topischer Anwendung von TCS, daher sollten sich die behandelnden Ärzt:innen dieses potenziellen Risikos bewusst sein.^{213,}

214

Im Gesicht kann durch eine unangemessene Langzeitanwendung von stark oder sehr stark wirksamen TCS (Klasse III, IV) eine rosaceaähnliche Dermatitis bzw. eine periorale Dermatitis ausgelöst werden, und die Haut kann von TCS abhängig werden („Red-Skin-Syndrom“ oder „Kortikosteroid-Entzugssyndrom“). Charakteristisch sind anhaltende Erytheme, Brennen und Stechen, die vor allem im Gesicht und im Genitalbereich bei Frauen beobachtet wurden.²¹⁵

Monitoring

Monitoring durch körperliche Untersuchung auf kutane Nebenwirkungen während der Langzeitanwendung von starken TCS ist sehr wichtig.

Juckreiz, der mit Hilfe der numerischen Ratingskala für Juckreiz (NRS) bewertet werden kann, ist das entscheidende Symptom für die Beurteilung des Ansprechens auf die Behandlung. Zusätzlich zur kontinuierlichen Hautpflege mit Emollientien kann die 1x tägliche Anwendung eines schwach oder mittelstark wirksamen TCS erforderlich sein, um den Juckreiz anfangs zu lindern.^{216, 217} Zur Vermeidung von Rebounds kann die Dosis allmählich reduziert werden, wobei der Nutzen des „Ausschleichens“ in keiner kontrollierten Studie nachgewiesen wurde. Zur Dosisreduktion kann auf ein weniger starkes Glukokortikoid umgestellt oder ein stärkeres mit reduzierter Anwendungsfrequenz beibehalten werden (intermittierende Therapie). Die effektivste Methode, um Glukokortikosteroide zu sparen und steroidbedingte Nebenwirkungen zu vermeiden, besteht darin, die entzündungshemmende Behandlung frühzeitig zu beginnen und sie während der akuten Schübe intensiv anzuwenden.¹¹¹

Kombination mit anderen Therapien

Die Kombination von TCS mit topischen Calcineurin-Inhibitoren (TCI) an derselben Stelle ist während der initialen Therapiephase nicht sinnvoll. Zumindest bei pädiatrischen Patient:innen mit schwerer AD waren die Wirksamkeit und das Sicherheitsprofil von 1%iger Pimecrolimus-Creme in Kombination mit

Fluticason ähnlich wie bei Fluticason allein.²¹⁸ In der Ausschleichphase der TCS kann eine Kombination mit TCI an derselben Stelle von Nutzen sein. Darüber hinaus ist es gängige Praxis, empfindliche Körperbereiche wie das Gesicht (Prädilektionsstelle für Hautverdünnung unter TCS -Therapie) mit TCI zu behandeln, während andere betroffene Körperbereiche mit TCS therapiert werden. Eine Erstbehandlung mit TCS kann auch in empfindlichen Körperarealen bei einem akuten Schub in Betracht gezogen werden, um Hautreaktionen auf TCI (Brennen und Stechen) an der Applikationsstelle möglichst gering zu halten.¹⁹⁴

Besondere Hinweise

Unter Patient:innen ist die Angst vor Nebenwirkungen durch die Anwendung von Glukokortikosteroiden (Kortikophobie) weit verbreitet. Sie kann mit standardisierten Instrumenten (z. B. anhand des TOPICOP-Scores²¹⁹) quantifiziert und im Management berücksichtigt werden, um einen besseren Therapieerfolg zu erreichen.²²⁰⁻²²²

Während der Schwangerschaft und Stillzeit sollten, wenn möglich niedrig- bis mittelstarke TCS verwendet werden (siehe Kapitel 6.2. Schwangerschaft).²²³

Topische Calcineurin-Inhibitoren

Wirkmechanismen und Wirksamkeit

Zwei topische Calcineurin-Inhibitoren (TCI) (Tacrolimus-Salbe und Pimecrolimus-Creme) sind für die Behandlung der AD zugelassen. Pimecrolimus-Creme (1 %) ist in der EU ab einem Alter von 3 Monaten, Tacrolimus-Salbe (0,03 %) ab 2 Jahren und die 0,1%ige Tacrolimus-Salbe ab 16 Jahren zugelassen. TCIs haben eine immunsuppressive Wirkung, sie reduzieren die Aktivität des Phosphorylase-Enzyms Calcineurin und hemmen damit die Aktivierung von T-Lymphozyten. Die transepidermale Penetration von TCI ist geringer als die von TCS.^{224, 225} TCI sind eine Erstlinientherapie für empfindliche Hautbereiche, in denen die Anwendung von TCS wahrscheinlich mit Nebenwirkungen verbunden ist, oder in Bereichen, in denen bereits Nebenwirkungen von TCS aufgetreten sind. Die Wirksamkeit beider Wirkstoffe wurde in klinischen Studien für die Kurzzeitanwendung (drei Wochen)^{226, 227} und die Langzeitanwendung bis zu einem Jahr im Vergleich zu Vehikel nachgewiesen.^{228, 229}

Bei Erwachsenen hat eine proaktive Langzeitbehandlung über eine Dauer von 12 Monaten mit 0,1%iger Tacrolimus-Salbe eine gute Wirksamkeit zur Prävention von Schüben gezeigt, ähnlich wie bei TCS der Klasse III.²³⁰⁻²³² Die proaktive Behandlung war mit einer Reduktion der Anzahl der Schübe und der Verbesserung der Lebensqualität sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern verbunden.^{233, 234} Pimecrolimus-Creme wurde bei Säuglingen und Kindern in einer Kombinationsbehandlung mit TCS untersucht^{235, 236}, wobei ein TCS verabreicht wurde, wenn ein Schub auftrat. Auch für Kinder unter 2 Jahren liegen Daten für Pimecrolimus vor.^{237, 238}

Dosierung: akuter Schub, Kurzzeit-, Langzeitbehandlung

Die entzündungshemmende Wirkung von 0,1%iger Tacrolimus-Salbe ist vergleichbar mit der eines Glukokortikoids der Klasse II-III^{230, 231, 239}, dabei ist 0,1%ige Tacrolimus-Salbe wirksamer als 0,03% Tacrolimus-Salbe oder 1%ige Pimecrolimus-Creme.²³²

Sicherheit

Sicherheitsdaten zu beiden TCI wurden in zahlreichen klinischen Studien und Registern erfasst, und es wurden hochwertige Langzeit-Sicherheitsdaten auf der Grundlage von Studien über 10 Jahre mit Tacrolimus und 5 Jahre mit Pimecrolimus veröffentlicht, die die Sicherheit dieser antientzündlichen Therapie in der täglichen Praxis belegen.^{240, 241}

TCI induzieren keine Hautatrophie.^{242, 243} Dadurch sind sie für den Einsatz auf empfindlichen Körperstellen wie der Augenlidregion, der perioralen Haut, dem Genitalbereich, der Achselregion oder der Leistenfalte den TCS überlegen und für eine Langzeitbehandlung geeignet. Darüber hinaus kann die Behandlung mit TCI möglicherweise einige der Nebenwirkungen von TCS bei der Anwendung an empfindlichen Stellen beheben.²⁴⁴

Als häufigste Nebenwirkung wurde ein vorübergehendes Wärmegefühl, Kribbeln oder Brennen an der Applikationsstelle beobachtet, das bis zu einer Stunde anhalten kann.^{218, 231} Diese Nebenwirkung klingt jedoch in der Regel innerhalb weniger Tage wieder ab.²⁴⁵ Bei einigen Patient:innen kommt es auch zu einer vorübergehenden Verschlechterung der Krankheit. Diese Nebenwirkungen treten bei Tacrolimus-Salbe häufiger auf als bei Pimecrolimus-Creme, insbesondere, wenn sie auf akut entzündete Haut aufgetragen werden. Bei einigen Patient:innen führten diese zum Abbruch der Behandlung. Bei einem akuten Krankheitsschub sollte daher eine Erstbehandlung mit TCS in Betracht gezogen werden, um diese Hautreaktionen an der Applikationsstelle möglichst gering zu halten.¹⁹⁴ Bei einigen Patient:innen kann der Konsum von Alkohol eine vorübergehende, aber ausgeprägte

Gesichtsrotung unter Therapie mit TCS auslösen; diese harmlose, aber lästige Nebenwirkung ist selbst intraindividuell bei Patient:innen sehr inkonsistent.

In einigen Studien wurden während der TCI-Behandlung generalisierte Virusinfektionen wie Eczema herpeticum oder Eczema molluscatum beobachtet^{246, 247}, während in zahlreichen anderen klinischen Studien keine erhöhte Häufigkeit bzw. nur eine vorübergehende Zunahme der Virusinfektionen nachgewiesen wurde.^{246, 248-250}

Nach anfänglichen Bedenken aus Tierversuchen, die zu einer Black-Box-Warnung seitens der US-amerikanischen Gesundheitsbehörde (FDA) führten, wurden in zahlreichen Studien keine überzeugenden Belege für ein erhöhtes Lymphomrisiko unter TCI-Therapie beim Menschen gefunden.²⁵¹ Eine Langzeit-Sicherheitsstudie über 10 Jahre mit 0,03%iger oder 0,1%iger Tacrolimus-Salbe bei Kindern ergab kein erhöhtes Krebs- oder Lymphomrisiko.²⁵² Die Anwendung von TCI ist nicht mit einem erhöhten Risiko für nicht-melanotischen Hautkrebs, sonstigen Malignomen oder Photokarzinogenität assoziiert.^{241, 253-257} In einer retrospektiven Kohortenstudie mit mehr als 90.000 Teilnehmer:innen über einen Zeitraum von zehn Jahren wurde kein erhöhtes Risiko für Basalzellkarzinome oder Plattenepithelkarzinome beobachtet.²⁵⁸ In der JOELLE-Studie wurde das Risiko von Lymphomen und Hautkrebs in Verbindung mit der Anwendung von TCI und TCS an einer sehr großen Kohorte pädiatrischer und erwachsener Patient:innen untersucht und eine positive Assoziation festgestellt. Aufgrund des Studiendesigns konnten jedoch verzerrende Faktoren (Confounder) wie der Schweregrad der Erkrankung nicht ausgeschlossen werden.²⁵⁹ In einer neueren prospektiven pädiatrischen Kohorten-Beobachtungsstudie (APPLES, n=7.954) wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen der regelmäßigen Anwendung von Tacrolimus und einem erhöhten Lymphomrisiko über einen Nachbeobachtungszeitraum von 10 Jahren festgestellt. Angesichts der Tatsache, dass die langfristige orale Einnahme von Ciclosporin (Calcineurin-Inhibitor) mit einem erhöhten Photokarzinogenitätsrisiko bei organtransplantierten Patient:innen in Verbindung gebracht wird, sollte die Exposition der Haut gegenüber Sonnenlicht möglichst gering gehalten werden, und allen Patient:innen, die TCI erhalten, sollte ein wirksamer UV-Schutz durch Sonnenschutzmittel und geeignete Kleidung empfohlen werden. Außerdem ist die Kombination von TCI und Phototherapie zu vermeiden.²⁶⁰

Alle Ärzt:innen sollten die US-amerikanische Black-Box-Warnung vor der Behandlung mit TCI-Inhibitoren kennen und dies mit ihren Patient:innen besprechen, um die Adhärenz zu verbessern, auch wenn die Beobachtungsstudien keinen überzeugenden Zusammenhang zwischen der Langzeitbehandlung mit TCI und der Entwicklung von Karzinomen ergeben haben.²⁵²

Monitoring

Monitoring durch körperliche Untersuchung auf kutane Nebenwirkungen während der Langzeitanwendung von TCS und TCI ist wichtig (siehe auch Abschnitt Sicherheit).

Besondere Hinweise

Obwohl TCI in der Schwangerschaft und Stillzeit nicht zugelassen sind (siehe Kapitel 6.2 Schwangerschaft), ist eine Off-Label-Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit möglich, da für die gesamte Substanzklasse kein teratogenes Potenzial bekannt ist.²²³

Zukünftige topische Therapien

In Japan wurde Delgocitinib für die Anwendung bei AD zugelassen.^{261, 262} In einer vierwöchigen Studie zeigte der selektive JAK-1- und JAK-2-Inhibitor Ruxolitinib, der topisch mittlerweile in den USA für die Indikation AD ab 12 Jahren zugelassen wurde, eine ähnliche oder sogar höhere Wirksamkeit bei leichter bis mittelschwerer AD im Vergleich zu Triamcinolon-Creme.²⁶³ Andere JAK-Inhibitoren mit ähnlicher oder anderer Selektivität (Beprocitinib) befinden sich in frühen Entwicklungsphasen für die topische Therapie.

Zu den weiteren in der Entwicklung befindlichen Therapien gehört Tapinarof, ein Aryl-Hydrocarbon-Rezeptor-Agonist, der nach 12 Wochen zweimal täglich eine größere Wirksamkeit bei der AD-Behandlung zeigte als Vehikel.²⁶⁴

Der Transient-Receptor-Potential-Vanilloid-1 (TRPV1)-Antagonist PAC-14028 wurde in einer Phase-IIb-Studie an Patient:innen mit leichter bis mittelschwerer AD untersucht und zeigte eine signifikant stärkere Reduktion des globalen Schweregradscores IGA als eine Vehikel-Creme. Allerdings waren die Unterschiede von SCORAD und EASI im Vergleich zur Vehikel-Creme statistisch nicht signifikant.²⁶⁵

2.3 Antimikrobielle Therapie

Die zusätzliche Behandlung mit topischen Antiseptika sollte bei Patient:innen mit AD mit evidenter Superinfektion erfolgen.	↑	100% (12/12) konsensbasiert
--	---	-----------------------------------

Antibakterielle Therapie

Bei Patient:innen mit AD mit großflächigen superinfizierten Läsionen soll eine systemische Antibiotikatherapie erfolgen.	↑↑	100% (12/12) konsensbasiert
Die Anwendung von topischen Antibiotika soll bei AD nicht erfolgen, da die Gefahr einer Resistenzentwicklung und einer Sensibilisierung besteht.	↓↓	100% (11/11) konsensbasiert

Die Prävalenz der Kolonisierung mit *Staphylococcus aureus* (SA) bei Patient:innen mit AD liegt bei über 80 % für die läsionale Haut und bei 40 % für die nicht läsionale Haut im Vergleich zu 10 % bei gesunden Menschen, wobei diese Werte stark von den verwendeten Nachweismethoden abhängen. Die Dichte der Kolonisation korreliert mit dem Schweregrad der AD.²⁶⁶ Topische Glukokortikosteroide und Calcineurin-Inhibitoren und auch antientzündliche System-Therapie reduzieren die Kolonisierungsrate von SA bei AD. Obwohl AD-Patient:innen anfällig für SA-Kolonisation sind, entwickeln die meisten von SA besiedelten AD-Patient:innen keine erkennbaren Anzeichen einer Infektion (d. h. nässende, honigfarbene Krusten und Pusteln). Die klinischen Zeichen einer Hautentzündung während eines AD-Schubs können Symptome einer Hautinfektion überlagern, was die Diagnose einer zusätzlichen Hautinfektion bei AD schwierig machen kann.⁵ Bakterienabstriche sind nicht hilfreich, solange keine antibiotische Systemtherapie geplant ist oder multiresistente Bakterienarten bei Patient:innen selbst oder seinen/ihren Kontaktpersonen zuvor nachgewiesen worden waren. Es gibt eine Reihe von Mechanismen, durch die SA eine ekzematöse Entzündung triggern kann, darunter die Freisetzung von Superantigen-Toxinen, die die T-Zell-Aktivierung von Superantigen-spezifischen und Allergen-spezifischen T-Zellen verstärken, die Expression von IgE-Antikörpern gegen Staphylokokken, die erhöhte Expression von IL-31, die zu Juckreiz und in der Folge zu Kratzen führt und die Herunterregulation von Adhäsionsmolekülen.^{5, 267, 268} Darüber hinaus erhöht die Produktion von Superantigenen die Expression von alternativen Glukokortikoidrezeptoren, die nicht an topische Glukokortikosteroide binden, was zu einer Therapieresistenz führt.²⁶⁹ Die Biofilmbildung durch AD-assoziierte Staphylokokken spielt sicherlich auch eine wichtige Rolle beim Verschluss der Schweißkanäle und führt zu Entzündungen und Pruritus.²⁶⁹ Biofilm-produzierende SA sind mit dem Schweregrad der AD assoziiert.²⁷⁰

Die Produktion von Toxinen und Biofilm wird über bakterielle Kommunikation, das Quorum Sensing, gesteuert. Interessanterweise können verschiedene Koagulase-negative Staphylokokken das Quorum Sensing und somit unter anderem die Expression hautschädigender Proteine wie z. B. des phenol-soluble modulins α inhibieren.²⁷¹ Zudem können Kommensale SA-spezifische antimikrobielle Peptide exprimieren, und korrelieren somit negativ mit der SA-Besiedelung.²⁷² Dies verdeutlicht die Bedeutung

der Diversität im Zusammenhang mit dem gesunden Hautmikrobiom. Es gibt verschiedene Möglichkeiten, das Hautmikrobiom aktiv zu verändern: Prä- und Probiotika, Hautmikrobiom-Transplantationen, und die Veränderung der Mikroumgebung.²⁷³ Positive Ergebnisse wurden mit Hitze-inaktivierten *Lactobacillus johnsonii* NCC 533 oder einer topischen Transplantation mit *Roseomonas mucosa* von Gesunden erzielt.^{274, 275} Da bei AD der Haut-pH erhöht ist und ein niedriger Haut pH Wert das SA Wachstum hemmt, ist die aktive Reduktion des Haut pH Wertes ein weiterer möglicher Ansatzpunkt in der AD-Therapie.^{276, 277}

Ein Cochrane-Review von George et al.²⁷⁸ mit 41 Studien und 1.753 Teilnehmer:innen untersuchte die Wirkung drei verschiedener Interventionen zur Reduktion der Belastung mit SA auf der Haut von Menschen auf die AD und Lebensqualität. Es wurden Interventionsstudien mit oralen Antibiotika, topischen Steroid-/Antibiotika Kombinationen und Bleichbädern analysiert und der Effekt auf SA-Reduktion und klinische Endpunkte untersucht. Lediglich bei der Anwendung von topischen Steroid-/Antibiotika Kombinationen wurde im Vergleich zur ausschließlichen Steroidtherapie ein signifikanter, aber schwacher Effekt auf Globalscores der AD errechnet, während systemische Antibiotika und Bleichbäder in der Metaanalyse keine signifikanten Effekte zeigten. Die Qualität der Evidenz aus diesen Studien wurde von den Autoren als gering bewertet.

In acht RCT wurden behandelte Textilien (Seide, Silber, Borretschöl und Ethylen-Vinylalkohol-Fasern) versus Placebo untersucht; wegen des heterogenen Designs wurden die Studien nicht gepoolt,¹²¹ wobei es zur Verbesserung des Schweregradscores der AD SCORAD in jeweils zwei Studien mit Seiden und Silber-Textilien kam. Die Autoren schlossen, dass die Evidenz für eine Empfehlung für den Einsatz von Funktionstextilien in der AD-Behandlung schwach ist.

Eine künftige Option zur Reduktion von SA könnte eine Phagentherapie darstellen. So war die Gabe des SA Phagen SaGU1 insbesondere in Ko-Kultur mit *S. epidermidis* effektiv in der Reduzierung von SA auf der Haut, ohne die Gefahr der Antibiotika-Resistenzbildung.²⁷⁹ Ebenfalls vielversprechend ist die Entwicklung von Anti-SA-Impfungen, welche jedoch noch in der Entwicklung sind.²⁸⁰

Antivirale Therapie

Das Eczema herpeticatum soll umgehend mit einer systemischen antiviralen Therapie behandelt werden.	↑↑	100% (10/10) konsensbasiert
--	----	-----------------------------------

Virusinfektionen wie Herpes simplex, Varicella zoster, Molluscum contagiosum, und Coxsackie-Viren treten bei AD-Patient:innen häufiger auf als bei Gesunden, wobei eine Tendenz zu disseminierten, weit verbreiteten Erkrankungen besteht.^{281, 282}

Das **Eczema herpeticatum (EH)**, eine disseminierte Infektion mit dem Herpes-simplex-Virus (HSV), stellt eine potenziell schwerwiegende Komplikation von AD dar, die sofortige ärztliche Behandlung erfordert. Bei den Patient:innen, meist Kindern, kommt es zu charakteristisch monomorphen, disseminierten Bläschen, Fieber und Lymphadenopathie, zusätzlich können Komplikationen wie Keratokonjunktivitis, Hepatitis, Meningitis und Enzephalitis auftreten.⁶ Prädisponierende Faktoren für eine erste oder rezidivierende EH-Episode sind ein frühes Auftreten sowie schwere oder unbehandelte

Formen von AD mit hohen IgE-Werten und atopischen Komorbiditäten (extrinsische AD).²⁸³ Die Vorbehandlung mit topischen Glukokortikosteroiden ist nicht mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von EH verbunden.²⁸¹ Es gibt keine Belege dafür, dass während einer EH-Episode eine Unterbrechung der topischen entzündungshemmenden Behandlungen zu empfehlen ist.²⁸³ Die Therapie der Wahl des EH ist die systemische Behandlung mit Aciclovir oder Valaciclovir.²⁸⁴ Die Behandlung soll sofort eingeleitet werden, sobald die klinische Diagnose gestellt ist.¹¹⁰

Eine Infektion mit dem **Varizella-Zoster-Virus (VZV)** bei einem immunkompetenten Kind ist in der Regel eine milde, selbstlimitierende Erkrankung. Es ist jedoch bekannt, dass diese Infektion eine sekundäre lokale oder systemische bakterielle Infektion begünstigen kann, und bei Kindern mit AD ist dies ein besonderes Problem. In älteren Studien wurde die Sicherheit und Wirksamkeit der VZV-Impfung bei diesen Kindern nachgewiesen, da sie von dieser Impfung zu profitieren scheinen.²⁸⁵ Außerdem ist die Immunreaktion auf den VZV-Impfstoff bei Kindern mit AD vergleichbar mit der gesunder Kinder.²⁸⁶ Daher sollten Eltern atopischer Kinder ermutigt werden, ihre Kinder entsprechend den jeweiligen vor Ort geltenden Leitlinien vollständig impfen zu lassen. Auch sollte eine VZV Totimpfung mit VZV-Glykoprotein gE gem. der STIKO Empfehlung ab ≥ 60 Jahren, bei geplanter immunmodulatorischer Therapie z.B. mit JAK Inhibitoren bei erwachsenen Patienten mit AD auch früher durchgeführt werden.

Eine Infektion mit dem **Molluscum contagiosum-Virus (MCV)** ist in der Regel eine gutartige, selbstlimitierende Erkrankung. Disseminierte Infektionen treten besonders bei jungen Patient:innen mit schwerer AD auf. Es gibt eine Vielzahl von Topika wie Cantharidin, Kaliumhydroxid, Tretinoin-Creme, topisches Cidofovir, deren Wirksamkeit bislang nicht in umfangreichen RCT belegt wurde.^{287, 288} Physikalische Therapien wie Kryotherapie und Kürettage, werden ebenfalls eingesetzt. Sie können aber mit einer Hautirritation oder Narbenbildung einhergehen, bei Kindern ein belastendes Ereignis darstellen und sind unter Berücksichtigung des selbstlimitierenden Verlaufs von MCV-Infektionen unter Nutzen/Risiko-Gesichtspunkten abzuwägen.¹⁸⁹ Die topische Therapie der AD mit TCS sollte während einer MCV-Infektion fortgesetzt werden.

Das **Coxsackie-Virus-Exanthem (CE, Eczema coxsackium)** ist eine disseminierte Form der Coxsackie-Virusinfektion, die meist bei Kindern mit aktiven AD-Läsionen auftritt.²⁸⁹ Der A6-Stamm des Coxsackie-Virus führt zu atypischen Krankheitsbildern, die als diffuse Form (Läsionen am Rumpf), akrale Form (Läsionen hauptsächlich an den Akren) oder Coxsackie-Virus-Exanthem (disseminierte Läsionen auf bereits bestehenden ekzematösen Stellen) klassifiziert werden.²⁹⁰ Diese Form des Hautausschlags kann mit bullöser Impetigo oder einem Eczema herpeticum verwechselt werden.^{291, 292}

AD-Patient:innen sollen die empfohlenen regionalen Impfprogramme wahrnehmen.

Antimykotische Therapie

Eine topische oder systemische antimykotische Therapie sollte bei Patient:innen mit AD insbesondere bei der „Head and Neck“-Variante der AD durchgeführt werden.	↑	100% (10/10) konsensbasiert
---	---	-----------------------------------

Trotz der Rolle als Kommensale auf der gesunden menschlichen Haut wird dem Hefepilz *Malassezia* spp. eine pathogene Rolle bei AD zugeschrieben, da es hier möglicherweise zu Wechselwirkungen mit der lokalen Immunantwort und der Barrierefunktion der Haut kommt. Durch eine gestörte Hautbarriere können *Malassezia* spp. Keratinozyten und dendritische Zellen aktivieren, was zur Ausschüttung einer Reihe von entzündungsfördernden Zytokinen wie IL-4, IL-13 und IL 17 führt.²⁹³
²⁹⁴⁻²⁹⁶ Der Nutzen einer topischen oder systemischen antimykotischen Therapie für Patient:innen mit AD wurde in mehreren RCT untersucht.²⁹⁷⁻²⁹⁹ Die uneinheitlichen Ergebnisse dieser klinischen Studien sind möglicherweise auf Auswahlverzerrungen zurückzuführen. Möglicherweise sind antimykotische Therapien bei bestimmten Untergruppen von AD verschieden wirksam. Eine antimykotische Therapie bei Patient:innen mit einer AD vom Head-Neck-Typ und einer nachweisbaren IgE-vermittelten Sensibilisierung gegen *Malassezia* hat einen Nutzen gezeigt.³⁰⁰ Es hat sich außerdem gezeigt, dass die Sensibilisierung gegen diesen die Haut besiedelnden Hefepilz mit der Krankheitsaktivität korrelieren kann.³⁰¹ Zu den am häufigsten verordneten Antimykotika bei AD-Patient:innen gehören Azole wie Ketoconazol und Itraconazol, die auch gewisse entzündungshemmende Eigenschaften haben.²⁹⁸ Aufgrund des besseren Verhältnisses zwischen Nutzen und Nebenwirkungen sollten für die systemische Therapie vorzugsweise Imidazolderivate (Fluconazol oder Itraconazol) und weniger Ketoconazol eingesetzt werden. Zusammenfassend kann eine antimykotische Therapie entweder mit topischem Ketoconazol oder Ciclopiroxolamin oder mit systemischem Itraconazol oder Fluconazol für Patient:innen in Betracht gezogen werden, die an einer AD vom Head-Neck-Typ leiden, insbesondere für Patient:innen mit einer eindeutigen IgE-Sensibilisierung gegen *Malassezia* spp.

3. Antipruriginöse Therapie

Juckreiz ist ein führendes klinisches Symptom der AD und stellt auch eine besondere psychische Herausforderung und Belastung dar. Die Behandlung des Juckreizes bei AD erfordert einen multidimensionalen Ansatz, der sowohl eine medikamentöse Juckreizbehandlung als auch die Behandlung von Juckreiz-auslösenden Faktoren wie z.B. trockene Haut (Juckreiz durch Barrierestörung), Entzündung der Haut (Juckreiz durch Entzündungsmediatoren) und psychische Belastung (Juckreiz durch neuroendokrine Veränderungen, veränderte Reiz-Wahrnehmung und -Verarbeitung) berücksichtigt. Die Mehrzahl der in der Behandlung der AD eingesetzten Therapeutika zielt auf die Behandlung der Entzündung ab und hat meist einen indirekten Effekt auf den Juckreiz. Nur eine begrenzte Anzahl von Studien untersuchte bislang explizit juckreizlindernde Therapeutika bei Patient:innen mit AD. Juckreizlindernde Effekte psychoedukativer, Stress-reduzierender und psychotherapeutischer Behandlungsansätze werden in Kapitel 5.2 Psychoedukative, psychosoziale und psychotherapeutische Maßnahmen dargestellt.

Antipruriginöse Wirkung entzündungshemmender Therapien

Zur antipruriginösen Behandlung sollen antiinflammatorische topische und systemtherapeutische Behandlungen bedarfsgerecht eingesetzt werden.	↑↑	>75% (9/10) konsensbasiert
---	----	----------------------------------

Entzündungshemmende Präparate, sowohl topische als auch systemische, können Juckreiz signifikant lindern.

Topische Glukokortikosteroide wirken zwar nicht direkt juckreizstillend,³⁰² die entzündungshemmende Wirkung wurde jedoch in mehreren Studien, in denen Pruritus zu den untersuchten Endpunkten gehörte, als juckreizstillend beschrieben.³⁰³

Topische Calcineurin-Inhibitoren bewirken ebenfalls eine signifikante Linderung des Pruritus bei AD. Sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern tritt bereits nach den ersten Behandlungstagen eine Reduktion des Juckreizes ein. Im Vergleich zu Vehikel zeigte sich, dass bei AD-Patient:innen topische Calcineurin-Inhibitoren den Juckreiz signifikant verringerten.³⁰³

Dupilumab als systemischer Inhibitor des IL-4 und IL-13 Rezeptors zeigte eine hohe und mehrfach bestätigte Wirksamkeit bei der Verringerung des Juckreizes von Patient:innen mit AD.³⁰⁴⁻³⁰⁷ Ähnliche Daten liegen für andere systemische Wirkstoffe vor, die kürzlich für die Behandlung von AD zugelassen wurden, wie Tralokinumab, Baricitinib, Upadacitinib und Abrocitinib (siehe entsprechende Kapitel). Eine Metaanalyse von 1.505 Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer AD ergab, dass Dupilumab seine juckreizstillenden Eigenschaften bei Erwachsenen und Jugendlichen bereits nach 2 bzw. 5 Tagen zu entfalten begann. Das Ansprechen nahm mit der Zeit zu und hielt bis zum Ende der Studien an (bis zu 1 Jahr).³⁰⁵ Die Reduktion des Juckreizes unter JAK Inhibitoren tritt noch intensiver und rascher ein, für Upadacitinib und Abrocitinib liegen hierzu für das Erwachsenenalter direkt vergleichende kontrollierte Studien vor.^{308, 309}

Antipruriginöse Therapie

Polidocanol

Die zusätzliche Verwendung von Polidocanol kann zur Juckreizbehandlung bei AD erwogen werden.	0	100% (9/9) konsensbasiert
---	---	---------------------------------

In Fallserien wurde die Wirksamkeit einer Kombination aus dem Anästhetikum Polidocanol und 5 % Harnstoff beschrieben.³¹⁰ Bei Kindern mit AD zeigte die Kombination eine Besserung des Juckreizes um 30 % im Vergleich zu einem Emollienzen.³¹¹ Polidocanol ist in Europa nicht für die Behandlung von AD zugelassen, es sind jedoch OTC-Produkte erhältlich.

Capsaicin

Capsaicin ist ein natürlich vorkommendes Alkaloid und als Inhaltsstoff in Chilischoten, der hauptsächlich für ihre Schärfe verantwortlich ist. Es bindet an den TRPV1-Ionenkanal, der auf vielen Juckreiz-vermittelnden C-Fasern vorhanden ist, und sorgt für die Depletierung von Neuropeptiden. Capsaicin wird als juckreizstillendes Mittel bei verschiedenen Dermatosen empfohlen. In Bezug auf AD wurde in experimentellen Studien³¹² und Fallserien³¹³ über eine deutliche Juckreizlinderung berichtet. Allerdings sind die praktische Umsetzung in der Behandlung und die Aufdosierung aufgrund der initial hohen Ausschüttung von Missempfindungen auslösenden Neuropeptiden schwierig. Bisher wurde keine kontrollierte Studie hierzu veröffentlicht.

Topische Antihistaminika

Topische Antihistaminika sollen nicht zur Juckreizbehandlung bei AD eingesetzt werden.	↓↓↓	100% (10/10) konsensbasiert
---	-----	-----------------------------------

Topische Antihistaminika werden seit mehr als 40 Jahren trotz fehlender Belege ihrer ausreichenden Wirksamkeit zur Behandlung von Juckreiz eingesetzt. Neue topische Applikationsmethoden für Cetirizin befinden sich noch in der tierexperimentellen Erprobung.^{314, 315} Eine Metaanalyse von vier Studien zur Juckreizbehandlung von Patient:innen mit AD von 2012 belegte, dass die Anwendung von Topika mit Histamin-reduzierender Wirkung Juckreiz bei AD-Patient:innen im Vergleich zu Vehikelbehandlung um 27 % verringern kann.³⁰³ In drei der analysierten kontrollierten Studien zu AD zeigte eine 5%ige Creme mit dem H1-Rezeptor blockierenden trizyklischen Antidepressivum Doxepin eine juckreizstillende Wirkung.³⁰³ Die topische Doxepin-Therapie ist jedoch in keinem europäischen Land zugelassen und wird wegen des erhöhten Risikos einer Kontaktallergie nicht empfohlen, insbesondere wenn die Behandlung länger als acht Tage dauert. In einem kleinen RCT mit Klein- und Schulkindern wurde eine statistisch signifikante, aber klinisch nicht sicher relevante Wirksamkeit von 4%iger Lotion mit dem Chlorid-Kanal Blocker Cromoglycat gefunden, die bislang in keinen weiteren Untersuchungen bestätigt wurde.³⁰³

UV-Therapie

Eine UV-Therapie (sowohl Schmalband-UVB als auch UVA1) sollte insbesondere bei Erwachsenen zur Juckreizbehandlung bei AD zeitlich befristet eingesetzt werden und auch erwogen werden, wenn wenig entzündliche Manifestationen vorliegen.	↑	>75% (9/10) konsensbasiert
--	---	----------------------------------

Dass UV-Bestrahlung den Juckreiz bei AD lindert, wurde in mehreren Studien nachgewiesen. Ein systematischer Review von 19 verfügbaren RCT-Studien deutet darauf hin, dass die Therapie mit Schmalband-UVB und UVA1 am wirksamsten für die Behandlung von AD ist, unter anderem auch hinsichtlich der Verringerung der Intensität des Juckreizes.³¹⁶ In einer neueren Studie von Jaworek et al. wurde dokumentiert, dass mit Schmalband-UVB eine signifikant bessere Reduktion des Juckreizes bei Patient:innen mit AD erreicht wird als mit Ciclosporin.³¹⁷

Systemische Antihistaminika

Systemische Antihistaminika der ersten oder zweiten Generation sollen nicht als Langzeitbehandlung gegen Juckreiz bei AD verwendet werden.	↓↓↓	100% (10/10) konsensbasiert
---	-----	-----------------------------------

Antihistaminika (AH) werden seit Jahrzehnten zur Linderung von Juckreiz bei Patient:innen mit AD eingesetzt. Generell sind AH sicher in der Anwendung, auch über einen langen Zeitraum hinweg.³¹⁸ Bisher wurden jedoch nur wenige RCT zur Juckreizlinderung durchgeführt. Die Datenlage zur juckreizhemmenden Wirkung von AH (H1-Antagonisten) der ersten und zweiten Generation bei AD ist daher sehr begrenzt. Die meisten dieser Studien zeigten nur eine schwache oder gar keine Wirkung bei der Linderung von Juckreiz bei AD.³¹⁹⁻³²⁷ In einem Cochrane-Review wurden keine konsistenten Belege dafür gefunden, dass H1-AH-Antagonisten als Add-on-Therapie bei AD im Vergleich zu Placebo wirksam sind.³²⁸ Ausschließlich für Fexofenadin fand sich eine geringfügige Besserung des von Patient:innen bewerteten Juckreizes (mittlere Differenz (MD) -0,25, 95 % CI -0,43 bis -0,07; n = 400).^{328, 329} Ein deutlicher klinischer Nutzen von systemischen Antihistaminika für die juckreizlindernde Behandlung von AD ist insgesamt also nicht belegt.

Eine zeitlich begrenzte Begleitmedikation mit H1 Antihistaminika der ersten Generation ist aufgrund der Sedierung in Kombination mit (geringer) Juckreizreduktion bei AD in Einzelfällen dennoch zu rechtfertigen. Zeigen Patient:innen nach Einnahme von Antihistaminika jedoch Unruhezustände, so kann dies auf eine paradoxe Reaktion zurückzuführen sein und das Präparat muss abgesetzt werden. Die Kommission für Arzneimittelsicherheit im Kindesalter der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin rät aufgrund eines sehr ungünstigen Nutzen-Risiko-Profiles von der Anwendung teils frei verkäuflicher, sedierender Antihistaminika (z.B. Doxylamin, Diphenhydramin, Dimenhydrinat [Diphenhydramintheophyllinat], Promethazin) bei Kindern ab (Positionspapier des KASK der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin 2012³³⁰).

Opioidrezeptor-Antagonisten

Der μ -Opioidrezeptor-Antagonist Nalmefene wurde in kleineren RCT bei AD eingesetzt. Eine Dosierung von 10 und 20 mg jeweils einmal täglich erbrachte in drei Studien eine signifikante Linderung des Juckreizes.³³¹⁻³³³ In Open-Label-Studien und einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie führte der oral wirksame μ -Opioid-Antagonist Naltrexon in einer Dosierung von 25-150 mg pro Tag zu einer erheblichen juckreizstillenden Wirkung.^{334, 335} Zu den häufigen unerwünschten Wirkungen gehören Angstzustände, Arthralgien, Schwindel, Schläfrigkeit, Müdigkeit, Erbrechen und Kopfschmerzen. Derzeit ist keine dieser Substanzen für die Behandlung des Juckreizes zugelassen. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis ist ungünstig.

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer sollten nicht zur Behandlung von Juckreiz bei AD verwendet werden.	↓	100% (9/9) konsensbasiert
Bei erwachsenen Patient:innen mit AD mit Depression oder Angsterkrankungen kann der Einsatz von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern als Zweit- oder Drittlinientherapie bei chronischem Juckreiz erwogen werden .	0	

Serotonin ist ein Neurotransmitter mit ausgeprägter Juckreiz-auslösender Wirkung^{336, 337} und in der Haut von Menschen mit AD findet sich eine veränderte Expression serotoninerger Marker und Reaktionen auf Serotonin.^{336, 338} Eine Juckreiz-modulierende Wirkung von Medikamenten mit Wirkung auf das Serotonin-Signaling wird daher diskutiert und in einigen älteren Studien mit geringer Fallzahl untersucht, aktuelle RCT bei AD fehlen. Die juckreizstillende Wirkung der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) Paroxetin und Fluvoxamin wurde in einer Open-Label-Studie an dermatologischen Patient:innen untersucht. Von 72 Teilnehmer:innen litten 3 an Juckreiz aufgrund von AD. Bei diesen Patient:innen wurde der Juckreiz in seiner Intensität um etwa die Hälfte reduziert (maximaler Wert der antipruriginösen Wirkung $45,0 \pm 7,1$ %).³³⁹ Zu den unerwünschten Ereignissen gehörten in dieser Studie, wie auch für SSRI allgemein berichtet: Verstopfung, Durchfall, Schwindel, Schläfrigkeit, Erektions- und Ejakulationsstörungen, verminderte Libido, Schlaflosigkeit, Übelkeit und Kopfschmerzen. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis von SSRI ist im Hinblick auf die Juckreizbehandlung daher sehr ungünstig. In einem tierexperimentellen RCT mit an AD erkrankten Hunden konnte ausserdem keine Wirkung belegt werden.³⁴⁰ Aufgrund der häufig als Komorbidität der AD auftretenden depressiven und Angsterkrankungen kann der Einsatz als Zweit- oder Drittlinientherapie bei chronischem Juckreiz jedoch erwogen werden. Weitere Antidepressiva, für die eine Juckreiz lindernde Wirkung bei AD diskutiert, aber bislang nicht schlüssig belegt wurde, sind die sedierenden und Schlaf-anstoßenden Medikamente Mirtazapin³⁴¹ und Trimipramin.³⁴²

4. Systemtherapie

4.1 Einleitung Systemtherapie

Bei manifesten entzündlichen Läsionen soll die Systemtherapie mit einer topischen antientzündlichen Behandlung kombiniert werden.	↑↑	100% (4/4) konsensbasiert
--	----	---------------------------------

Eine systemische Therapie der AD ist angezeigt, wenn die Erkrankung nicht mit topischen Behandlungen – im Erwachsenenalter ggf. auch nicht mit einer UV-Lichttherapie - ausreichend kontrolliert werden kann. Eine systemische Therapie kann auch sinnvoll sein, um die Gesamtmenge von TCS bei AD-Patient:innen zu reduzieren, die über längere Zeiträume große Mengen stark wirksamer TCS benötigen.

Für eine systemische Behandlung kommen grundsätzlich entweder Patient:innen mit einem hohen Gesamtscore (**Skalendefinition**), oder Patient:innen in Frage, die klinisch nicht auf eine sachgerecht durchgeführte topische oder ausgeschöpfte UV-Therapie ansprechen (**funktionale Definition**), oder Patient:innen, die nicht in der Lage sind, an Aktivitäten des täglichen Lebens teilzunehmen, obwohl sie ein geeignetes Behandlungsschema befolgen (**soziale Definition**).

Die Indikation zur Systemtherapie und das Ansprechen der Patient:innen auf topische und systemische Behandlungen sollen in Klinik und Praxis in geeigneter Form erfasst und dokumentiert werden. Eine standardisierte Dokumentation der Indikation zur Systemtherapie bei AD sollte erfolgen. Eine Checkliste für die Indikationsstellung einer Systemtherapie bei AD für die Altersgruppen Kinder, Jugendliche und Erwachsene findet sich im Anhang dieser Leitlinie.

Die objektiven Zeichen können durch klinische Schweregrad-Scores wie den oSCORAD (objective SCORing Atopic Dermatitis) oder den EASI (Eczema Area and Severity Index), die subjektiven Symptome zum Beispiel durch den POEM (Patient Oriented Eczema Measure) erfasst werden. Ein geeigneter composite-score wie der SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis) erfasst Zeichen und Symptome gleichermaßen. Die Barrierefunktion kann durch Einsatz eines Hautfunktionsgeräts über Bestimmung des transepidermalen Wasserverlusts (TEWL) und der Stratum corneum (SC)-Hydratation objektiviert werden. Zur Erfassung der Lebensqualität können altersadaptiert der DLQI (Dermatology Life Quality Index) bzw. der CDLQI (Children's Dermatology Life Quality Index) eingesetzt werden. Zur Schweregradbestimmung im Zeitverlauf unter Praxisbedingungen kann der PO-SCORAD (Patient Oriented SCORAD) eingesetzt werden. Es ist zu berücksichtigen, dass die Indikation zur systemischen Behandlung eine Patient:innen-individuelle Entscheidung ist.

Vor der Einleitung einer systemischen Behandlung ist es wichtig, relevante Differentialdiagnosen wie kutane T-Zell-Lymphome und in einzelnen Fällen primäre Immundefizienzsyndrome sowie potenzielle Triggerfaktoren wie Allergene sowie verhaltens- und compliancebedingte Gründe für ein schlechtes Ansprechen auszuschließen.³⁴³

In den letzten Jahren wurde eine Reihe neuer Präparate für die AD zugelassen, weitere befinden sich in der letzten Phase der klinischen Entwicklung. Die Zulassungsprogramme für die verschiedenen neuen Biologika und niedermolekularen Wirkstoffe bieten weitaus höhere Evidenzgrade als dies für die bereits länger existierenden Arzneimittel und die Phototherapie der Fall ist.

In der Vergangenheit wurden eher breit wirksame, konventionelle Immunsuppressiva wie systemische Glukokortikosteroide, Ciclosporin, Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil, magensaftresistentes Mycophenolat-Natrium und Methotrexat für die systemische Therapie der schweren AD eingesetzt. Bis auf systemische Glukokortikosteroide und Ciclosporin sind diese Substanzen nicht für die Indikation AD zugelassen. Ciclosporin und systemische Glukokortikosteroide haben, wie die neuen Januskinase-Inhibitoren Baricitinib, Abrocitinib und Upadacitinib einen raschen Wirkeintritt, während die anderen konventionellen Immunsuppressiva, sowie die neueren Th2-gerichteten Antikörper Dupilumab und Tralokinumab einige Wochen benötigen, um ihre volle Wirkung zu entfalten.

Die nachfolgenden Empfehlungen für systemische Wirkstoffe basieren auf den Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten der Living Netzwerk-Metaanalyse von Drucker et al.³⁴⁴, anderer veröffentlichter Literatur und der Expertise der Leitliniengruppe.

4.2 Zugelassene Medikamente

Kurzzeitintervention mit systemischen Glukokortikosteroiden

Systemische Glukokortikosteroide sollten bei Patient:innen mit AD <i>ausschließlich</i> als Kurzzeittherapie („Rescue-Therapie“) bei akuten Schüben bis maximal 3 Wochen eingesetzt werden.	↑	100% (3/3) konsensbasiert
Eine Langzeitbehandlung mit systemischen Glukokortikosteroiden soll bei Patient:innen mit AD nicht erfolgen.	↓↓	100% (3/3) konsensbasiert

Wirkmechanismen und Wirksamkeit

Glukokortikosteroide sind eine Klasse von Steroidhormonen, die an den Glukokortikoidrezeptor binden. Der aktivierte Glukokortikoidrezeptorkomplex regelt die Expression entzündungshemmender Proteine hoch und unterdrückt die Expression entzündungsfördernder Proteine, was zu einer breiten antiinflammatorischen Wirkung führt.³⁴⁵

Trotz der regelmäßigen Anwendung systemischer Glukokortikosteroide in der klinischen Praxis gibt es nur wenige Studien bei erwachsenen und pädiatrischen Patient:innen mit AD. In Studien an Kindern und Erwachsenen bewirkten systemische Glukokortikosteroide keine langfristige Remission. Die Wirksamkeit systemischer Glukokortikosteroide ist deutlich geringer als die von Ciclosporin.^{346, 347}

Dosierung: akuter Schub, Kurzzeit-, Langzeitbehandlung

- Akuter Schub: Die Anfangsdosis beträgt bei Erwachsenen in der Regel 0,5 mg/kg/Tag, bei Kindern deutlich weniger mit 0,2 mg/kg/Tag. Die Behandlung sollte so bald wie möglich abgesetzt oder reduziert werden.
- Bei AD-Patient:innen soll die Therapie mit systemischen Glukokortikosteroiden, wie bei jeder systemischen Behandlung, mit Emollienzen und, bei Bedarf, einer topischen antientzündlichen Therapie kombiniert werden.

Sicherheit

Systemische Glukokortikosteroide haben im Rahmen einer kurzzeitigen Anwendung eine große therapeutische Breite. Die Toxizität ist abhängig von der mittleren Dosis, der kumulativen Dosis und der Dauer der Anwendung. Zu den wesentlichen Nebenwirkungen bei hohen Dosen und Langzeitanwendung (in der Regel >0,5 mg/kg/Tag bzw. >0,2 mg/kg/Tag bei Kindern) gehören Hautatrophie, Gewichtszunahme, Schlafstörungen, Stimmungsschwankungen, Hyperglykämie oder neu auftretender Diabetes, Magengeschwüre/Gastritis, Osteoporose und erhöhte Anfälligkeit für Infektionen.³⁴⁸ Insbesondere bei langfristiger Anwendung können die Patient:innen auch eine Nebennierensuppression entwickeln, und in Verbindung mit dem Risiko von raschen Rezidiven oder Reboundphänomenen bei der schrittweisen Reduktion der Dosis ist das Absetzen der Behandlung mitunter schwierig. Daher ist eine Langzeittherapie mit systemischen Glukokortikosteroiden bei

Erwachsenen und Kindern zu vermeiden. Selbst eine relativ hohe Dosis kann innerhalb der ersten 5 Behandlungstage einfach abgesetzt werden. Auch nach bis zu dreiwöchiger Behandlung ist ein Absetzen ohne Nebenwirkungen beschrieben worden³⁴⁹

Monitoring

Für die akute Rescue-Therapie werden keine Standardvariablen empfohlen, jedoch können je nach den individuellen Patient:innenbedürfnissen Monitoring-Maßnahmen (wie z. B. Blutzuckerbestimmungen bei Diabetikern und Risikopatient:innen) erforderlich sein.

Kombination mit anderen Therapien

Während einer Therapie mit systemischen Glukokortikosteroiden besteht keine Kontraindikation für andere AD-Behandlungen. Auch eine Kombination von systemischen Glukokortikosteroiden mit UV-Licht ist bei Erwachsenen möglich.

Besondere Hinweise

Die Behandlung akuter Schübe von AD mit oralen Glukokortikosteroiden ist mittelstark wirksam.^{346, 347}

Systemische Glukokortikosteroide haben ein ungünstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis für die Langzeitbehandlung von AD bei Erwachsenen und Kindern. Eine solche Langzeitbehandlung (>3 Wochen) soll daher nicht erfolgen.

Intervalltherapie mit Ciclosporin

Ciclosporin kann bei erwachsenen Patient:innen mit AD, für die eine systemische Behandlung in Frage kommt, als Intervalltherapie zur Krankheitskontrolle erwogen werden .	0	100% (4/4) evidenz- und konsensbasiert, siehe Evidenzbericht
Bei Einsatz von Ciclosporin bei der Indikation AD soll das Verhältnis von zu erwartetem Nutzen zu Risiken vor dem Hintergrund therapeutischer Alternativen individuell geprüft werden.	↑↑	100% (4/4) konsensbasiert
Ciclosporin soll nicht in Kombination mit UV-Therapien eingesetzt werden.	↓↓	100% (4/4) konsensbasiert
Zu Beginn sollen höhere Ciclosporin-Dosierungen (bis zu 5mg/kg KG) eingesetzt werden, um ein schnelleres Ansprechen zu erreichen.	↑↑	100% (4/4) konsensbasiert
Bei gutem Ansprechen soll eine Therapieunterbrechung nach 4-6 Monaten erfolgen.	↑↑	100% (4/4) konsensbasiert
Eine Therapie bei schwer verlaufender AD kann (bei guter Verträglichkeit) über einen längeren Zeitraum als 6 Monate erwogen werden.	0	
Eine engmaschige Verlaufskontrolle des Blutdrucks sowie der Nierenfunktionsparameter soll bei Patient:innen mit AD, die mit Ciclosporin behandelt werden, erfolgen.	↑↑	100% (4/4) konsensbasiert

Wirkmechanismen und Wirksamkeit

Ciclosporin hemmt die Aktivierung und Vermehrung von T-Zellen, indem es die vom Transkriptionsfaktor NFAT (Nuclear Factor of Activated T Cells) abhängige Produktion von Zytokinen blockiert.

Ciclosporin ist als Erstlinientherapie für Patient:innen ab 16 Jahren mit schwerer Erkrankung zugelassen. Ciclosporin ist sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen sehr wirksam gegen AD, wobei es von Kindern besser vertragen wird.^{347, 350} In Head-to-Head-Studien erwies sich Ciclosporin gegenüber Methotrexat, Prednisolon, IVIG, UVA und UVB als überlegen und war ähnlich wirksam wie magensaftresistentes Mycophenolat-Natrium.^{351, 352} Bei der Kurzzeitbehandlung von AD führen höhere Ciclosporin-Dosen (5 mg/kg pro Tag) zu einem schnelleren Ansprechen und sind wirksamer als niedrigere Dosen (2,5-3 mg/kg pro Tag).³⁵¹ Die Langzeitanwendung von Ciclosporin bis zu einem Jahr kann unter einem engmaschigen Sicherheitsmonitoring auf der Grundlage mehrerer Studien in Ausnahmefällen erwogen werden, deren Aussagekraft jedoch bzgl. der Wirksamkeit aufgrund des offenen Studiendesigns und der hohen Abbrecherquote begrenzt ist.³⁵¹ Therapien über eine Dauer von einem Jahr hinaus werden auch bei guter Verträglichkeit angesichts neuerer und besserer therapeutischer Alternativen nicht mehr empfohlen. Für die Behandlung von älteren Patient:innen mit AD ab 65 Jahren liegen nur wenige gut dokumentierte Erfahrungen zur Behandlung von Ciclosporin vor.

Einsatz und Dosierung bei AD: akuter Schub, Kurzzeit-, Langzeitbehandlung

- Zugelassen ab Alter ≥ 16 Jahren
- Standarddosierung Erwachsene: 2,5-5 mg/kg pro Tag in zwei Einzeldosen
 - Akuter Schub, Kurzzeitbehandlung: 4-5 mg/kg Körpergewicht pro Tag
 - Langzeitbehandlung: 2,5-3 mg/kg Körpergewicht pro Tag
- Off-Label Behandlung bei Kindern! Dosierung Kinder: 2,5-5 mg/kg pro Tag in zwei Einzeldosen
 - Wir empfehlen, wie bei jeder systemischen Behandlung von AD-Patient:innen, Ciclosporin mit Emollienten und, bei Bedarf, einer topischen antientzündlichen Therapie zu kombinieren.
 - Ciclosporin soll nur bei KI oder fehlender Wirksamkeit zugelassener Systemtherapien bei Kindern und Jugendlichen <16 Jahren eingesetzt werden.

Sicherheit

Ciclosporin hat eine geringe therapeutische Breite und erfordert eine engmaschige Überwachung des Blutdrucks und der Anzeichen einer Niereninsuffizienz. Angesichts des potenziellen Risikos von Hautmalignomen sind Patient:innen unter Behandlung mit Ciclosporin darüber aufzuklären, dass eine übermäßige Sonneneinstrahlung ohne entsprechenden Schutz zu vermeiden ist. Eine gleichzeitige UV-Behandlung ist kontraindiziert. Ebenso sollten Patient:innen, die bereits mehrere Zyklen einer UV-Therapie hatten, nicht mit Ciclosporin behandelt werden.

Monitoring

Dosisanpassungen können unter Therapie erforderlich werden.

- Bei Kreatininanstieg um $> 30\%$ des Ausgangswertes ist eine Dosisreduktion um 25%,
- bei arterieller Hypertonie eine Dosisreduktion oder ein Therapieversuch mit Ca-Antagonisten möglich.

Wirkungseintritt: Nach ca. 4 bis 8 Wochen ist mit einem Eintritt der Wirkung zu rechnen.

- Wenn nach 6 Monaten keine Wirkung eingetreten ist und für 3 Monate mit der maximalen Dosis behandelt wurde, sollte die weitere Behandlung beendet werden.

Überwachungsprogramm während der Therapie:

- In den ersten 2 Monaten alle 1 bis 2 Wochen
- danach alle 4 Wochen.
 - Befragung und klinische Untersuchung: Hypertrichose, Gingivahyperplasie, Blutdruckkontrolle, Tremor, Parästhesien, gastrointestinale Beschwerden.
 - Laborbestimmungen: BSG, CRP, Blutbild einschl. Thrombozyten, alk. Phosphatase, GPT, Kreatinin, Kalium, Urinstix.

Kombination mit anderen Therapien

Begleitend zu Ciclosporin kann eine topische Therapie mit Kortikosteroiden und/oder Calcineurin-Inhibitoren durchgeführt werden.

Wegen eines möglicherweise erhöhten Risikos für die Entwicklung von Hautkrebs darf Ciclosporin nicht in Kombination mit UV-Licht (UVA, UVB, PUVA) angewendet werden.

Besondere Hinweise

Studiendaten zum Einsatz von Ciclosporin bei Kindern und Jugendlichen sind begrenzt und haben methodische Limitationen. Die wenigen vorliegenden Studien, die jedoch keine abschließende Bewertung erlauben, deuten auf eine relativ gute Wirksamkeit und Verträglichkeit hin.^{347, 353} Allerdings erfolgt der Einsatz von Ciclosporin bei Kindern und Jugendlichen mit einem Lebensalter < 16 Jahren im Off-label-use, so dass auch angesichts der geringen therapeutischen Breite zunächst zugelassene Systemtherapeutika mit größerer therapeutischer Breite eingesetzt werden sollen (Dupilumab, Tralokinumab, Upadacitinib).

Ciclosporin kann bei schwangeren Frauen mit schwerer AD in Betracht gezogen werden. Bislang wurde kein erhöhtes Risiko für angeborene Fehlbildungen oder Fetal Tod im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung festgestellt. Ein erhöhtes Risiko für ein niedriges Geburtsgewicht kann nicht ausgeschlossen werden.²²³ Sofern eine längere systemische Therapie während der Schwangerschaft wahrscheinlich erforderlich ist, ist Ciclosporin die Therapie der ersten Wahl (ETFAD Empfehlung).²²³

Intervall- oder Langzeittherapie mit Biologika

- Dupilumab

Dupilumab soll bei Kindern und Erwachsenen mit moderater bis schwerer AD, für die eine systemische Therapie in Frage kommt, eingesetzt werden.	↑↑	100% (4/4) evidenz- und konsensbasiert, siehe Evidenzbericht
Dupilumab soll bei AD als Langzeittherapie eingesetzt werden.	↑↑	100% (3/3) konsensbasiert
Dupilumab soll insbesondere bei Patient:innen mit AD, für die eine systemische Therapie in Frage kommt, und gleichzeitig bestehendem Asthma bronchiale, gleichzeitig bestehender chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen, gleichzeitig bestehender Prurigo nodularis oder gleichzeitig bestehender eosinophiler Ösophagitis eingesetzt werden.	↑↑	100% (3/3) konsensbasiert

Wirkmechanismen und Wirksamkeit

Dupilumab ist ein vollständig humaner monoklonaler IgG4-Antikörper (mAb), der für die Behandlung von AD zugelassen ist. Er ist seit Ende 2017 in Deutschland für die Behandlung von Erwachsenen verfügbar. Mittlerweile ist er auch für Jugendliche und Kinder ab 6 Monaten zugelassen, das Zulassungsverfahren für Säuglinge ab 6 Monaten und Kinder bis 6 Jahren wurde kurz vor der Finalisierung der Leitlinie 2023 abgeschlossen. Dupilumab bindet an die α -Untereinheit des IL-4-Rezeptors, der sowohl Teil des IL-4- als auch des IL-13-Rezeptorkomplexes ist. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dupilumab wurde primär in placebokontrollierten Studien bei mittelschwerer bis schwerer AD nachgewiesen.³⁰⁴ Dupilumab zeigte signifikante klinische Effekte bei der Bewertung des Schweregrads, erfasst mittels Eczema Area and Severity Index (EASI), Investigator's Global Assessment (IGA) und SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD). Darüber hinaus bewirkte die Behandlung mit Dupilumab eine deutliche Reduktion des Juckreizes. Dupilumab hat sich sowohl bei intrinsischer als auch bei extrinsischer AD als wirksam erwiesen.³⁵⁴ Dupilumab ist außerdem für die Behandlung von Prurigo nodularis, mittelschwerem bis schwerem Asthma, eosinophiler Ösophagitis und chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen zugelassen und deckt damit mehrere Th2-assoziierte entzündliche Erkrankungen ab.

Dosierung: akuter Schub, Kurzzeit-, Langzeitbehandlung

Die zugelassene Dosierung von Dupilumab bei Erwachsenen besteht aus einer subkutanen Anfangsdosis von 600 mg, gefolgt von Erhaltungsdosen von 300 mg alle zwei Wochen (Q2W).

Für Kinder (6-17 Jahre) werden folgende Dosierungsschemata verwendet: Zulassung ab 6. Lebensjahr, Alter 6-11 Jahre: zwischen 15 und 60 kg Körpergewicht initial 300 mg s.c. an Tag 1, gefolgt von weiteren 300 mg s.c. an Tag 15, dann 300 mg alle 4 Wochen, ab 60kg 600 mg (zwei Injektionen zu je 300 mg) Tag 1, gefolgt von 300 mg alle 2 Wochen. Alter 12-17: unter 60 kg Körpergewicht initial 400mg s.c. an Tag 1 gefolgt von 200 mg alle 2 Wochen, über 60kg initial 600mg s.c. gefolgt von 300 mg alle zwei Wochen.

Für Kinder im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren werden folgende gewichtsadaptierte Dosierungsschemata verwendet: 5 kg bis < 15 kg 200 mg s.c. 4 Wochen. Für Kinder mit einem Körpergewicht 15 kg bis < 30 kg 300 mg s.c. alle 4 Wochen.

Dupilumab wurde in einer Open-Label-Studie bis zu 3 Jahre lang bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer AD eingesetzt, aber einige vormalige Proband:innen nahmen den Wirkstoff im Open Label-Modus noch deutlich länger ein. Die Sicherheitsdaten waren konsistent mit den zuvor berichteten Studien und dem bekannten Sicherheitsprofil von Dupilumab.³⁵⁵

Sicherheit

Die Behandlung mit Dupilumab wird im allgemeinen gut vertragen, sodass routinemäßige Bluttests nicht empfohlen werden³⁵⁶ aber eine nicht unerhebliche Zahl von Patient:innen entwickelt eine Konjunktivitis (je nach Studie bis zu 20%), die in den meisten Fällen leicht bis mäßig ausgeprägt ist.³⁵⁶
³⁵⁷ In klinischen Studien war das Risiko 2,64-fach höher im Vergleich zu Placebo und in Real-Life Studien betrug es im Mittel 13%.³⁵⁸ Eine topische Behandlung mit Augentropfen (künstliche Tränen, topische Antihistaminika, zeitlich befristet topische Steroide, in therapierefraktären Fällen topisches Ciclosporin) ist in der Regel ausreichend, ohne Notwendigkeit das Medikament abzusetzen. Bei starker Ausprägung der Konjunktivitis wird in therapierefraktären Fällen eine augenärztliche Mitbetreuung empfohlen.³⁵⁹

In kontrollierten Zulassungsstudien wurden darüber hinaus im Vergleich zu Placeboinjektionen häufiger Lokalreaktionen an der Injektionsstelle beschrieben, die im klinischen Alltag jedoch keine ausgeprägt sind und kaum Relevanz haben.

Transiente, klinisch unbedenkliche Anstiege der Eosinophilen sind unter Dupilumab nicht selten. Bei Erwachsenen, die wegen respiratorischer Indikationen mit Dupilumab behandelt wurden, wurde selten (bei 7/4.666 Patient:innen, hiervon 6 mit eosinophiler Granulomatosis mit Polyangiitis) eine klinische Relevanz der Eosinophilie beschrieben.^{360, 361} Daher wurde bei Erwachsenen mit respiratorischen Indikationen ein Cut off Wert von 1.500 Eos/ μ l bei Indikationsstellung zur Therapie mit diesem Antikörper vorgeschlagen.^{361, 362} Bei erwachsenen Patient:innen mit AD, insbesondere auch bei zusätzlicher respiratorischer Erkrankung, kann es daher sinnvoll sein, Eosinophile im Blut vor Therapiebeginn zu bestimmen und bei Ausgangswerten von > 1.500/ μ l die Patient:innen diesbezüglich laborchemisch und klinisch im Rahmen der Verlaufsuntersuchungen zu monitoren.

Bei einzelnen Patient:innen mit AD wurde unter Dupilumab-Therapie die Erstmanifestation bzw. eine Exazerbation oder das Wiederauftreten von Erkrankungen wie Psoriasis vulgaris und rheumatoider Arthritis oder M. Crohn beobachtet, bei denen IL-17 produzierende Immunzellen eine bedeutende Rolle in der Pathogenese spielen. Daher sollten Patient:innen mit entsprechender Komorbidität unter Therapie mit Dupilumab regelmäßig zum Wiederauftreten von Symptomen bzw. zum Schweregrad der genannten Erkrankungen befragt bzw. klinisch untersucht werden.

Monitoring

Für die Therapieüberwachung sind gemäß der aktuellen Fachinformationen keine Laborwert- oder apparativen Untersuchungen erforderlich.

Kombination mit anderen Therapien

In einer Phase-III-Studie wurde die Behandlung mit Dupilumab und einem begleitenden topischen Kortikosteroid (TCS) im Vergleich zu Placebo und einem begleitenden TCS über 52 Wochen untersucht.³⁶³ Die primären Endpunkte, darunter ein IGA-Score von 0 oder 1 und EASI-75, wurden in Woche 16 bewertet: Mehr Patient:innen, die Dupilumab plus topische Kortikosteroide erhielten, erreichten die primären Endpunkte von IGA 0/1 und EASI 75. Die Ergebnisse nach 52 Wochen waren ähnlich. Im Vergleich zu früheren Phase-III-Studien, in denen Dupilumab als Monotherapie verabreicht wurde, erreichten in dieser Studie etwa 15 % mehr Proband:innen in Woche 16 eine 75-prozentige Reduktion des EASI-Scores.³⁰⁴

Eine Kombinationstherapie mit TCS, TCI und UV-Lichtbehandlung ist möglich.

Einsatz bei Säuglingen > 6 Monate und Kindern < 6 Jahre

Seit dem 21. März 2023 ist Dupilumab von der europäischen Kommission zur Behandlung von Kindern mit schwerer AD im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren zugelassen.

In einer Phase 3-Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab dosisadaptiert nach Körpergewicht (KG ≥ 5 kg bis <15 kg: 200 mg; KG ≥ 15 kg bis <30 kg: 300 mg) bei gleichzeitiger Gabe von niedrigpotenten TCS bei Kindern zwischen 6 Monaten und 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD untersucht.³⁶⁴ In Woche 16 wiesen signifikant mehr Patient:innen in der Dupilumabgruppe als in der Placebogruppe einen IGA von 0-1 (28 % versus 4 %; $p < 0,0001$) und EASI-75 (53 % versus 11 %, $p < 0,0001$) auf. Bindehautentzündungen traten in der Dupilumab-Gruppe auch in dieser Altersgruppe häufiger als in der Placebogruppe auf (5 % versus 0 %). Keine Dupilumab-bedingten unerwünschten Ereignisse waren schwerwiegend oder führten zum Abbruch der Behandlung.

Besondere Hinweise

Bei AD-Patient:innen mit Th2-Komorbiditäten wie Asthma, allergischer Rhinokonjunktivitis mit Nasenpolypen und/oder eosinophiler Ösophagitis kann die Dupilumab-Behandlung auch positive Auswirkungen auf diese Erkrankungen haben.

- Tralokinumab

Tralokinumab soll bei Kindern ab einem Lebensalter von 12 Jahren und bei erwachsenen Patient:innen mit moderater bis schwerer AD, für die eine systemische Therapie in Frage kommt, eingesetzt werden.	↑↑	100% (4/4) evidenz- und konsensbasiert, siehe Evidenzbericht
Die Dosierungsfrequenz von Tralokinumab soll bei Ansprechen auf die Therapie nach 16 Wochen von 14-täglich auf 28-täglich reduziert werden. Im weiteren Verlauf soll die Dosierungsfrequenz (14- oder 28-täglich) der klinischen Ausprägung angepasst werden.	↑↑	100% (4/4) konsensbasiert
Tralokinumab soll bei AD als Langzeittherapie eingesetzt werden.	↑↑	100% (3/3) konsensbasiert

Wirkmechanismen und Wirksamkeit

Tralokinumab ist ein vollständig humaner IgG4-mAb, der IL-13 neutralisiert; er wurde im Sommer 2021 von der EMA zugelassen. In zwei 52-wöchigen, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien wurden Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer AD randomisiert mit subkutan verabreichtem Tralokinumab 300 mg alle 2 Wochen oder Placebo behandelt.³⁶⁵ Die Tralokinumab-Monotherapie war nach 16 Behandlungswochen dem Placebo überlegen. Primäre Endpunkte waren jeweils ein IGA-Score von 0 oder 1 und EASI 75 in Woche 16. Patient:innen, die in Woche 16 mit Tralokinumab einen IGA-Score von 0/1 und/oder EASI 75 erreichten, wurden erneut randomisiert und erhielten 36 Wochen lang Tralokinumab Q2W oder alle 4 Wochen oder Placebo. Bei den meisten Patient:innen, die in Woche 16 auf Tralokinumab ansprachen, blieb das Ansprechen auch in Woche 52 bei fortgesetzter Tralokinumab-Behandlung ohne jegliche Notfallmedikation erhalten. In Ermangelung einer direkten Vergleichsstudie wurden Network Metanalysen durchgeführt und diese haben für den Behandlungszeitraum von bis zu 16 Wochen eine im Vergleich zu Dupilumab schwächere Wirkung für Tralokinumab gezeigt.³⁴⁴

In Phase-III-Studien wurde auch untersucht, was geschieht, wenn Patient:innen, die 16 Wochen lang gut auf Tralokinumab ansprechen, die Behandlung wie angegeben fortsetzen, die Therapiefrequenz reduzieren oder die Behandlung absetzen.

Nach 16 Wochen wurden Patient:innen, die EASI 75 oder einen IGA-Erfolg erreichten, erneut randomisiert, wobei sie entweder die Behandlung alle zwei Wochen fortsetzten, auf alle vier Wochen heruntertitrierten oder ein Placebo erhielten. Nach 52 Wochen erreichten mehr als 55 % der Patient:innen, die die Behandlung zweimal im Monat fortsetzten, weiterhin einen EASI von 75, ebenso wie etwa 50 % der Patient:innen, die einmal im Monat behandelt wurden. Mehr als 51 % der Patient:innen, die die Behandlung zweimal im Monat fortsetzten, hatten weiterhin einen IGA-Wert

von 0 oder 1, gegenüber 39 % bzw. 45 % der Patient:innen, die zur Behandlung einmal im Monat übergangen.

Studienergebnisse zu Tralokinumab mit Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren sind bei Finalisierung der Leitlinie 2023 noch nicht publiziert, werden aber in den Fachinformationen des Präparates dargestellt (<https://www.fachinfo.de/suche/fi/023421>; download 19.3.2023).

Dosierung: akuter Schub, Kurzzeit-, Langzeitbehandlung

Die empfohlene Dosierung beträgt für Jugendliche ab 12 Jahren und für Erwachsene 300 mg alle 2 Wochen nach einer Anfangsdosis von 600 mg zu Beginn der Behandlung.

Sicherheit

In den beiden Phase III Studien traten während der 16-wöchigen Anfangsphase unerwünschte Ereignisse bei 76,4 % bzw. 61,5 % der Patient:innen, die Tralokinumab erhielten, und bei 77,0 % bzw. 66,0 % der Patient:innen, die Placebo erhielten, auf.

Insbesondere kam es bei Tralokinumab seltener zu okulären Komplikationen als bei Dupilumab³⁶⁵; eine Metaanalyse von insgesamt vier publizierten Studien errechnete 6,2% bei Tralokinumab im Vergleich zu 2,1% bei Placebo.³⁶⁶

Eine Kombinationstherapie mit TCS, TCI und UV-Licht-Behandlung ist möglich.

Monitoring

Für die Therapieüberwachung sind gemäß der aktuellen Fachinformationen keine Laborwert- oder apparativen Untersuchungen erforderlich.

Kombination mit anderen Therapien

In einer weiteren doppelblinden Phase-III-Studie mit Placebo wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Tralokinumab in Kombination mit TCS bei Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer AD untersucht. In Woche 16 erreichten signifikant mehr mit Tralokinumab als mit Placebo behandelte Patient:innen einen IGA von 0/1 und einen EASI-75.³⁶⁷

Intervall- oder Langzeittherapie mit JAK-Inhibitoren

Generelle Empfehlungen für alle für die Behandlung der AD zugelassene JAK Inhibitoren (spezifische Empfehlungen für Abrocitinib, Baricitinib und Upadacitinib siehe unten):

Die Behandlung der AD mit JAK-Inhibitoren ist für die Langzeittherapie zugelassen, sollte aber bei besonderen Verlaufsformen (z.B. bei vornehmlich saisonalen Verschlechterungen) auch als Intervalltherapie eingesetzt werden.	↑	100% (3/3) konsensbasiert
Vor dem Einsatz von JAK-Inhibitoren soll ein Screening und im Verlauf ein Monitoring durchgeführt werden.	↑↑	100% (4/4) konsensbasiert
Vor Einsatz von JAK-Inhibitoren soll das individuelle Risiko schwerer Infektionen sorgfältig ermittelt werden.	↑↑	100% (3/3) konsensbasiert
JAK-Inhibitoren sollen nicht bei vorbekannten thromboembolischen Ereignissen oder genetisch bedingten erhöhten Thromboserisiken eingesetzt werden.	↓↓	100% (3/3) konsensbasiert

Die Familie der Januskinasen (JAK), zu der JAK1, JAK2, JAK3 und Tyrosinkinase 2 (TYK2) gehören, ist eine Klasse zytoplasmatischer Tyrosinkinasen,³⁶⁸ die an den intrazellulären Teil zahlreicher unterschiedlicher Zytokinrezeptorketten andocken, um funktionelle Signalkomplexe zu bilden. Diese regulieren den Entzündungsprozess durch Aktivierung zytoplasmatischer Transkriptionsfaktoren, die als Signal Transducer and Activator of Transcription (STAT) bezeichnet werden. Wenn STAT-Proteine aktiviert werden, bilden sie Dimere, die in den Zellkern wandern und die Expression nachgeschalteter Zielgene von Entzündungsmediatoren entweder positiv oder negativ regulieren. Eine Hemmung der JAK-Aktivität kann daher wirksamer sein als die gezielte Hemmung eines einzelnen Zytokin-Signalwegs. Da die verschiedenen zugelassenen JAK-Inhibitoren die vier JAK unterschiedlich stark inhibieren, ist die Wirkung der verschiedenen JAK sehr unterschiedlich. Über die Unterbrechung der kutanen proinflammatorischen Zytokin-Signalübertragung hinaus wurde berichtet, dass die JAK-Hemmung sehr schnell chronischen Juckreiz abschwächt und zudem die Funktion der Hautbarriere verbessert, indem sie die Expression des Hautbarriereproteins Filaggrin heraufreguliert.^{369, 370}

Über den im Vergleich zu Th2-gerichteten breiteren Wirkmechanismus erklärt sich auch das breitere Spektrum an möglichen unerwünschten Wirkungen: So wird die antivirale Wirkung von Typ-I

Interferonen blockiert, wodurch die Inzidenz von Herpes simplex und Herpes zoster erhöht ist und die Infektanfälligkeit v.a. im höheren Lebensalter zunimmt.

Die EMA hat im Herbst 2022 sämtliche verfügbaren Sicherheitsdaten aller zugelassenen JAK-Inhibitoren erneut geprüft, wobei die Indikation aller zugelassenen JAK-Inhibitoren für AD oder Alopecia areata unverändert erhalten blieb. Mit Veröffentlichung der Entscheidung der Europäischen Kommission am 10. März 2023 wurde das Risikobewertungsverfahren gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 zu Januskinase-Inhibitoren abgeschlossen. Die Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung wurden aktualisiert. Diese Arzneimittel sollten gemäß dieser Aktualisierung und eines Rote-Hand-Briefes vom 17.3.2023³⁷¹ bei den folgenden Patient:innen nur dann eingesetzt werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen: Patient:innen im Alter von 65 Jahren oder älter, Patient:innen mit kardiovaskulärem Risiko (z.B. Herzinfarkt oder Schlaganfall), Patient:innen, die rauchen oder ehemalige Langzeitraucher:innen und Patient:innen mit erhöhtem Krebsrisiko. JAK-Inhibitoren sollten bei Patient:innen mit Risikofaktoren für Blutgerinnsel in der Lunge und in tiefen Venen (venöse Thromboembolien, VTE), die nicht zu den oben genannten Patient:innengruppen gehören, mit Vorsicht angewendet werden. Außerdem sollte die Dosierung bei Patient:innengruppen, bei denen ein Risiko für venöse Thromboembolien, Krebs oder schwere Herz-Kreislauf-Probleme besteht, wenn möglich reduziert werden. Zudem werden regelmäßige Hautuntersuchungen bei allen Patient:innen empfohlen.³⁷²

Die Empfehlungsstärke zur Therapie mit den JAKi Abrocitinib, Baricitinib und Upadacitinib und mit den Th2-Blockern Dupilumab und Tralokinumab ist im Rahmen der deutschen und Europäischen Leitlinie identisch - die Auswahl der im Einzelfall bestgeeigneten Substanz soll patientenindividuell und unter Einbeziehung der Patient:innen (sog. "shared-decision-making") erfolgen.

Vor dem Einsatz von JAK-Inhibitoren soll ein Screening und im Verlauf ein Monitoring durchgeführt werden, welches auch von der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGfR) bei rheumatologischen Indikationen für JAKi empfohlen wird³⁷³:

Untersuchungsprogramm vor Therapiebeginn mit JAKi:

- Allgemeinstatus zum Ausschluss einer aktiven Infektion
- Überprüfung und ggf. Aktualisierung des Impfstatus
- Hepatitis-B-Screening
- Schwangerschaftstest
- Untersuchung auf aktive oder latente Tuberkulose: Röntgenaufnahme des Thorax (nicht älter als 3 Monate) und geeignete Screeningtests (vorzugsweise IGRA). Bei Hinweisen auf latente Tbc: Prophylaxe möglichst schon 4 Wochen vor Therapiebeginn entweder mit Isoniazid über insgesamt 9 Monate oder mit Rifampicin über insgesamt 4 Monate bei strenger Indikationsstellung und unter regelmäßigen Kontrollen.
- Laborbestimmungen: BSG, CRP, großes Blutbild, GOT, GPT und Kreatinin. Lipidstatus (Gesamtcholesterin, LDL, HDL, Triglyzeride).

Bei Patient:innen mit einer absoluten Lymphozytenzahl unter 500/μl, einer absoluten Neutrophilenzahl unter 1000/μl oder Hämoglobinwert unter 8 g/dl sollte eine Therapie mit JAK-Inhibitoren nicht begonnen bzw. vorübergehend pausiert werden.

Die Kreatinphosphokinase (CPK) stieg unter Therapie der JAKi in klinischen Studien zu Behandlungsbeginn häufig an und blieb danach, auch unter Langzeittherapie, auf dem höheren Wert stabil. Fälle von Rhabdomyolyse werden für Abrocitinib, Baricitinib oder Upadacitinib in den aktuellen

Fachinformationen nicht genannt (Stand März 2023). Ein Monitoring der CPK wird wegen der fehlenden klinischen Relevanz in den rheumatologischen Empfehlungen zum Monitoring der JAKi Baricitinib und Upadacitinib nicht genannt, wäre jedoch vor dem Hintergrund der kurzen Zeit nach Zulassung für die Indikation einer AD hier z.B. bei Leistungssportler:innen zu empfehlen.

Untersuchungsprogramm während der Therapie:

- Klinische Untersuchung:
 - Infektionszeichen, insbesondere obere Atemwege (Husten) sowie Herpes zoster, Fieber, Durchfälle, unklarer Gewichtsverlust
- Laborbestimmungen:
 - Sicherheits- und Aktivitätsparameter (BSG und/oder CRP, großes Blutbild, GOT, GPT) in den ersten 3 Monaten ca. alle vier Wochen, bei stabil normalen Werten anschließend alle 8-12 Wochen, Lipidwerte 4-8 Wochen nach Therapiebeginn, anschließend alle sechs Monate.

Auf evtl. zusätzlich erforderliche Kontrollen aufgrund der Begleitmedikation ist zu achten.

- Abrocitinib

Abrocitinib soll bei erwachsenen Patient:innen mit moderat bis schwerer AD, für die eine systemische Therapie in Frage kommt, eingesetzt werden.	↑↑	100% (4/4) Evidenz- und konsensbasiert, siehe Evidenzbericht
Die Behandlung mit Abrocitinib soll bei schwerer AD nach Ausschluss von Kontraindikationen bei Patient:innen im Alter bis einschließlich 64 Jahren in der höheren für diese Indikation zugelassenen Dosierung begonnen werden. Nach Ansprechen auf die Therapie soll die Dosierung dem klinischen Verlauf angepasst werden.	↑↑	

Seit Dezember 2021 ist Abrocitinib in der EU für Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer AD zugelassen. Es wurden Dosierungen von 100 bzw. 200 mg zugelassen, zusätzlich wurden 50 mg zur Behandlung bei moderater Niereninsuffizienz und von Patient:innen mit Medikamenten, die Cytochrom P450 2c19 inhibieren bzw. solche, die schwache Metabolisierer vom Typ 2c19 sind, zugelassen.

Wirkmechanismen und Wirksamkeit

Abrocitinib ist, wie alle JAK-Inhibitoren, ein schnell wirksames Medikament. Abrocitinib ist ein selektiver oraler JAK1-Inhibitor, der sich bei Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer AD als Monotherapie (MONO-1- und -2-Studien) und in Kombination mit topischen Therapien als wirksam erwiesen hat, was das Ansprechen auf die Behandlung im Vergleich zu Placebo anbelangt (COMPARE-Studie), gemessen anhand der IGA- und EASI-75-Werte. So war der Anteil der Patient:innen mit EASI 75 in Woche 12 unter Abrocitinib 100 mg (~40-45%) und Abrocitinib 200 mg (~61-63%) im Vergleich zu Placebo (~10-12%) in den MONO-Studien deutlich höher. Auch in der COMPARE-Studie war der Anteil der Patient:innen mit EASI-75-Werten bei Abrocitinib 100 mg (~59%) und Abrocitinib 200 mg (~70%) im Vergleich zu Placebo (27%) signifikant höher.³⁷⁴ Eine ähnliche Wirksamkeit wurde in der JADE TEEN-Studie bei Jugendlichen sowohl für die 100 mg- als auch für die 200 mg-Dosierung in Kombination mit topischer Therapie nachgewiesen.³⁷⁵ In der COMPARE-Studie (mit Dupilumab als Vergleichsarm) wurden nach 16 Wochen Behandlung höhere Ansprechraten mit Abrocitinib 200 mg im Vergleich zu Dupilumab in der Untergruppe mit schwerer Erkrankung beobachtet. Die Wirksamkeit von Abrocitinib 100 mg und Dupilumab war in dieser Untergruppe ähnlich. In der JADE-DARE Studie wurden an 727 erwachsenen Patient:innen die Wirksamkeit und Sicherheit von Abrocitinib 200mg und Dupilumab 300mg untersucht. Abrocitinib zeigte sich im Zeitfenster von 2 bis 8 Wochen signifikant wirksamer.³⁰⁸ Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf die Behandlung bei Patient:innen mit schwerer AD bei Abrocitinib 200 mg in diesem Zeitfenster höher ist als bei Dupilumab.³⁰⁸

Dosierung: akuter Schub, Kurzzeit-, Langzeitbehandlung

Abrocitinib ist mit einer Tagesdosis von 100 mg und 200 mg zugelassen.

In einer Studie wurde das erneute Ansprechen auf die Behandlung nach einem Krankheitsschub untersucht. Von 1.233 Patient:innen wurden 798, die auf die Induktionstherapie angesprochen hatten

(64,7 %), randomisiert. Die Wahrscheinlichkeit eines Schubs während der Erhaltungstherapie lag bei 18,9 %, 42,6 % bzw. 80,9 % unter Abrocitinib 200 mg, Abrocitinib 100 mg bzw. Placebo. Von den Patient:innen mit Schüben in den mit Abrocitinib 200 mg, Abrocitinib 100 mg und Placebo behandelten Gruppen erreichten 36,6 %, 58,8 % bzw. 81,6 % erneut einen Wert von IGA 0/1 und 55,0 %, 74,5 % bzw. 91,8 % ein Ansprechen gemäß EASI-Index mit Rescue-Behandlung.³⁷⁶

Sicherheit

Aus der Langzeit-Nachbeobachtung von Patient:innen aus den Phase-II- und Phase-III-Studien sowie einer Langzeit-Verlängerungsstudie mit insgesamt 2.856 Patient:innen (1.614 Patientenjahre (PJ)) mit einer Exposition von ≥ 24 Wochen bei 1.248 Patient:innen und ≥ 48 Wochen bei 606 Patient:innen (maximal 108 Wochen) ergaben sich folgende Daten: In der placebokontrollierten Kohorte ($n = 1.540$) kam es zu dosisabhängigen unerwünschten Ereignissen (200 mg, 100 mg, Placebo) wie Übelkeit (14,6 %, 6,1 %, 2,0 %), Kopfschmerzen (7,8 %, 5,9 %, 3,5 %) und Akne (4,7 %, 1,6 %, 0 %). Dosisabhängig zeigte sich eine transiente Verringerung der Thrombozytenzahl; 2/2.718 Patient:innen (200-mg-Gruppe) hatten in Woche 4 eine bestätigte Thrombozytenzahl von $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$. Die Inzidenzraten (IRs) betrugen 2,33/100 PJ und 2,65/100 PJ für schwere Infektionen, 4,34/100 PJ und 2,04/100 PJ für Herpes zoster und 11,83/100 PJ und 8,73/100 PJ für Herpes simplex in der 200-mg- bzw. 100-mg-Gruppe.³⁷⁷

Auch wenn die klinischen Studien mit Abrocitinib keine signifikanten Häufungen zeigten, sollte die Substanz bei Patient:innen mit erhöhtem Risiko für tiefe Beinvenenthrombosen oder Lungenembolien aufgrund eines möglichen Klasseneffekts mit anderen JAK Inhibitoren (wie Tofacitinib) mit Vorsicht angewendet werden (siehe Einleitung zur Substanzklasse).

Kombination mit anderen Therapien

Abrocitinib wurde in Kombination mit topischer antientzündlicher Therapie in Studien eingesetzt.

Bisher wurden keine Studien veröffentlicht, die den Einsatz von Abrocitinib gemeinsam mit anderen systemischen Therapien untersuchen.

Besondere Hinweise

Abrocitinib ist ein neuer JAK-Inhibitor und wurde bisher nicht bei anderen entzündlichen Erkrankungen getestet.

- Baricitinib

Baricitinib soll bei erwachsenen Patient:innen mit moderater bis schwerer AD, für die eine systemische Therapie in Frage kommt, eingesetzt werden.	↑↑	100% (4/4) evidenz- und konsensbasiert, siehe Evidenzbericht
Die Behandlung mit Baricitinib soll bei schwerer AD nach Ausschluss von Kontraindikationen bei Patient:innen im Alter bis einschließlich 64 Jahren in der höheren für diese Indikation zugelassenen Dosierung begonnen werden.	↑↑	100% (4/4) konsensbasiert
Nach Ansprechen auf die Therapie kann eine Dosisreduktion entsprechend der individuellen Nutzen-/Risikoabwägung und dem klinischen Verlauf erwogen werden.	0	

Baricitinib soll insbesondere bei Patient:innen mit AD, für die eine systemische Therapie in Frage kommt, und bei gleichzeitig bestehender Alopecia areata oder bei gleichzeitig bestehender rheumatoider Arthritis eingesetzt werden.	↑↑	100% (3/3) konsensbasiert
---	----	---------------------------------

Wirkmechanismen und Wirksamkeit

Baricitinib ist, wie alle JAK-Inhibitoren, ein schnell wirksames Medikament. Baricitinib ist ein oraler selektiver JAK1- und JAK2-Inhibitor. Der Wirkstoff wurde in einer Phase-2- und mehreren Phase-3-Studien bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer AD in einer Dosierung von 1 mg, 2 mg und 4 mg einmal täglich im Vergleich zu Placebo untersucht. Dabei zeigte sich eine signifikante Verbesserung des EASI-Wertes von Baseline bis 16 Wochen, insbesondere bei den beiden höheren Dosierungen, 2 mg täglich (mittlere Differenz -5,6 Punkte; KI 95%: 0,4-10,9 [GRADE-Bewertung: moderate Sicherheit]) und 4 mg täglich (mittlere Differenz -5,2 Punkte; KI 95%: 0,1-10,4 [GRADE-Bewertung: moderate Sicherheit]).³⁷⁴ Eine ähnliche Wirksamkeit wurde in diesen Studien in Bezug auf den IGA-Score gezeigt. Theoretisch kann sich die im Vergleich zu Abrocitinib und Upadacitinib geringere JAK-Selektivität von Baricitinib als JAK1/JAK2 Inhibitor vorteilhaft (ggf. stärkere Wirksamkeit) als auch bei breiterem Nebenwirkungsspektrum (z.B. auf die JAK2 abhängige Hämatopoese) unvorteilhaft auswirken. Dies ist aus den vorliegenden Daten zum Sicherheitsprofil aus klinischen Studien jedoch nicht ablesbar. Die gleichzeitige Anwendung von topischen Kortikosteroiden war in einer Studie zugelassen.³⁷⁸

Dosierung: akuter Schub, Kurzzeit-, Langzeitbehandlung

Baricitinib ist mit einer Tagesdosis von 2 mg und 4 mg zugelassen.

Derzeit liegen Daten zu Baricitinib für eine Nachbeobachtungszeit von bis zu 52 Wochen vor³⁷⁹, die eine anhaltende Wirksamkeit belegen. Es existieren keine Studien, die sich mit der Behandlung von

akuten Krankheitsschüben befassen, und ein Studienprogramm für pädiatrische Patient:innen läuft noch ³⁸⁰, so dass aktuell keine klaren Dosierungsempfehlungen für pädiatrische Patient:innen verfügbar sind.

Sicherheit

Zu den häufigsten in klinischen Studien beobachteten Nebenwirkungen von Baricitinib gehören ein Anstieg des LDL-Cholesterins, Infektionen der oberen Atemwege, Akne und Kopfschmerzen. Als Infektionen im Zusammenhang mit Baricitinib wurde unter anderem Herpes simplex berichtet. Die Häufigkeit dieser Ereignisse, die in einer aktuellen kombinierten Sicherheitsstudie mit 2.531 Patient:innen aus 8 RCTs festgestellt wurden, die Baricitinib über einen Zeitraum von 2.247 Patientenjahren (mediane Dauer 310 Tage) erhielten, war jedoch insgesamt gering: Eczema herpeticum (n = 11), Erysipel (n = 6) und Lungenentzündung (n = 3). Allerdings waren Patient:innen mit einer Anamnese für rezidivierende Eczemata herpeticata und ein Eczema herpeticum im Jahr zuvor von den klinischen Studien mit Baricitinib wie auch aus Studien mit Abrocitinib und Upadacitinib ausgeschlossen worden. Es wurden vier opportunistische Infektionen berichtet.³⁸¹ Kurzzeitige CPK-Erhöhen sind möglich, insbesondere nach intensiver körperlicher Anstrengung. Während des placebokontrollierten Zeitraums wurden bei den mit Baricitinib behandelten Patient:innen keine malignen Erkrankungen, gastrointestinalen Perforationen, bestätigten kardiovaskulären Ereignisse oder Tuberkulose verzeichnet. Die Häufigkeit von Herpes simplex war in der 4-mg-Gruppe (6,1 %) höher als in der 2-mg-Gruppe (3,6 %) und der Placebo-Gruppe (2,7 %). Langzeit-Sicherheitsdaten über 16 Wochen hinaus sind aktuell für die AD nicht verfügbar.

Auch wenn die klinischen Studien Baricitinib keine signifikanten Häufungen zeigten, sollte bei Patient:innen mit erhöhtem Risiko für tiefe Beinvenenthrombosen oder Lungenembolien aufgrund eines möglichen Klasseneffekts mit anderen JAK Inhibitoren (wie Tofacitinib) mit Vorsicht angewendet werden (siehe Einleitung zur Substanzklasse).

Kombination mit anderen Therapien

Bisher wurden keine Studien veröffentlicht, in denen der Einsatz von Baricitinib zusammen mit anderen systemischen Therapien bei AD-Patient:innen untersucht wurde, aber die Kombinationstherapie von Baricitinib mit Methotrexat ist ein bewährtes Kombinationsschema für die Behandlung von rheumatoider Arthritis.³⁸²

Besondere Hinweise

AD-Patient:innen, die an entzündlichen Begleiterkrankungen wie rheumatoider Arthritis oder unter einer Alopezia areata leiden, werden wahrscheinlich positive Wirkungen erfahren. Baricitinib ist für diese Indikationen bereits zugelassen.

- Upadacitinib

Upadacitinib soll bei Kindern ab einem Lebensalter von 12 Jahren und Erwachsenen mit moderater bis schwerer AD, für die eine systemische Therapie in Frage kommt, eingesetzt werden.	↑↑	100% (4/4) evidenz- und konsensbasiert, siehe Evidenzbericht
Die Behandlung mit Upadacitinib soll in der Altersgruppe 18 bis einschließlich 64 Jahre bei schwerer AD nach Ausschluss von Kontraindikationen in der höheren für diese Indikation zugelassenen Dosierung begonnen werden. Nach Ansprechen auf die Therapie soll die Dosierung dem klinischen Verlauf angepasst werden.	↑↑	100% (4/4) konsensbasiert
Upadacitinib soll insbesondere bei Patient:innen mit AD, für die eine systemische Therapie in Frage kommt, und bei gleichzeitig bestehender rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis, Colitis ulcerosa oder ankylosierender Spondylitis eingesetzt werden.	↑↑	100% (3/3) konsensbasiert

Upadacitinib ist für AD bei Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen zugelassen.

Wirkmechanismen und Wirksamkeit

Upadacitinib ist, wie alle JAK-Inhibitoren, ein schnell wirksames Medikament. Upadacitinib ist ein weiterer Janus-Kinase (JAK) 1-Inhibitor. Es gibt eine Phase-2-Studie mit 167 erwachsenen Patient:innen, in der drei verschiedene Dosierungen von Upadacitinib (30 mg/Tag, 15 mg/Tag und 7,5 mg/Tag) zur Behandlung von AD im Vergleich zu Placebo untersucht wurden.³⁸³ Die Studie lief über 16 Wochen. Upadacitinib war in allen Dosierungsgruppen dem Placebo in Bezug auf EASI überlegen (mittlere Veränderung (SE) 74 % (6,1 %) für 30 mg, 62 % (6,1 %) für 15 mg, 39 % (6,2 %) für 7,5 mg und 23 % (6,4 %) für Placebo ($p=0,03$, $<0,001$, $<0,001$). Auch in Bezug auf den SCORAD-Index, die NRS-Skala für Pruritus und die POEM-Skala wurden signifikante Verbesserungen festgestellt. Die seitdem veröffentlichten Studien haben eine ähnliche Wirksamkeit ergeben.³⁸⁴⁻³⁸⁶ In einer Vergleichsstudie von 30mg Upadacitinib mit Dupilumab erreichten 247 Patient:innen, die Upadacitinib erhielten (71,0 %), und 210 Patient:innen, die Dupilumab erhielten (61,1 %), den EASI75 ($P = .006$).³⁰⁹ Auch bei einer Reihe von sekundären Endpunkten zeigte sich die Überlegenheit von Upadacitinib gegenüber Dupilumab, einschließlich der Verbesserung der Worst Pruritus NRS (Numerische Rating-Skala) bereits in Woche 1 (Mittelwert [SE], 31,4 % [1,7 %] gegenüber 8,8 % [1,8 %]; $P < .001$), des Erreichens von EASI75 bereits in Woche 2 (152 [43,7 %] gegenüber 60 [17,4 %]; $P < .001$) und des Erreichens von EASI100 in Woche 16 (97 [27,9 %] gegenüber 26 [7,6 %]; $P < .001$). Die Überlegenheit von 30 mg Upadacitinib war besonders zu Beginn der Therapie ausgeprägt. Die Raten schwerer Infektionen, Eczema herpeticum, Herpes zoster und laborbezogener unerwünschter Ereignisse waren bei Patient:innen, die

Upadacitinib erhielten, höher, während die Raten von Konjunktivitis und Reaktionen an der Injektionsstelle bei Patient:innen, die Dupilumab erhielten, höher waren.

Dosierung: akuter Schub, Kurzzeit-, Langzeitbehandlung

Upadacitinib ist in den Dosierungen 15 mg und 30 mg zugelassen.

Inzwischen liegen Nachbeobachtungen bis zu Woche 52 vor, die ein ähnliches Langzeit-Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil zeigen wie die Studien über 16 Wochen.³⁸⁷ Keine Studie hat sich bisher mit der Behandlung von akuten Schüben befasst, und es existieren zurzeit keine laufenden Phase-II-/III-Studien bei Patient:innen unter 12 Jahren.

Sicherheit

Die kumulativen Inzidenzraten für unerwünschte Ereignisse betrugen in der Phase-II-Studie 78,6 % für 30 mg, 76,2 % für 15 mg, 73,8 % für 7,5 mg und 61 % für Placebo und fielen in den seitdem veröffentlichten Studien ähnlich aus.³⁸³ Als häufigste unerwünschte Wirkungen von Upadacitinib wurden Infektionen der oberen Atemwege und Akne beobachtet. Weitere Nebenwirkungen wie Übelkeit und Kopfschmerzen waren besonders zu Beginn der Therapie ausgeprägt. Die kumulativen Inzidenzraten schwerer unerwünschter Ereignisse betrugen 0 % für 30 mg, 2,4 % für 15 mg, 4,8 % für 7,5 mg und 2,4 % für Placebo. Es wurden keine Abbruchraten angegeben.

Auch wenn die klinischen Studien mit Upadacitinib keine signifikanten Häufungen zeigten, sollte die Substanz bei Patient:innen mit erhöhtem Risiko für tiefe Beinvenenthrombosen oder Lungenembolien aufgrund eines möglichen Klasseneffekts mit anderen JAK Inhibitoren (wie Tofacitinib) mit Vorsicht angewendet werden (siehe Einleitung zur Substanzklasse).

Kombination mit anderen Therapien

Bisher wurden keine Studien veröffentlicht, in denen der Einsatz von Upadacitinib zusammen mit anderen systemischen Therapien bei AD-Patient:innen untersucht wurde, aber die Kombinationstherapie von Upadacitinib mit Methotrexat ist ein bewährtes Kombinationsschema für die Behandlung von rheumatoider Arthritis.³⁸⁸

Besondere Hinweise

AD-Patient:innen, die an entzündlichen Begleiterkrankungen wie rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis, ankylosierender Spondylitis und axialer Spondyloarthritis oder Colitis ulcerosa leiden, werden wahrscheinlich positive Wirkungen erfahren. Upadacitinib ist für diese Indikationen bereits zugelassen.

4.3 Off-label Therapien

Durch die Zulassung neuer Systemtherapeutika, deren Wirksamkeit durch große qualitativ hochwertige Studien belegt ist, gerät die Off-Label Behandlung zunehmend in den Hintergrund und soll nur dann erwogen werden, wenn die zugelassenen Therapien ausgeschöpft sind oder nicht in Frage kommen.

Azathioprin

Azathioprin kann zur Therapie der chronischen, schweren AD im Erwachsenenalter erwogen werden, wenn für die AD zugelassene Medikamente nicht wirksam oder kontraindiziert sind (off-label).	0	100% (3/3) evidenz- und konsensbasiert, siehe Evidenzbericht
Azathioprin soll nicht in Kombination mit UV-Therapien eingesetzt werden.	↓↓	>50% (2/3) konsensbasiert

Wirkmechanismen und Wirksamkeit

Azathioprin ist ein Prodrug, das in vivo nach Abspaltung seiner Imidazol-Seitenkette rasch in den Anti-Metaboliten 6-Mercaptopurin (6-MP) umgewandelt wird. Es wird vermutet, dass es seine primäre immunsuppressive Wirkung über Metaboliten von 6-MP, Thioguanin-Nukleotide (TGN), ausübt, die anschließend in die DNA eingebaut werden und deren Synthese hemmen.³⁸⁹

Die Wirksamkeit von Azathioprin bei der Behebung der klinischen Krankheitszeichen von AD ist vergleichbar mit der von Methotrexat, aber geringer als die von Dupilumab und Ciclosporin A.³⁷⁴

In RCT wurde eine signifikante Überlegenheit von Azathioprin gegenüber Placebo festgestellt, und zwar mit einem Sinken der klinischen Scores wie Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis und Scoring Atopic Dermatitis (SASSAD) um 26 % bis 39 % nach 12 Wochen.³⁵¹ Die Ergebnisse retrospektiver Studien sind jedoch weniger positiv, denn der Anteil der Azathioprin -Behandlungsabbrüche schwankt zwischen 30 und 57 % aufgrund unerwünschter Wirkungen oder mangelnder Wirksamkeit³⁹⁰⁻³⁹². Eine Follow-up-Beobachtungsstudie an 36 erwachsenen Patient:innen mit schwerer AD, die über einen Zeitraum von 24 Wochen mit Methotrexat oder Azathioprin behandelt wurden, erbrachte eine geringere Verbesserung bei Patient:innen mit Filaggrin-Mutationen (36 %, 13/36) im Vergleich zu Patient:innen ohne Filaggrin-Mutationen.³⁵¹

Langzeitstudien an erwachsenen Patient:innen, die entweder mit Azathioprin oder Methotrexat behandelt wurden, zeigten eine relative Reduktion des SCORAD von 53% (P < 0,01) und 63% (P < 0,01) nach 2 Jahren bzw. 54% und 53% nach 5 Jahren.^{351, 393} Bei Patient:innen mit einer Filaggrin-Mutation zeigte sich eine langsamere, aber länger anhaltende Wirkung der Therapie im Vergleich zu Patient:innen ohne Mutation.^{351, 393}

Einsatz und Dosierung bei AD: akuter Schub, Kurzzeit-, Langzeitbehandlung

- Off-label
- Übliche Dosierung
 - Erwachsene und Kinder: 1-3 mg/kg KG pro Tag
 - Tritt innerhalb von 3 Monaten keine Besserung der AD ein, sollte ein Absetzen von Azathioprin erwogen werden
- Es soll, wie bei jeder systemischen Behandlung von AD-Patient:innen, Azathioprin mit Emollienten und, bei Bedarf, einer topischen antientzündlichen Therapie kombiniert werden.
- Wenn eine frühzeitige Messung der Thiopurin-S-Methyltransferase (TPMT)-Aktivität vorliegt, wird folgendes Dosierungsschema von Azathioprin vorgeschlagen:
 - sehr schwache Aktivität (< 2,5 pro ml Erythrozyten [RBC]): die Behandlung sollte nicht begonnen werden
 - mittlere Aktivität (2,5-7,5 nmol/h/ml RBC): 0,5 mg/kg/Tag in den ersten 4 Wochen und dann Erhöhung auf 1,0 mg/kg/Tag
 - normale Aktivität (>7,5 nmol/h/ml RBC): 2,0 mg/kg/Tag in den ersten 4 Wochen und dann Erhöhung auf 2,5-3,0 mg/kg/Tag.

Niedrige Azathioprin-Dosen (0,5-1,0 mg/kg/Tag) in den ersten 4 Wochen verringern nachweislich die gastrointestinalen Nebenwirkungen³⁹⁴.

Liegen die TPMT-Ergebnisse vor Beginn der Azathioprin -Therapie nicht vor, sollte die Hälfte der Standarddosis über einen Zeitraum von 4-6 Wochen verabreicht werden, wobei Blutbild und Leberprofil streng zu überwachen sind, bevor auf die volle Behandlungsdosis erhöht wird.

Sicherheit

Zu den häufigsten schwerwiegenden dosisabhängigen Wirkungen, die kurz- und mittelfristig beobachtet wurden, gehören Hepatotoxizität und Myelotoxizität sowie gastrointestinale Störungen. Außerdem können idiosynkratische Hypersensitivitätsreaktionen (z. B. Fieber, Rigor, Myalgie, Arthralgie und vereinzelt Pankreatitis) auftreten³⁹⁵.

Es wurden Bedenken hinsichtlich einer möglichen Karzinogenität bei Langzeitbehandlung mit Azathioprin geäußert (vor allem Plattenepithelkarzinome der Haut und Non-Hodgkin-Lymphome), insbesondere wenn Azathioprin mit anderen Immunsuppressiva kombiniert wird³⁹⁶.

Monitoring

- Baseline: Großes Blutbild, Nieren- und Leberprofil
- TPMT-Aktivität, falls verfügbar.
- Screening auf chronische Infektionen (z.B. Hepatitis B-/C, HIV), bevor Therapie in Betracht gezogen wird
- Follow up: Großes Blutbild, Nieren- und Leberprofil zweimal monatlich über 2 Monate, monatlich über 4 Monate, danach jeden zweiten Monat und bei Dosissteigerung
- Schwangerschaftstests vor und während der Azathioprin-Therapie, sofern angezeigt

Kombination mit anderen Therapien

Begleitend zu Azathioprin kann eine topische Therapie mit Kortikosteroiden und/oder Calcineurin-Inhibitoren durchgeführt werden.

Wegen eines möglicherweise erhöhten Risikos für die Entwicklung von Hautkrebs darf Azathioprin nicht in Kombination mit UV-Licht (UVA, UVB, PUVA) angewendet werden.

Besondere Hinweise

Es besteht ein theoretisches Risiko der Teratogenese bei Azathioprin. Dies beruht auf Studien an Tieren, bei denen sehr hohe Azathioprin-Dosen verwendet wurden. In der Praxis wird Azathioprin jedoch seit über 30 Jahren bei sexuell aktiven Männern und Frauen eingesetzt, und es wurde kein eindeutiger Zusammenhang zwischen dem Wirkstoff und dem Auftreten von fetalen Anomalien festgestellt. Ferner hat Azathioprin offenbar keine Auswirkungen auf die Fertilität.

Einem Positionspapier der ETFAD²²³ zufolge sollte die Einnahme von Azathioprin während der Schwangerschaft vermieden werden, da es bessere Alternativen gibt; bei Fehlen anderer Alternativen kann Azathioprin jedoch off-label weiter bei Frauen eingesetzt werden, die zum Zeitpunkt der Konzeption bereits mit diesem Wirkstoff behandelt werden. Nach Ansicht der ETFAD-Experten sollte die Dosis von Azathioprin allerdings bei Fortsetzung der Behandlung während der Schwangerschaft um 50 % reduziert werden. Ein Beginn der Behandlung mit Azathioprin nach der Konzeption wird nicht empfohlen.

Die Anwendung von Azathioprin während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Die WHO weist darauf hin, dass die potenziellen Nebenwirkungen von Azathioprin die Wirkungen und Vorteile der Behandlung überwiegen³⁹⁷, und Studienergebnisse lassen vermuten, dass die Einnahme von Azathioprin während der Stillzeit das langfristige Risiko einer Immunsuppression und Karzinogenese beim Kind erhöhen könnte³⁹⁸.

Azathioprin ist für die Behandlung von AD bei Kindern nicht zugelassen und qualitativ hochwertige Studien fehlen weitgehend. Die vorhandene Evidenz zeigt im Vergleich zu Ciclosporin eine geringere Wirksamkeit, das ebenfalls für Kinder nicht zugelassen ist. Azathioprin ist damit allenfalls Off-Label Therapie der zweiten Wahl bei Kindern und kann gerade vor dem Hintergrund vorhandener zugelassener Alternativen nur in gut begründeten Einzelfällen indiziert sein. Ein weiterer wichtiger Nachteil von Azathioprin ist, dass es seine maximale Therapiewirkung erst nach 3-4 Monaten erreicht³⁹⁹.

Mycophenolat-Mofetil

Mycophenolat-Mofetil/Mycophenolsäure kann bei Patient:innen mit AD, für die eine systemische Behandlung in Frage kommt, erwogen werden , wenn für die AD zugelassene Substanzen nicht wirksam oder kontraindiziert sind (off-label).	0	100% (3/3) konsensbasiert
--	----------	---------------------------------

Wirkmechanismen und Wirksamkeit

Mycophenolat-Mofetil ist ein Prodrug von Mycophenolsäure, einem Inhibitor der Inosin-5'-Monophosphat-Dehydrogenase. MPA hemmt die Synthese der Guanotin-Nukleotide vorzugsweise in T- und B-Lymphozyten und inhibiert somit deren Proliferation. MPA hemmt auch die Glykosylierung und Expression von Adhäsionsmolekülen sowie die Rekrutierung von Lymphozyten und Monozyten an Entzündungsherden⁴⁰⁰.

Im Rahmen eines aktuellen systematischen Reviews und einer Meta-Analyse⁴⁰¹, die 18 Studien mit insgesamt 140 erwachsenen und pädiatrischen Patient:innen umfasste, wurde die Wirksamkeit des Off-Label-Einsatzes von Mycophenolat-Mofetil bei Patient:innen mit refraktärer AD oder Unverträglichkeit gegenüber anderen systemischen Erstlinientherapien untersucht. Es kam zu einer signifikanten Verringerung der SCORAD-Scores um 18 Punkte ($p = 0,0002$), wobei 77,6 % der Patient:innen eine teilweise oder vollständige Remission angaben. Rückfälle traten in 8,2 % der Fälle auf. Die durchschnittliche Zeit bis zur ersten Wirkung betrug $6,8 \pm 7$ Wochen.

Dosierung: akuter Schub, Kurzzeit-, Langzeitbehandlung

- Off-label
- Übliche Dosierung
 - Erwachsene: 1-3 g pro Tag, übliche Dosis 2 g pro Tag
 - Kinder: 30-50 mg/kg pro Tag
 - Verabreichung meist in zwei aufgeteilten Dosen
- Die Therapie mit Mycophenolat-Mofetil soll, wie bei jeder systemischen Behandlung, mit Emollients und, bei Bedarf, einer topischen antientzündlichen Therapie zu kombiniert werden.

Sicherheit

Zu den häufigsten Nebenwirkungen gehören Kopfschmerzen und gastrointestinale Symptome, gefolgt von Infektionen, insbesondere bei Langzeittherapie.

Als hämatologische unerwünschte Wirkungen, die allerdings selten auftreten, gelten Anämie, Leukopenie, Neutropenie und Thrombozytopenie.

Monitoring

- Großes Blutbild, Nieren- und Leberprofil vor Therapiebeginn, dann alle 2 Wochen im ersten Monat; 3 Monate lang einmal monatlich, danach alle 2-3 Monate
- Screening auf chronische Infektionen (z.B. Hepatitis B-/C, HIV) gemäß nationalen und lokalen Leitlinien

- Schwangerschaftstests vor und während der Mycophenolat-Mofetil -Therapie, sofern angezeigt.

Kombination mit anderen Therapien

Begleitend zu Mycophenolat-Mofetil kann eine topische Therapie mit Kortikosteroiden und/oder Calcineurin-Inhibitoren durchgeführt werden.

Besondere Hinweise

Belastbare klinische Daten zeigen ein hohes Risiko für Fehlgeburten und kongenitale Missbildungen bei Anwendung von Mycophenolat-Mofetil während der Schwangerschaft, sodass eine Schwangerschaft während der Behandlung unbedingt zu vermeiden ist.

In Tierversuchen war Mycophenolat in Konzentrationen genotoxisch, die nur geringfügig über der therapeutischen Exposition beim Menschen liegen, sodass das Risiko genotoxischer Effekte auf Spermazellen nicht völlig ausgeschlossen werden kann. Sexuell aktive männliche Patienten oder ihre Partnerinnen sollen während der Behandlung eines männlichen AD Patienten und für mindestens 90 Tage nach Beendigung der Behandlung mit Mycophenolat-Mofetil eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden

In Fallserien mit geringen Patientenzahlen wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Mycophenolat-Mofetil bei Kindern untersucht. Es zeigte sich ein positives Ansprechen auf die Behandlung mit minimalen unerwünschten Wirkungen, und der Wirkstoff scheint besser verträglich zu sein als Azathioprin⁴⁰². Für das Kindesalter liegen keine ausreichenden Daten aus randomisierten kontrollierten Studien zum Einsatz von Mycophenolat-Mofetil bei AD vor, so dass dieses Arzneimittel angesichts der Therapiealternativen (Dupilumab, Upadacitinib, Ciclosporin) in dieser Altersgruppe nicht mehr empfohlen werden kann.

Methotrexat

Methotrexat sollte bei Patient:innen mit AD, für die eine systemische Behandlung in Frage kommt, eingesetzt werden, wenn für die AD zugelassene Substanzen nicht wirksam oder kontraindiziert sind (off-label).	↑	>50%  (2/3) evidenz- und konsensbasiert, siehe Evidenzbericht
--	---	---

Wirkmechanismen und Wirksamkeit

Methotrexat ist ein Folsäureantagonist, der die Zellteilung, die DNA/RNA-Synthese und -Reparatur sowie die Proteinsynthese hemmt und insgesamt die Aktivität des Immunsystems unterdrückt. Die genaue Wirkung von Methotrexat bei AD ist noch nicht vollständig geklärt, es gibt allerdings Hinweise auf eine Hemmung des JAK/STAT-Signalwegs.⁴⁰³

Methotrexat wird seit Jahren international, jedoch weniger in Deutschland zur Behandlung von mittelschwerer und schwerer AD eingesetzt, aber bisher gibt es nur wenige nicht-randomisierte kontrollierte Studien, in denen die Wirkung und die Behandlungsschemata untersucht wurden. Dem TREATgermany Register zufolge wird Methotrexat in Deutschland spätestens seit der Zulassung von Dupilumab praktisch nicht mehr für Erwachsene mit AD verordnet. Folglich beruhen Empfehlungen vorwiegend auf Fallserien und Expertenkonsens⁴⁰⁴⁻⁴⁰⁶, einer kontrollierten Studie, in der Methotrexat mit Azathioprin bei Erwachsenen verglichen wurde⁴⁰⁷, und einer offenen, randomisierten, multizentrischen Studie an Kindern.⁴⁰⁸ Insgesamt spricht vieles dafür, dass Methotrexat als wirksame, relativ sichere und gut verträgliche Behandlung für schwere AD sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen angesehen werden kann - Ergebnisse, die durch neuere retrospektive Studien bestätigt werden.⁴⁰⁹⁻⁴¹¹ Die Wirksamkeit von Methotrexat war vergleichbar mit der von Azathioprin und geringer als die von Dupilumab und Ciclosporin hinsichtlich der klinischen Zeichen der AD in Woche 16. Für weitere Vergleiche liegen jedoch keine direkten Vergleichsstudien zum langfristigen Follow-up vor.³⁷⁴ Die Wirkung setzt nach mehreren Wochen ein, und der Wirksamkeitsgipfel wird nach Monaten erreicht, wobei das Einsetzen der Behandlungswirkung abhängig vom Dosierungsschema ist.⁴⁰⁴⁻⁴⁰⁶ Nach einer Studie mit Erwachsenen werden Patient:innen, die von einer moderaten wöchentlichen Dosis (10-15 mg) Methotrexat über einen dreimonatigen Behandlungszeitraum nicht profitieren, wahrscheinlich auch nicht von einer höheren Dosierung profitieren, doch wird das therapeutische Potenzial des Medikaments bei AD durch eine langsame, schrittweise Erhöhung der Methotrexat - Dosis möglicherweise unterschätzt. Bei Kindern wird eine Dosierung von 0,4 mg/kg/Woche berichtet, die deutlich höher ist als die Dosierung bei Erwachsenen.⁴⁰⁴ Kontrollierte Erfahrungen aus Deutschland fehlen hier jedoch. Die gängige Maximaldosis für die Behandlung erwachsener bzw., pädiatrischer AD-Patient:innen liegt bei 25 bzw. 20 mg pro Woche.

Einsatz und Dosierung bei AD: akuter Schub, Kurzzeit-, Langzeitbehandlung

- Off-label;
- langsamer Wirkeintritt
- Dosierung
 - Erwachsene: Anfangsdosis: 5-15 mg/ pro Woche; Maximaldosis: 25 mg/ pro Woche

- Kinder: 0,3–0,4 mg/kg pro Woche; akuter Schub und Kurzzeitbehandlung: Keine besondere Dosierung
- Die orale und die subkutane Anwendung gelten als gleichwertige Möglichkeiten der Verabreichung. Für Patient:innen, für die keine zugelassenen Therapien in Frage kommen und bei denen Methotrexat 15 bis 25 mg oral einmal wöchentlich unwirksam ist oder schlecht vertragen wird, ist ein Versuch mit Methotrexat subkutan eine mögliche Alternative.
- Wir empfehlen, bei AD-Patient:innen die Therapie mit Methotrexat, wie bei jeder systemischen Behandlung, mit Emollienzen und, bei Bedarf, einer topischen antientzündlichen Therapie zu kombinieren.
- Die begleitende Verabreichung von Folsäure sollte in Betracht gezogen werden, um gastrointestinale und andere Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Folsäure-antagonistischen Wirkung des Wirkstoffs zu verringern⁴¹².

Sicherheit

Da Methotrexat ein in der Dermatologie häufig verwendetes Arzneimittel ist, ist das Sicherheitsprofil gut bekannt: Übelkeit, Müdigkeit und erhöhte Leberenzyme sind die wichtigsten Nebenwirkungen, daneben sind selten auch sehr schwere, potenziell lebensbedrohliche Nebenwirkungen wie Panzytopenie und idiopathische Lungenfibrose möglich, was bei der Therapieentscheidung zu berücksichtigen ist. Die versehentliche tägliche Einnahme von Methotrexat führt zu sehr schweren Nebenwirkungen, die in einem hohen Anteil letal enden. Patient:innen sollten daher schriftlich aufgeklärt werden, dass die Einnahme von Methotrexat nicht täglich erfolgt, sondern wöchentlich.

Methotrexat wird im Allgemeinen gut vertragen und gilt als sicher für die Langzeitbehandlung; dies geht aus den Erfahrungen und zahlreichen Studien hervor, an denen sowohl Erwachsene als auch Kinder mit Psoriasis und rheumatischen Erkrankungen teilnahmen.^{413, 414} Für die AD fehlen entsprechende Studiendaten jedoch weitgehend.

Monitoring

Großes Blutbild, Nieren- und Leberprofil vor Therapiebeginn und alle 4 Wochen in den ersten 3 Monaten oder, nach Dosissteigerung, danach alle 8-12 Wochen.

Screening auf chronische Infektionen (z.B. Hepatitis B-/C, HIV, Tuberkulose), bevor Therapie in Betracht gezogen wird.

Bei jeder auffälligen Auswirkung auf die Leber- oder Knochenmarkfunktion sollte die Dosis reduziert oder die Behandlung vorübergehend oder ganz abgebrochen werden.

Kombination mit anderen Therapien

Kombinationen mit TCS, TCI oder Schmalband-UV-Phototherapie sind bewährte Behandlungskombinationen und gelten als sicher. Die gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin ist eine relative Kontraindikation. Es liegen Erfahrungen mit der Kombination mit dem JAK-Inhibitor Baricitinib aus dem Bereich der rheumatoiden Arthritis vor.

Besondere Hinweise

Methotrexat kann zur Behandlung von AD sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern eingesetzt werden.

Für andere Indikationen liegen Hinweise dafür vor, dass durch die subkutane Verabreichung bei gleicher oder besserer Verträglichkeit eine gleiche oder erhöhte Wirksamkeit bzw. Bioverfügbarkeit sowie eine erhöhte Adhärenz im Vergleich zur oralen Gabe erreicht werden kann.⁴¹⁵⁻⁴¹⁸

Methotrexat hat Auswirkungen auf die Fertilität und ist teratogen. Frauen im gebärfähigen Alter sollen eine wirksame Verhütungsmethode anwenden. Das Gleiche gilt für Männer, die mit Methotrexat behandelt werden und mit einer Frau im gebärfähigen Alter zusammenleben. Für beide Geschlechter gilt eine Fortsetzung der effektiven Empfängnisverhütung bis sechs Monate nach Abschluss der Therapie.

Im Übrigen wird auf die Passagen zu Methotrexat im Kapitel 6.2 Schwangerschaft, Stillzeit, Kinderwunsch verwiesen.

Alitretinoin

Die Behandlung mit Alitretinoin sollte bei erwachsenen Patient:innen mit AD mit schwerem <i>chronischem Handekzem</i> , für die eine systemische Behandlung in Frage kommt, unter Berücksichtigung der Teratogenität, erfolgen.	↑	100% (3/3) konsensbasiert
--	---	---------------------------------

Wirkmechanismen und Wirksamkeit

Alitretinoin ist ein Retinoid, das sowohl an Retinsäure- (RAR) als auch an Retinol X-Rezeptoren (RXR) bindet und dadurch entzündungshemmende und proliferationshemmende Wirkungen entfaltet. Es ist für die Behandlung des chronischen Handekzems zugelassen, unabhängig von der Pathogenese.

Es gibt eine große, multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte klinische Studie mit 1.032 Patient:innen mit chronischem Handekzem, wobei etwa ein Drittel davon wahrscheinlich an einem atopischen Handekzem litt.⁴¹⁹ Bei 75 % der Patient:innen wurde eine Besserung des Ekzems festgestellt. Die Patient:innengruppe mit atopischem Handekzem wurde nicht gesondert untersucht, und die extrapalmaren Symptome wurden in dieser Studie nicht bewertet.

Sechs erwachsene Patient:innen mit AD und einer ausgeprägten Beteiligung der Hände wurden zwölf Wochen lang mit Alitretinoin behandelt.⁴²⁰ Im Zeitverlauf besserten sich sowohl die palmaren als auch die extrapalmaren Läsionen, gemessen anhand des mTLSS-Handekzem-Scores und des SCORAD.

Von zwei Kindern mit schwerer AD, die mit Alitretinoin behandelt wurden, zeigte ein Kind mäßiges Ansprechen, während bei dem anderen Kind auch nach 11 Monaten Behandlung keine Besserung eintrat.⁴²¹

Dosierung: akuter Schub, Kurzzeit-, Langzeitbehandlung

Aufgrund seines Wirkmechanismus ist Alitretinoin für eine Langzeitbehandlung geeignet. Eine Alitretinoin-Behandlung sollte für 3 bis 6 Monate geplant werden.

Die Dosierung von Alitretinoin liegt bei 10-30 mg pro Tag.

Sicherheit

Da Alitretinoin stark teratogen ist, müssen alle Frauen im gebärfähigen Alter ein konsequentes Verhütungsprogramm vor, während und nach Behandlungsende einhalten.

Monitoring

Vor und während der Therapie: Leberenzyme (ASAT, ALAT, GGT), Cholesterin, Triglyceride, TSH-Basalwert, fT4-Spiegel im peripheren Blut; Schwangerschaftstest bei Frauen im gebärfähigen Alter.

Kombination mit anderen Therapien

Begleitend zu Alitretinoin kann eine topische Therapie mit Kortikosteroiden, Calcineurin-Inhibitoren und Emollienzen durchgeführt werden.

4.4 Systemische Medikamente ohne Empfehlungen

In der Vergangenheit verwendete Therapien

Immunadsorption

Die Immunadsorption (IA) mit dem Ziel der Reduktion des IgE wurde erfolgreich bei Patient:innen mit AD und erhöhten Gesamt-IgE-Werten eingesetzt⁴²²⁻⁴²⁴. Die Immunadsorption wurde in früheren AD-Leitlinien erwähnt, dürfte aber in Zukunft kaum noch eingesetzt werden, da zahlreiche neuere, gesichert wirksame und zudem weniger aufwendige und sichere Therapien zur Verfügung stehen.

Mastzellstabilisatoren

Mastzellstabilisatoren blockieren die Mastzelldegranulation und verhindern die Freisetzung von Histamin und verwandten Mediatoren. Mastzellstabilisatoren wurden in früheren Leitlinien erwähnt, dürften aber in Zukunft kaum noch eingesetzt werden, da zahlreiche neuere, gesichert wirksame und zudem sichere Therapien zur Verfügung stehen.

Intravenöses Immunglobulin

Intravenöses Immunglobulin (IVIG) ist eine immunmodulatorische Therapie bei entzündlichen und Autoimmun-Krankheiten. IVIG wurde in früheren AD-Leitlinien erwähnt, dürfte aber in Zukunft kaum noch eingesetzt werden, da zahlreiche neuere, gesichert wirksame und zudem sichere Therapien zur Verfügung stehen.

Leukotrienantagonisten

Montelukast ist ein Cysteinyl-Leukotrien-Rezeptor-Antagonist, der die Wirkung von LTD₄, LTC₄ und LTE₄ blockiert. Montelukast zeigte kaum Wirksamkeit bei AD. Es dürfte in Zukunft kaum noch für die Indikation AD eingesetzt werden, da zahlreiche neuere, gesichert wirksame und zudem sichere Therapien zur Verfügung stehen.

Apremilast

Apremilast ist ein niedermolekularer Phosphodiesterase (PDE) 4-Inhibitor, der für die Behandlung von Psoriasis-Arthritis und mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis zugelassen ist. Apremilast wurde in früheren AD-Leitlinien erwähnt, dürfte aber in Zukunft kaum noch eingesetzt werden, da zahlreiche neuere, gesichert wirksame und zudem sichere Therapien zur Verfügung stehen. Das klinische Programm für Apremilast zur Behandlung von AD wurde eingestellt.

Lebrikizumab

Das Zulassungsprogramm für die Indikation AD ist fortgeschritten, zum Zeitpunkt der Finalisierung der Leitlinie (März 2023) ist Lebrikizumab weltweit noch für keine Indikation zugelassen. Daher kann noch keine spezifische Empfehlung für die Verwendung bei AD gegeben werden.

Wirkmechanismen und Wirksamkeit

Lebrikizumab ist ein hochaffines humanisiertes Immunglobulin G4 mAb, das spezifisch an lösliches Interleukin 13 bindet und selektiv die Bildung des IL-13R α 1/IL-4R α -Heterodimer-Rezeptor-Signalkomplexes verhindert. In zwei randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studien wurden Kinder (≥ 12 Jahre), Jugendliche und erwachsene Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer AD randomisiert mit Placebo oder mit subkutanen Injektionen von Lebrikizumab (250 mg alle 2 Wochen (500 mg bei Studienbeginn und in Woche 2) behandelt.⁴²⁵

Im Vergleich zu Placebo wurde eine komplette oder fast komplette Abheilung der Hauterkrankung (IGA 0/1) in den Lebrikizumab-Gruppen nach 16 Wochen bei 43% bzw. 33% im Vergleich zu 13% bzw. 11% zu beobachtet. Der Anteil der Patient:innen mit einer 75%-igen Verbesserung des EASI Scores (EASI 75) betrug 59% bzw. 52% in den Behandlungsgruppen und 16% versus 18% in den Placebogruppen. Auch Juckreiz und Schlafstörungen wurden unter Therapie signifikant gebessert. Eine Konjunktivitis wurde als unerwünschte Wirkung beschrieben.

Dosierung: akuter Schub, Kurzzeit-, Langzeitbehandlung

In Phase II Studien mit Lebrikizumab erwies sich eine Dosierung von 500 mg zu Beginn und nach Woche 2 und danach alle 2 Wochen von 250 mg als optimal. Eine zugelassene Dosierung liegt zum Zeitpunkt der Finalisierung der Leitlinie noch nicht vor.

Sicherheit

Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse wurden bei über 45% der PatientInnen in den Behandlungsgruppen und über 51% in den Placebogruppen in den Phase III Studien beobachtet; die meisten waren leicht bis mittelschwer und führten nicht zum Abbruch der Behandlung.

Das häufigste unerwünschte Ereignis, das bei ≥ 5 % der Patient:innen, die Lebrikizumab erhielten, auftrat und häufiger berichtet wurde als in der Placebogruppe, war eine Bindehautentzündung (bei 7,4 % vs. 2,8 % bzw. 7,5 % vs. 2,1 % in den beiden Phase III Studien.⁴²⁵

Monitoring

Für die Therapieüberwachung sind bisherigen Berichten zufolge keine biochemischen oder instrumentellen Untersuchungen erforderlich.

Kombination mit anderen Therapien

Der Einsatz von topischen Steroiden während des Auftretens von AD-Schüben in Kombination mit Lebrikizumab ist möglicherweise sinnvoll, da früher berichtet wurde, dass Biologika als Monotherapie zu hohen Abbrecherquoten und angenommenen Ausfallraten bei Patient:innen führten.

Nemolizumab

Das Zulassungsprogramm für die Indikation AD ist fortgeschritten, zum Zeitpunkt der Finalisierung der Leitlinie (März 2023) ist Nemolizumab aktuell weltweit noch für keine Indikation zugelassen. Daher kann noch keine spezifische Empfehlung für die Verwendung bei AD gegeben werden.

Wirkmechanismen und Wirksamkeit

Nemolizumab ist ein humanisierter mAb, der auf die IL-31-Rezeptor-Alpha-Kette (IL-31RA) zielt und ursprünglich für die Behandlung von AD-bedingtem Pruritus entwickelt wurde.

In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, 12-wöchigen Phase-II-Studie führte Nemolizumab in monatlichen Dosen zu einer signifikanten Verbesserung des Juckreizes.⁴²⁶

In einer kürzlich veröffentlichten 16-wöchigen, doppelblinden Phase-III-Studie erhielten japanische Patient:innen mit AD und mittelschwerem bis schwerem Pruritus bis zur 16. Woche alle vier Wochen subkutan Nemolizumab (60 mg) oder Placebo, wobei gleichzeitig topische Wirkstoffe verabreicht wurden.⁴²⁷ Der primäre Endpunkt war die mittlere prozentuale Veränderung der Visuellen Analogskala (VAS) für Pruritus vom Ausgangswert bis Woche 16. Zu den sekundären Endpunkten gehörten der zeitliche Verlauf der Veränderung des VAS-Scores für Juckreiz bis Woche 4, EASI-Score, DLQI, Insomnia Severity Index und Sicherheit. In Woche 16 betrug die mittlere prozentuale Veränderung des VAS-Scores -42,8 % in der Nemolizumab-Gruppe und -21,4 % in der Placebo-Gruppe. Die Anwendung von subkutanem Nemolizumab zusätzlich zu topischen Wirkstoffen gegen AD führte zu einer hochsignifikanten Reduktion des Pruritus im Vergleich zu Placebo plus topischen Wirkstoffen.

Es gibt gute Belege für die Wirkung von Nemolizumab auf Juckreiz und Schlaflosigkeit bei AD-Patient:innen.

Dosierung: akuter Schub, Kurzzeit-, Langzeitbehandlung

In der ersten Phase-II-Studie zu Nemolizumab, die 2017 veröffentlicht wurde, wurden Dosierungen von 0,1 mg/kg, 0,5 mg/kg und 2 mg/kg, die alle vier Wochen verabreicht wurden, sowie eine Dosierung von 2 mg/kg, die alle acht Wochen verabreicht wurde, untersucht. Die Ergebnisse nach 12 Wochen erbrachten eine signifikante, dosisabhängige Verbesserung des primären Endpunkts Pruritus für alle Gruppen, die Nemolizumab alle 4 Wochen erhielten, im Vergleich zu Placebo.⁴²⁶ In einer zweiteiligen randomisierten Phase II -Kontrollstudie, die 2018 veröffentlicht wurde, verglichen Kabashima et al.⁴²⁷ drei verschiedene Nemolizumab-Dosierungen: 0,1 mg/kg, 0,5 mg/kg, 2 mg/kg, verabreicht alle 4 Wochen, und 2 mg/kg, verabreicht alle 8 Wochen. Alle in der Studie untersuchten Parameter zeigten eine Verbesserung, und es wurde kein Hinweis darauf gefunden, dass die höchste Dosierung wirksamer war als die niedrigste. Außerdem zeigte die Studie, dass die mit Nemolizumab erzielten positiven Ergebnisse über einen Zeitraum von bis zu 64 Wochen aufrechterhalten wurden.

In einer weiteren randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Studie über 24 Wochen, die 2019 von Silverberg et al. veröffentlicht wurde⁴²⁸, wurden drei verschiedene Nemolizumab-Dosierungen, 10 mg, 30 mg und 90 mg, verglichen. Das Präparat wurde einmal alle 4 Wochen verabreicht, und die Dosierung von 30 mg Nemolizumab zeigte die höchste Wirksamkeit bei der Verbesserung von EASI, IGA und Pruritus.

In der jüngsten veröffentlichten Studie⁴²⁷ wurde eine Dosierung von 60 mg getestet, die alle 4 Wochen verabreicht wurde. In der angegebenen Dosierung zeigte Nemolizumab eine größere Wirksamkeit bei der Reduktion von Pruritus im Vergleich zu Placebo plus Topika.

Sicherheit

Die Inzidenz injektionsbedingter Reaktionen lag bei 8 % unter Nemolizumab und 3 % unter Placebo. Die Autor:innen kamen zu dem Schluss, dass längere und größere Studien erforderlich sind, um festzustellen, ob Nemolizumab eine dauerhafte Wirkung hat und für Patient:innen mit AD sicher ist.⁴²⁷

Als häufigste unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit dem Wirkstoff werden injektionsbedingte Reaktionen, Beschwerden im Muskel-Skelett-System und Bindegewebe, Infektionen der oberen Atemwege, Nasopharyngitis, periphere Ödeme und erhöhte CPK-Werte genannt.⁴²⁸

In allen Studien wies Nemolizumab ein akzeptables Sicherheitsprofil auf.

Monitoring

Für die Therapieüberwachung sind Berichten zufolge keine biochemischen oder instrumentellen Untersuchungen erforderlich.

Kombination mit anderen Therapien

Den vorliegenden Studien zufolge haben topische Anwendungen wie Emollienzen, Steroide und Calcineurin-Inhibitoren als Rescue-Therapie zusätzlich zu Nemolizumab möglicherweise einen synergistischen Effekt bei der Behandlung von AD und AD-bedingtem Pruritus.

Omalizumab

Omalizumab soll nicht zur Behandlung der AD eingesetzt werden.	↓↓	100% (3/3) konsensbasiert
---	----	---------------------------------

Wirkmechanismen und Wirksamkeit

Die meisten AD-Patient:innen haben erhöhte Serum-IgE-Spiegel, aber die pathogenetische Rolle von IgE bei AD ist nach wie vor unklar. Der Anti-IgE-Antikörper Omalizumab wurde mit großem Erfolg zur Behandlung der chronischen spontanen Urtikaria (CSU) eingesetzt, aber die Daten zu AD sind widersprüchlich. In einem aktuellen systematischen Review und einer Meta-Analyse wurden die präklinischen und Studiendaten zur Behandlung von AD mit Omalizumab bewertet, wobei auch hier die Ergebnisse widersprüchlich sind.⁴²⁹

Omalizumab ist für die Behandlung von Asthma und CSU zugelassen, nicht aber für die Behandlung von AD.

Omalizumab bindet freies IgE, was zur Bildung von Immunkomplexen aus IgE und Omalizumab führt. An Omalizumab gebundenes IgE kann nicht an die Alphakette des hochaffinen IgE-Rezeptors binden, sodass die Bindung von IgE an Mastzellen, Basophile und epidermale dendritische Zellen^{430, 431} und die damit verbundenen immunologischen Effekte gehemmt werden.

Es gibt zahlreiche Fallberichte und Fallserien, aber nur wenige kontrollierte Studien zur Behandlung von AD mit Omalizumab.^{429, 432} Insgesamt zeigen die Daten eine messbare, in Fallserien allerdings mittelstarke Wirksamkeit von Omalizumab bei der Verbesserung der Krankheitszeichen und -symptome von AD.^{429, 433} In kleineren kontrollierten Studien zeigte sich keine Überlegenheit gegenüber Placebo. Es gibt keinen prädiktiven Marker, der mit einem besseren klinischen Ansprechen in Verbindung gebracht werden könnte, und die meisten der veröffentlichten Daten sind von niedriger Qualität. Das Sicherheitsprofil von Omalizumab ist sehr gut⁴²⁹, doch angesichts der unvorhersehbaren und statistisch geringen Wirksamkeit sollte Omalizumab nicht zur Behandlung von AD eingesetzt werden.

5. Nichtmedikamentöse Therapieverfahren

5.1 Phototherapie und Photochemotherapie

Schmalspektrum-UVB und mittlere Dosen von UVA1 sollten bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer AD mit max. 2 Therapiezyklen pro Jahr eingesetzt werden.	↑	>75% (7/9) konsensbasiert
Die Anwendung von Schmalspektrum-UVB oder UVA1 kann bei <i>Kindern und Jugendlichen</i> nach Beurteilung des Hauttyps (siehe Hintergrundtext) erwogen werden . Häufige oder langwierige Behandlungszyklen sollten vermieden werden.	0	>75% (7/9) konsensbasiert
Andere Phototherapiemodalitäten (UVAB, BB-UVB, UVA) sollten nur als zweite Wahl betrachtet werden.	↑	>75% (8/9) konsensbasiert
Eine Balneophototherapie kann bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer AD erwogen werden.	0	>75% (8/9) konsensbasiert
PUVA-Therapie kann erwogen werden, wenn frühere Behandlungszyklen mit anderen Phototherapien unwirksam waren und zugleich zugelassene medikamentöse Behandlungen kontraindiziert oder unwirksam sind oder Nebenwirkungen verursacht haben.	0	100% (8/8) konsensbasiert
Während der Phototherapie sollte eine Begleitbehandlung mit topischen Emollienzen erfolgen.	↑	100% (8/8) konsensbasiert
Bei Patient:innen mit AD mit Hautkrebs in der Vorgeschichte oder mit erhöhtem Hautkrebsrisiko (einschließlich lichtgeschädigter Haut) sowie bei Patient:innen, die	↓↓	>75% (7/8) konsensbasiert

systemische Immunsuppressiva erhalten, soll in der Regel keine Phototherapie erfolgen.	
--	--

Wirksamkeit der verschiedenen Photo(chemo)therapie-Modalitäten in klinischen Studien

Photo(chemo)therapie kann bei Patient:innen mit mittelschwerem bis schwerer AD eingesetzt werden, die auf eine topische Therapie nicht ansprechen.

Im Rahmen eines systematischen Reviews untersuchten Garritsen et al. die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung von AD-Patient:innen mit Photo(chemo)therapie.³¹⁶ Dabei wurden nur RCTs berücksichtigt. Aufgrund der methodischen Heterogenität der Studien konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden. Es wurden 19 Studien mit insgesamt 905 erwachsenen Teilnehmer:innen (Stichprobengröße von 9 bis 180), einer Behandlungsdauer zwischen 10 Tagen und 40 Wochen und einer Nachbeobachtungszeit von bis zu einem Jahr (Mittelwert 15,3 Wochen) einbezogen.

Es handelte sich um Studien zu BB-UVB (4 Studien, n=120),⁴³⁴⁻⁴³⁷ NB-UVB (6, n=188),⁴³⁸⁻⁴⁴³ UVA (3, n=84),^{436, 437, 442} UVA1 (9, n=259),^{438, 440, 441, 444-449} UVA1-Kaltlicht (1, n=50),⁴⁴⁹ UVAB (7, n=200),^{434, 437, 446, 447, 449-451} Vollspektrumlicht (1, n=20),⁴⁵² PUVA (2, n=29),^{439, 448} sichtbarem Licht (1, n=20),^{435, 442} und Balneophototherapie (1, n=90).⁴⁴³ Emollienzen waren in allen RCTs zugelassen. Detaillierte Tabellen mit Patient:innen- und Behandlungsmerkmalen, Studienergebnissen und GRADE-Bewertung sind in der Arbeit von Garritsen et al.³¹⁶ aufgeführt.

In drei Studien mit niedriger⁴⁴¹ bis mäßiger Qualität^{438, 440} wurden mittlere Dosen (MD) **UVA1** mit **NB-UVB** verglichen; dabei wurde kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der klinischen Zeichen festgestellt (abgesehen von einem Instrument zur Messung klinischer Krankheitszeichen (Leicester Sign Score) zugunsten von NB-UVB in einer RCT von niedriger Qualität⁴⁴¹).

Studien mit niedriger⁴⁴⁷, mäßiger⁴⁴⁶ und hoher⁴⁴⁹ Qualität ergaben, dass **UVA1** [ein Behandlungsprotokoll mit mittlerer Dosierung (MD) und zwei Protokolle mit hoher Dosierung (HD)] in Bezug auf klinische Krankheitszeichen und -symptome signifikant wirksamer war als **UVAB**.^{446, 447, 449} Kein signifikanter Unterschied wurde festgestellt zwischen **MD-UVA1** und **HD-UVA1** nach Abbruch der Behandlung und nach 6 Monaten Nachbeobachtung in zwei Studien sehr niedriger⁴⁴⁵ (Pilotstudie) und mäßiger Qualität (intraindividuelle Vergleichsstudie, Halbseitenvergleich).⁴⁴⁴

Eine Studie von niedriger Qualität zeigte eine stärkere Verbesserung der klinischen Zeichen und Symptome bei **NB-UVB** im Vergleich zu **UVA** und **sichtbarem Licht** bis zu einer Nachbeobachtungszeit von 3 Monaten (ohne Angabe der statistischen Signifikanz).⁴⁴²

In einer Studie von niedriger Qualität erwies sich **UVB** hinsichtlich der klinischen Zeichen und Symptome als signifikant wirksamer als **sichtbares Licht** und als Placebo.⁴³⁵

Eine Studie von sehr niedriger Qualität⁴³⁷ und eine Studie von niedriger Qualität⁴³⁴ ergaben, dass **UVAB** im Vergleich zu **UVA** (klinische Zeichen) bzw. **BB-UVB** (klinische Zeichen und Symptome) signifikant wirksamer ist. Eine weitere Studie von niedriger Qualität zeigte, dass mit **UVA** eine signifikant bessere Reduktion der klinischen Zeichen erreicht wurde als mit **BB-UVB**.⁴³⁶ In einer Studie von mäßiger Qualität erbrachte **UVAB** in Kombination mit **topischen Kortikosteroiden** eine signifikant bessere Reduktion der klinischen Zeichen und Symptome als UVAB allein.⁴⁵¹ Bei einer kurzzeitigen Behandlung war **UVAB** im Vergleich zu **Ciclosporin** signifikant weniger wirksam in Bezug auf klinische Zeichen und Lebensqualität.⁴⁵⁰

In einer Studie von sehr niedriger Qualität⁴⁴⁸ zeigte sich **PUVA** signifikant wirksamer als **MD-UVA1** in Bezug auf klinische Zeichen und Remissionsdauer. Eine Studie von sehr niedriger Qualität⁴³⁹ erbrachte keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der klinischen Krankheitszeichen zwischen **PUVA** und **NB-UVB** nach der Behandlung und auch nicht nach bis zu einem Jahr Nachbeobachtung.

Eine Studie von sehr niedriger Qualität⁴⁵² erbrachte, dass **Vollspektrumlicht** (320-5000nm) im Vergleich zu Kontrollgruppen mit Emollients eine signifikante Reduktion der klinischen Zeichen bis zu einem Follow-up von 4 Wochen bewirkte.

In einer Studie von niedriger Qualität⁴⁴³ war **Balneophototherapie** (Salzwasserbad plus NB-UVB) hinsichtlich der klinischen Krankheitszeichen nach bis zu sechs Monaten Nachbeobachtung signifikant wirksamer als **NB-UVB**.

Auf der Grundlage dieses systematischen Reviews sind Schlussfolgerungen mit Vorsicht zu ziehen, da die Studien klein und heterogen sind, ein hohes Maß an Bias aufweisen und der Evidenzgrad unterschiedlich ist. In Bezug auf die Wirksamkeit liegen die meisten Nachweise für MD-UVA-1 und NB-UVB vor. Zwischen HD-UVA1 und MD-UVA1 wurde kein Unterschied festgestellt; für MD-UVA1 gab es mehr Belege. UVAB war wirksamer als UVA und BB-UVB, aber nicht im Vergleich zu UVA1. Als weitere Optionen stehen PUVA, Vollspektrumlicht und Balneophototherapie zur Verfügung, aber hier waren die Studien klein und von niedriger Qualität. Es konnten keine geeigneten RCTs zur Heliotalassotherapie oder zur Goeckerman-Therapie (Steinkohlenteer plus UVB) gefunden werden. In den beiden RCTs, die bei der erweiterten Suche gefunden wurden, wurde in der ersten UVA (n=30) mit UVB (n=30) dreimal wöchentlich für maximal 12 Wochen mit einer Nachbeobachtungszeit von 3 Monaten bei Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer AD verglichen.⁴⁵³ Beide Modalitäten führten zu einer ähnlichen signifikanten Reduktion der klinischen Zeichen. In der zweiten Studie wurde **HD-UVA1** (130 J/cm²) im Vergleich zu **MD-UVA1** (60 J/cm²) fünfmal wöchentlich über einen Zeitraum von drei Wochen bei 27 erwachsenen Patient:innen mit schwerer AD untersucht.⁴⁵⁴ Patient:innen mit Hauttyp III-IV sprachen signifikant stärker auf HD-UVA1 als auf MD-UVA1 an, was die klinischen Zeichen anbelangt; bei Patient:innen mit Hauttyp II gab es keinen Unterschied zwischen diesen beiden Modalitäten.

Es wurden keine Belege für die Wirksamkeit der Phototherapie bei akuter oder chronischer AD gefunden, und es wurden keine RCTs zu Kindern gefunden. Abgesehen von einigen (meist retrospektiven) Fallserien,⁴⁵⁵⁻⁴⁶¹ wurden zwei nicht-randomisierte Studien veröffentlicht. In einer vergleichenden, nicht-randomisierten Studie wurden 29 Kinder und Jugendliche im Alter von 3-16 Jahren mit AD 12 Wochen lang mit NB-UVB-Phototherapie behandelt und mit 26 Patient:innen verglichen, die sich gegen eine Behandlung entschieden hatten.⁴⁶² In der NB-UVB-Kohorte war der mittlere Schweregrad der AD (Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis, SASSAD) in Woche 12 um 61 % reduziert, während er in der nicht behandelten Kohorte um 6 % gestiegen war. In einer offenen Studie ohne Kontrollgruppe wurden Wirksamkeit und Sicherheit der NB-UVB-Phototherapie bei 30 AD-Kindern im Alter von 4-14 Jahren untersucht. Am Ende der Behandlung war ein signifikanter Rückgang des Schweregrads im Vergleich zum Ausgangswert zu verzeichnen; dieser Effekt hielt auch während der zweijährigen Nachbeobachtungszeit an.⁴⁶³

Zum Abschluss dieses Abschnitts ist darauf hinzuweisen, dass der Einsatz der Phototherapie bei AD weitgehend empirisch ist und auf relativ wenigen evidenzbasierten Daten beruht. Es besteht eindeutig ein Bedarf an weiterer Forschung zur Wirksamkeit und Sicherheit der Phototherapie bei AD, da sie bei AD-Patient:innen häufig eingesetzt wird.⁴⁶⁴

Im Kindesalter werden UV-Therapien bei der Indikation AD aufgrund zunehmender Behandlungsalternativen nach sorgfältiger Abschätzung des Nutzen-/Risikoprofils im Vorschulalter nur ausnahmsweise- und bis zur Volljährigkeit nur selten eingesetzt.

Sicherheit von verschiedenen Photo(chemo)therapie-Modalitäten in klinischen Studien

In den RCTs, die in dem systematischen Review von Garritsen³¹⁶ betrachtet wurden, und in den beiden weiteren RCTs^{453, 454} wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen während der Behandlung und bis zu einem Jahr Nachbeobachtung berichtet. Zu den kurzzeitigen Nebenwirkungen (bis zu einem Jahr Nachbeobachtung) gehören Xerosis cutis, Erythem und Brennen, Pruritus (UVA1 und Vollspektrumlicht), gastrointestinale Erkrankungen (Balneophototherapie), Exazerbationen von AD (UVA, NVB-UVB, sichtbares Licht, Vollspektrumlicht), Follikulitis (UVA1, PUVA) und Photoonycholyse (PUVA). In der offenen Studie an Kindern wurden Erytheme zweiten Grades, Reaktivierung von Herpes labialis und Windpocken als Nebenwirkungen berichtet. Bei einer Nachbeobachtung bis zu 2 Jahren wurden keine signifikanten Nebenwirkungen festgestellt.

Es ist jedoch offensichtlich, dass unsere aktuellen Kenntnisse über die Sicherheit der Phototherapie bei Patient:innen mit AD, insbesondere bei Kindern und Jugendlichen, unzureichend sind, da es keine Daten aus RCTs oder Registern gibt, die große Patient:innenkohorten und lange Nachbeobachtungszeiten umfassen.

Solche Studien gibt es für Patient:innen, die wegen anderer Indikationen, vor allem Psoriasis, mit UVA1,⁴⁶⁵ BB-UVB und NB-UVB behandelt wurden; sie ergaben kein erhöhtes Risiko für Basalzellkarzinome, Plattenepithelkarzinome und Melanome.^{466, 467} Aufgrund des Mangels an adäquaten prospektiven Studien wird jedoch eine Nachbeobachtung von Patient:innen empfohlen, die sich wiederholten und langwierigen Behandlungszyklen unterzogen haben, insbesondere bei helleren Hauttypen.⁴⁶⁸ Das kanzerogene Risiko von PUVA ist bei Psoriasis-Patient:innen gut belegt, weshalb hier auch bei Patient:innen mit AD Vorsicht geboten ist.^{468,469, 470} Allerdings ist es nicht immer korrekt, die Größenordnung des mit PUVA bei Psoriasis-Patient:innen beobachteten Risikos auf das Risiko bei Patient:innen mit AD zu extrapolieren, da Psoriasis-Patient:innen (in der Vergangenheit) möglicherweise häufiger mit Immunsuppressiva und/oder mutagenen Arzneimitteln behandelt worden sind.

Bei Patient:innen, die systemische Immunsuppressiva, insbesondere Ciclosporin und Azathioprin, erhalten oder erhalten haben, wird eine Phototherapie aufgrund des Risikos der Kokanzerogenität nicht empfohlen (siehe entsprechende Kapitel). Es liegen nur wenige Arbeiten zur Kombinationstherapie und zur Langzeitsicherheit bei Psoriasis-Patient:innen vor;^{471, 472} und es konnten keine Veröffentlichungen speziell zu AD gefunden werden.

5.2 Psychoedukative, psychosoziale und psychotherapeutische Maßnahmen

Psychoedukative Programme mit nachgewiesener Wirksamkeit sollen bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit AD bedarfsgerecht eingesetzt werden.	↑↑	100% (11/11) konsensbasiert
Die Teilnahme an einer strukturierten interdisziplinären Schulung für Sorgeberechtigte mit Kindern in der Altersgruppe bis 7 Jahre sowie für Kinder (8-12 Jahre) mit AD und deren Sorgeberechtigte und für Patient:innen ≥13 Jahre nach dem Curriculum der Arbeitsgemeinschaft Neurodermitisschulung (AGNES) e.V. und für Erwachsene nach dem Curriculum der Arbeitsgemeinschaft Neurodermitisschulung für Erwachsene (ARNE) mit chronischer bzw. chronisch rezidivierender AD soll empfohlen werden.	↑↑	100% (11/11) konsensbasiert
Über psychotherapeutische Maßnahmen zur Krankheitsbewältigung sollte informiert werden.	↑	100% (12/12) konsensbasiert
Bei Verdacht auf oder Vorliegen einer psychischen Komorbidität soll eine Leitlinien-gerechte Diagnostik und gegebenenfalls Behandlung entsprechend der psychopathologischen Diagnose veranlasst werden.	↑↑	100% (11/11) konsensbasiert

Einführung in die Interventionsoptionen für psychische Einflussfaktoren bei AD

Zu den anerkannten Einfluss-Faktoren auf die Entwicklung und den klinischen Verlauf der AD gehören psychische Faktoren wie hohes Stresserleben, belastende Emotionen, mal-adaptive Verhaltensweisen, negative Kognitionen und konflikthafte Beziehungen zu anderen Menschen.⁴⁷³ Patient:innen mit AD erleben häufig schon früh Ausgrenzung, Stigmatisierung und angespannte Beziehungen. Gleichzeitig besteht die Beziehung auch in umgekehrter Richtung, d.h. die Wahrscheinlichkeit, eine AD zu entwickeln, ist nach hoher psychischer Belastung erhöht. Dies trägt zur Entwicklung von Verhaltensstörungen, Schwierigkeiten mit dem Ausdruck von Gefühlen (Affektregulation), sowie zu Störungen der Bindungsfähigkeit bei, was sich u.a. negativ auf Krankheitsmanagement und die Ärzt:innen-Patient:innen Beziehung auswirken kann.⁴⁷⁴⁻⁴⁷⁹ Bei AD-Patient:innen kann zudem intensiver und/oder langandauernder Stress zu Exazerbationen der Krankheit führen, den Juckreiz-Kratz-Zyklus verstetigen oder zur Entwicklung von Komorbiditäten wie Angsterkrankungen und depressiven Störungen (bis zu 30%) beitragen.^{66, 70, 480-490} Weitere zentrale psychosoziale Themen bei AD sind die

eingeschränkte Lebensqualität (QoL), und eine häufig geringe Adhärenz an Therapieempfehlungen, mit zum Teil schwerwiegenden Folgen, nicht nur für die Patient:innen sondern auch für das Gesundheitssystem und die Ökonomie.^{477, 491, 492 493}

Dies legt nahe, dass frühe Interventionen besonders nachhaltig wirksam sein können.⁴⁹³

Zur Reduktion psychischer Belastung und zur Bewältigung einer AD-Erkrankung können eine Reihe von begleitenden und unterstützenden Interventionen sinnvoll eingesetzt werden. Bislang ist ein positiver Einfluss auf den Schweregrad der Erkrankung, Krankheits-unterhaltende Verhaltensweisen, wie z.B. das Kratzverhalten, sowie die Lebensqualität am besten untersucht.

Schulungsprogramme für Patient:innen mit AD sowie ihre Familien

Die umfangreichste Datenlage existiert zu patientenzentrierten, ganzheitlich orientierten und interdisziplinär aufgestellten psychoedukativen Behandlungsangeboten.⁴⁹⁴⁻⁴⁹⁷ Programme zur Patientenschulung (PS – im Englischen häufig als therapeutic psycho/patient-education - TPE bezeichnet) wurden ursprünglich entwickelt, um Menschen mit chronischen Krankheiten in die Lage zu versetzen, ihre Krankheit besser zu bewältigen, die Autonomie der Patient:innen zu stärken, und medizinische Komplikationen und Kosten zu verringern. Inzwischen ist bestätigt, dass PS Patient:innen und ihren Familien helfen können, die Erkrankung besser zu verstehen, zu akzeptieren und mit der Behandlung zurechtzukommen. Zudem können PS die Lebensqualität und die Adhärenz verbessern. Die PS von Eltern AD-kranker Kinder kann außerdem zur Verbesserung der Familiendynamik und zum Coping beitragen.⁴⁹⁸

Qualitativ hochwertige PS-Programme sind im Idealfall evidenzbasiert, auf die Bedürfnisse der Patient:innen und ihrer Familien zugeschnitten und berücksichtigen den individuellen Bildungsstand sowie den kulturellen Hintergrund. Sie definieren jedoch gleichzeitig klar Inhalte und werden wissenschaftlich mit der Analyse international vergleichbarer Outcomes begleitet.⁴⁹⁹ PS erfolgt dabei in der Regel durch ein interdisziplinäres Team geschulter medizinischer und psychosozialer Fachkräfte (Dermatolog:innen, Pädiater:innen, ärztliche und psychologische Psychotherapeut:innen, Ärzt:innen für Psychosomatische Medizin, Psycholog:innen, Pädagog:innen, Ernährungsfachkräfte, Pflegefachkräfte, Medizinische Fachangestellte aus pädiatrischen Praxen und dermatologischen Praxen usw.).⁵⁰⁰ Je nach kulturellem Hintergrund und jeweiligem Gesundheitssystem werden weltweit eine Vielzahl von Interventionsmöglichkeiten in unterschiedlichen Programmen kombiniert und eingesetzt. Diese reichen von individueller Beratung durch Pflegefachkräfte^{499, 501-503} über Einzelsitzungen mit psychotherapeutisch ausgebildeten Psycholog:innen, Psychiater:innen oder Psychosomatiker:innen, bis zu interdisziplinären Gruppensitzungen. Dabei werden verschriftliche Handlungsanweisungen, Handouts, Broschüren, Schulungsfilme, Einzelgespräche, Gruppentherapie, Vorträge, Seminare und Workshops eingesetzt.⁵⁰⁴

Im Deutsch-sprachigen Raum stehen die multizentrisch evaluierten Schulungsprogramme der AGNES e.V. für Eltern AD-kranker Kinder, erkrankte Kinder selbst und für Jugendliche mit AD sowie für Erwachsene (ARNE) zur Verfügung.^{498, 505-508} Bei diesen Schulungskonzepten geht es zum einen um die Vermittlung von Information über Krankheits-auslösende und -verstärkende Faktoren, sowie um die Wirkweise und Anwendung evidenzbasierter, etablierter Therapien. Dabei werden Fertigkeiten und Fähigkeiten zur besseren Handhabung und Bewältigung der Erkrankung und Therapieanforderungen sowie von Selbstmanagement-Strategien und Entspannungstechniken wie der Progressiven Muskelentspannung und verhaltenstherapeutischen Techniken wie dem Habit-Reversal vermittelt. Zeitlich umfassen diese evaluierten PS 12 Präsenz-Interventionseinheiten.^{498, 506, 508} Neuere Entwicklungen im Bereich PS zielen auf die Etablierung digital unterstützender Konzepte ab, um

darüber hinaus auch die Betroffenen zu erreichen, die eine Schulungsteilnahme in Präsenz nicht oder nicht in vollem Umfang realisieren können.

E-Health

Es gibt Hinweise darauf, dass kleine bis mittlere vorübergehende Effekte im Hinblick auf die selbstberichtete Krankheitsschwere durch digitale Versorgungs-Modelle erzielt werden können.⁵⁰⁴ So konnte z.B. in einer Studie mit 80 Teilnehmer:innen gezeigt werden, dass das Sehen eines PS Videos einen stärkeren Einfluss auf den Patient-Oriented Eczema Measure (POEM) hatte, als eine gedruckte Broschüre.⁵⁰⁹ Weitere Studien auf diesem Gebiet werden in Deutschland aktuell durch den Gemeinsamen Bundesausschuss gefördert.

Entspannungsverfahren

Es gibt Berichte, dass Humor, Aromatherapie, Musiktherapie, Autogenes Training und Progressive Muskelrelaxation sich positiv auf Juckreiz und Krankheitsschwere, und in einzelnen Studien auch auf Inflammation-treibende Zytokine, auswirken können.⁵¹⁰⁻⁵¹⁷ Autogenes Training und Progressive Muskelentspannung sind dabei die am häufigsten angewendeten Behandlungsformen zur Entspannung. Progressive Muskelrelaxation trainiert Entspannung über eine gezielte Abfolge von Anspannungen und Entspannungen einzelner Muskelgruppen. Autogenes Training basiert auf Autosuggestion und kann als Selbsthypnoseverfahren verstanden werden. Ein systematisches Review mit acht RCTs ergab, dass in fünf RCTs eine signifikante Verringerung des Schweregrads des Ekzems festgestellt werden konnte.⁴⁹⁰ darunter Progressive Muskelrelaxation und Autogenes Training.

Psychotherapie

Psychotherapie wird bei leicht bis mittelgradigen Angst- und depressiven Erkrankungen empfohlen, die häufigsten psychopathologischen Komorbiditäten der AD.⁵¹⁸ Sie hat das Potential pathogenetische Zirkel zu durchbrechen. Bislang relativ gut untersucht ist vor allem die kognitive Verhaltenstherapie.^{519, 520} In einer Metaanalyse von Studien aus 1986 bis 2006, in die neben Verhaltenstherapie auch Aromatherapie, autogenes Training, Stressmanagement, Psychoedukation und psychodynamische Kurzzeittherapie inkludiert wurden, zeigte sich eine Verbesserung der Krankheitsschwere mit einem mittleren Effekt von $-0,367$ ($\text{Chi}^2 = 7,452$, $p = 0,006$). Der Effekt auf den Juckreiz lag hoch bei $-0,805$ ($\text{Chi}^2 = 4,719$, $p = 0,030$). Verhaltenstherapien wie die kognitive Verhaltenstherapie und verhaltenstherapeutische Techniken wie das Habit-Reversal waren dabei anscheinend wirksamer als Aromatherapie, Psychodynamische Kurzzeittherapie und Programme zum Stressmanagement. Eine Wirkung auf die Juckreizintensität wurde bei allen untersuchten Interventionen mit Ausnahme des Habit-Reversal beobachtet. In einer Studie mit 58 AD-Patient:innen in stationärer verhaltenstherapeutisch ausgerichteter psychosomatischer Komplexbehandlung zeigte sich eine gute Symptomreduktion von SCORAD, sozialer Angst, Vermeidungsverhalten und Hilflosigkeit im vorher-nachher Vergleich.⁵²¹ In einem RCT mit 28 Neurodermitiker:innen zeigte ein kognitiv verhaltenstherapeutisches Stressreduktionstraining im Vergleich zu einer unbehandelten Vergleichsgruppe eine Reduktion von Morgencortisol und geringere Cortisolausschüttung auf einen akuten Stressreiz.⁵²² Psychodynamische Verfahren gehören in Deutschland ebenfalls zu den Richtlinienverfahren und werden von den Krankenkassen erstattet. Sie haben sich in anderen

Bereichen als gut wirksam zur Reduktion körperlicher Symptome erwiesen,⁵²³ sind im Hinblick auf psychische Erkrankungen bei AD bislang aber kaum untersucht. Belege für eine Wirksamkeit der neu als Richtlinientherapie anerkannten Systemischen Therapie stehen aus, ebenso für eine Wirksamkeit präventiver Anwendung psychointerventioneller Strategien.

Selbsthilfe und Alltagsmanagement

Die klassische Selbsthilfe, bei der sich Patient:innen in persönlichen Gesprächen vor Ort untereinander austauschen, findet kaum noch statt. Viele Patient:innen bevorzugen heute den teils anonymen und zeitlich flexiblen Austausch über soziale Medien, was zudem einen überregionalen und internationalen Austausch ermöglicht. Darüber hinaus suchen Patient:innen Rat bei Patientenorganisationen wie dem Deutschen Neurodermitis Bund e.V. (BND) oder dem Deutschen Allergie- und Asthmabund e.V. (DAAB).

Beim DAAB werden medizinisch-wissenschaftliche Informationen in laienverständlicher Sprache vermittelt, um Patient:innen in die Lage zu versetzen, eine fundierte Behandlungsentscheidung auf Augenhöhe mit den Ärzt:innen zu ermöglichen bzw. um relevante Fragen für eine Entscheidungsfindung zu stellen (Shared-Decision-Making).

Zusätzlich erhalten Patient:innen Hilfe und Unterstützung für das Alltagsmanagement. Dazu gehören beispielsweise Ernährungs- und Neurodermitis-Tagebücher zur Identifikation von Triggern, (individuelle) Produktrecherchen (z.B. Produkte ohne bestimmte Kontaktallergene) oder Unterstützung bei der Suche nach geeigneten Ansprechpartnern (unter www.allergie-wegweiser.de, z.B. für Neurodermitis-Schulungen oder spezialisierte Ernährungsfachkräfte). In Online-Seminaren können sich die Patient:innen über unterschiedliche Themen informieren, wie z.B. über die adäquate Basistherapie, den Umgang mit Stress oder Systemtherapien. Auch für Multiplikatoren bietet der DAAB Materialien an, z.B. eine Vorlage für den vom Arzt individuell auszufüllenden Behandlungsplan.

5.3 Nahrungsmittelallergien und diätetische Interventionen bei AD

Individuelle diätetische Triggerfaktoren sollen bei mittelschwerer und schwerer AD identifiziert werden, um diese mit dem Ziel einer verlängerten Remission oder Clearance meiden zu können.	↑↑	>75% 16/17 konsensbasiert
<u>IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergie (Sofortreaktion):</u> Bei Patient:innen mit AD mit einer Vorgeschichte mit <i>nahrungsmittelinduzierten Sofortsymptomen</i> sollen diagnostische Verfahren zur Abklärung einer IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergie (nahrungsmittelspezifisches IgE und/oder SPT, diagnostische Eliminationsdiäten und Provokationstests) durchgeführt werden.	↑↑	>75% 15/18 konsensbasiert
<u>IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergie (Sofortreaktion) plus nahrungsmittelinduzierte AD, verzögerte Überempfindlichkeit (delayed hypersensitivity):</u> Bei Patient:innen mit AD mit einer Vorgeschichte mit <i>nahrungsmittelbedingten Symptomen, einschließlich einer Verschlimmerung der AD</i> sollen diagnostische Verfahren zur Abklärung kombinierter Reaktionen auf Nahrungsmittel (Sofortreaktionen plus nahrungsmittelbedingtes Ekzem (nahrungsmittelspezifische IgE und/oder SPT, diagnostische Eliminationsdiäten und Provokationstests) eingesetzt werden.	↑↑	
<u>Vorgeschichte oder Verdacht auf nahrungsmittelinduzierte AD, verzögerte Überempfindlichkeit (delayed hypersensitivity):</u> Bei Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer AD und mit einer <i>Vorgeschichte oder einem Verdacht auf nahrungsmittelgetriggerte AD</i> sollten diagnostische Verfahren zur Abklärung von Nahrungsmitteln als Triggerfaktoren der AD (nahrungsmittelspezifische IgE und/oder SPT, Eliminationsdiäten und Provokationstests) durchgeführt werden.	↑	

Bei klinisch relevanter und diagnostisch gesicherter Nahrungsmittelallergie soll bei Patient:innen mit AD eine therapeutische Eliminationsdiät durchgeführt werden.	↑↑	100% 17/17 konsensbasiert
Eine erneute Beurteilung der IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergie soll bei Kindern in Abhängigkeit von Anamnese, Diagnostik und des auslösenden Nahrungsmittels erfolgen.	↑↑	>75% 14/17 konsensbasiert
Zur Behandlung der AD sollen allgemeine diätetische Maßnahmen (z. B. Nahrungsergänzungsmittel, genereller Verzicht auf bestimmte Nahrungsmittel wie Kuhmilch, Gluten) nicht eingesetzt werden.	↓↓	100% 18/18 konsensbasiert
Im Falle einer Nahrungsmittelallergie soll eine Beratung durch eine allergologisch geschulte Ernährungsfachkraft erfolgen, um eine ausgewogene Ernährung bei therapeutischer Eliminationsdiät zu gewährleisten und Diätfehler zu vermeiden.	↑↑	>75% 16/17 konsensbasiert
Vitamine sollen für das Management der AD nicht eingesetzt werden.	↓↓	>75% 17/18 konsensbasiert

Nahrungsmittelallergien bei AD

Die Häufigkeit von Nahrungsmittelallergien bei Kindern mit AD ist deutlich höher als in der Allgemeinbevölkerung und wird in der Regel zwischen 15 und 40% angegeben.⁵²⁴⁻⁵²⁷ Die Komorbidität ist mit dem Schweregrad der AD assoziiert.⁹⁴ In älteren Studien wurde bei etwa einem Drittel der Kinder mit mittelschwerer AD eine Nahrungsmittelallergie mittels oraler Provokationen nachgewiesen.⁵²⁸ Die Nahrungsmittelallergene Kuhmilch, Hühnerei, Erdnuss, Soja, Nüsse und Fisch sind bei Kleinkindern am häufigsten für eine Nahrungsmittelallergie verantwortlich, wobei es altersabhängige Schwankungen bei den als Ursache in Frage kommenden Allergenen gibt.⁵²⁹ Man unterscheidet klinische Reaktionen vom Soforttyp (IgE-vermittelt) von verzögerten Reaktionen mit einer Verschlimmerung der AD (nicht obligat IgE-vermittelte Sensibilisierungen nachweisbar), auch

Kombinationen sind möglich.⁵³⁰ Bei älteren Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen sollte auch eine Pollen-assoziierte Nahrungsmittelallergie in Betracht gezogen werden.^{103, 531, 532}

Reaktionsmuster gegenüber Nahrungsmittelallergenen

Je nach Art der Symptome und dem Zeitpunkt des Auftretens wurden drei verschiedene klinische Reaktionsmuster bei Patient:innen mit AD beschrieben.^{533, 534}

1. Soforttyp-Reaktionen sind in der Regel IgE-vermittelt und treten innerhalb von maximal 2 Stunden nach Verzehr des Allergens auf. Sie sind gekennzeichnet durch Hautsymptome wie Urtikaria, Angioödem, Hautrötung und Juckreiz und/oder andere Sofortreaktionen des Gastrointestinaltrakts wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall, der Atemwege oder des Herz-Kreislauf-Systems. Bei über 70 % der Patient:innen kommt es zu kutanen Manifestationen.
2. Isolierte ekzematöse Reaktionen vom verzögerten Typ treten üblicherweise 6-48 Stunden nach der Aufnahme des Allergens auf, darunter auch das Aufflammen von Ekzemen an Prädispositionsstellen der AD. Nach ihnen sollte insbesondere bei Säuglingen und jungen Kleinkindern mit Ekzemverschlechterungen nach Änderungen der Ernährung/Einführung neuer Beikost gefahndet werden.
3. Eine Kombination der beiden genannten Muster mit einer Sofortreaktion gefolgt von einer ekzematösen Reaktion vom verzögerten Typ wurde in einem Kollektiv kindlicher Patienten bei etwa 40 % der positiven Nahrungsmittelprovokation mit Grundnahrungsmitteln beschrieben.⁵³⁵ Bei Kindern und Jugendlichen/Erwachsenen mit einer Birkenpollen-assoziierten Nahrungsmittelallergie gingen etwa 40 % der positiven Nahrungsmittelprovokationen mit einer ekzematösen Spättypreaktion mit oder ohne vorangegangene Soforttypreaktion einher.⁵³²

Vorgehen bei vermuteter Nahrungsmittelallergie bei AD

Eine Überprüfung auf Sensibilisierungen gegenüber Nahrungsmitteln sollte, gestützt auf eine ausführliche klinische Anamnese, aus einer Kombination von *In-vivo*-Tests (Hautpricktests - SPT) und/oder *In-vitro*-Tests (allergenspezifische IgE-Antikörper im Serum) erfolgen, wie in den Leitlinien für Nahrungsmittelallergien ausführlich beschrieben.^{536, 537} *In-vitro*-Tests sind besonders dann hilfreich, wenn für bestimmte Nahrungsmittel kein SPT-Material für die Routinediagnostik zur Verfügung steht oder wenn der SPT nicht angewendet werden kann (z. B. bei urtikariellem Dermographismus oder UV- bzw. medikamenteninduzierter Hyporeaktivität der Haut, ausgedehnten Ekzemen, der Nichtabsetzbarkeit von Antihistaminika oder jungen Säuglingen). Darüber hinaus liefert die Detektion allergenspezifischer IgE-Antikörper gegen Nahrungsmittelallergene besser quantifizierbare Resultate, mit deren Hilfe das Risiko einer klinischen Reaktion abgeschätzt werden kann. Allerdings sind hierfür keine präzisen Cut-off-Werte (Entscheidungspunkte) verfügbar. Weiterhin können IgE-Antikörper gegen rekombinante Allergenkomponenten getestet werden, die bei einigen Nahrungsmitteln möglicherweise eine bessere diagnostische Spezifität aufweisen als Tests mit Nahrungsmittelextrakten (z. B. Gly m 4 bei pollenassoziierter Sojaallergie, Ara h2 bei Erdnussallergie).

Unter Berücksichtigung individueller Faktoren, die sich aufgrund der Anamnese, des Erkrankungsverlaufes und des Sensibilisierungsmusters ergeben, soll die Option einer ein- bis zweiwöchigen und nur in Ausnahmefällen drei- bis vierwöchigen diagnostischen Eliminationsdiät geprüft werden, die optimalerweise nach Beratung durch eine Ernährungsfachkraft durchgeführt werden sollte. Kommt es zur Besserung der Symptomatik, ist die klinische Relevanz des vermuteten

Nahrungsmittelallergens durch Wiedereinführung des Nahrungsmittels (bei Risiko einer klinischen Sofortreaktion ärztlich überwachte orale Nahrungsmittelprovokation) zu überprüfen.⁵³⁶ Die orale Provokation mit Nahrungsmitteln sollte unter ärztlicher Aufsicht und mit entsprechender Notfallausrüstung durchgeführt werden, wenn das verdächtige Nahrungsmittel über einen längeren Zeitraum nicht komplikationslos verzehrt wurde bzw. die klinische Relevanz nicht bekannt ist und eine relevante allergische Sensibilisierung nachgewiesen wurde. Hierbei sollte die orale Provokation auf Nahrungsmittel nach standardisierten Protokollen durchgeführt werden.⁵³⁸ Bei AD besteht das Hauptproblem darin, dass es nicht möglich ist, Placebo-Reaktionen oder zufällige Einflüsse anderer Triggerfaktoren der AD während der Provokationsphase auszuschließen. Daher sollen verzögerte Reaktionen nach 24 oder 48 Stunden von geschultem Personal beurteilt werden.^{535, 536} Provokationstests, die auf einer wiederholten Exposition gegenüber Nahrungsmitteln beruhen, ermöglichen die Beurteilung von verzögerten unerwünschten Reaktionen.⁵³⁵

Erst nach eindeutiger Diagnose schließt sich eine längerfristige therapeutische Diät an. In der Regel sollte eine erneute orale Provokation – abhängig vom Alter der Patient:innen und vom Allergen – durchgeführt werden, um die Dauer der Diät so kurz wie möglich zu halten. Hierbei ist die Chance einer Ausheilung der Nahrungsmittelallergie in Abhängigkeit vom Allergen (bei Kuhmilch und Hühnerei höher als bei zum Beispiel Erdnuss und Haselnuss) sowie der Existenz bzw. Entwicklung einer IgE-vermittelten Sensibilisierung zu beachten. Bei Säuglingen und Kleinkindern mit AD wird empfohlen, eine Kuhmilch- und Hühnerei-Allergie nach ein bis zwei Jahren erneut zu untersuchen, da diese möglicherweise bereits überwunden ist. Eine rasche Ausheilung findet sich insbesondere bei Säuglingen mit nicht-IgE-vermittelter Kuhmilchallergie.

In einem systematischen Review⁵³⁹ wurden acht RCT betrachtet, die Auswirkungen einer Eliminationsdiät auf eine bestehende AD untersuchten. Demnach ergab sich bei der Untersuchung unselektierter Gruppen von Patient:innen mit AD kein überzeugender Nachweis dafür, dass eine kuhmilch- oder hühnereifreie Ernährung generell – d.h. für alle Kinder mit AD - von Vorteil war. Es gibt auch keine Belege für einen Nutzen von Elementardiäten oder von Diäten mit Beschränkung auf wenige Nahrungsmittel bei unselektierten Patient:innen mit AD.

Bei der Beratung von Säuglingen und deren Eltern sollten die aktuellen Empfehlungen zur Allergieprävention, welche für eine frühe und variationsreiche Beikosteneinführung ein geringeres Allergierisiko im späteren Kindesalter propagieren, Beachtung finden. (LITERATUR: Allergiepräventionsleitlinie)

Prä- und Probiotika und Nahrungsergänzungsmittel

Probiotika wie z. B. Lactobacillus-Mischungen wurden im Zusammenhang mit AD untersucht und konnten in einigen Fällen eine Besserung bewirken.⁵⁴⁰ In anderen Studien konnte keine signifikante Wirkung nachgewiesen werden.^{541, 542} In einer Studie mit 800 Säuglingen wurde die Wirkung einer präbiotischen Mischung untersucht und es ergab sich eine positive Wirkung im Hinblick auf die Verhinderung der Entwicklung von AD.⁵⁴³ In einem kürzlich durchgeführten Cochrane-Review wurden 39 RCT mit 2599 Teilnehmern identifiziert.⁵⁴⁴ Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die derzeit verfügbaren probiotischen Stämme wahrscheinlich keinen oder nur einen geringen Unterschied bei der Besserung der von den Patient:innen bewerteten Ekzem-Symptome im Vergleich zu keiner Gabe von Probiotika bewirken. In einem systematischen Review von Tan-Lim et al. aus dem Jahr 2020 wurde jedoch festgestellt, dass bestimmte probiotische Präparate (Bifidobacterium animalis subsp lactis CECT 8145, Bifidobacterium longum CECT 7347 und Lactobacillus casei CECT 9104; Lactobacillus casei DN-114001) einen Nutzen in Bezug auf die Verringerung der Symptome bei Kindern mit AD zeigen.⁵⁴⁵ Ein

systematisches Review über Nahrungsergänzungsmittel wie Fischöl, Vitamin D oder Vitamin E hat gezeigt, dass es keinen überzeugenden Nachweis für den Nutzen von Nahrungsergänzungsmitteln bei AD gibt.⁵⁴⁶

Vitamine

In einer randomisierten klinischen Doppelblindstudie wurden die Wirkungen eines Multistamm-Synbiotikums (Präbiotikum + Probiotikum) im Vergleich zu Vitamin-D3-Präparaten oder einer konventionellen Therapie (topische Steroide, Emollienzen, Antihistaminika) auf den Schweregrad der AD bei 81 Säuglingen unter einem Jahr über einen Zeitraum von zwei Monaten untersucht; die Ergebnisse zeigen einen signifikanten Unterschied in der Reduktion des SCORAD-Scores zwischen der Synbiotikagruppe ($p < 0,001$) und der Vit D3-Gruppe ($p = 0,001$) im Vergleich zur Kontrollgruppe und keinen signifikanten Unterschied zwischen der Vit D3- und der Synbiotikagruppe ($p = 0,661$).⁵⁴⁷

Die Wirkungen einer pränatalen Folsäure- und Eisensubstitution wurden anhand eines standardisierten Fragebogens an 344 Frauen untersucht, die in einem italienischen Krankenhaus entbunden haben. Die Ergebnisse der retrospektiven Studie zeigten, dass eine Nahrungsergänzung mit Eisen und Folsäure während der Schwangerschaft einen schützenden Effekt für AD bei den Kindern hatte, während Rauchen während der Schwangerschaft und eine familiäre Vorbelastung mit AD das Risiko für AD bei den Kindern erhöhte. Es wurde keine Korrelation zwischen AD und Body-Mass-Index, depressiver Symptomatik, Vermeidung von Nahrungsmittelantigenen durch die Mutter während der Schwangerschaft sowie dem Verzehr von Gemüse und Obst als Antioxidantien festgestellt.⁵⁴⁸

5.4 Allergenspezifische Immuntherapie

Bei Indikation für eine AIT aufgrund einer Inhalationsallergie soll die AIT auch bei gleichzeitig bestehender AD erfolgen.	↑↑	100% 17/17 konsensbasiert
--	----	---------------------------------

Bei der AIT werden steigende Dosen des Allergens verabreicht, um die Reaktion zu modulieren und die Mechanismen der peripheren Immuntoleranz zu stärken. AIT führt zur Verschiebung von einem Th2- zu einem Th1-Immunreaktionsmuster, zu einem Rückgang der Freisetzung von Mediatoren aus Mastzellen und zur Produktion von blockierenden Antikörpern IgG4. Die Therapie ist zur Behandlung der respiratorischen Allergien (Rhinokonjunktivitis allergica, Asthma bronchiale), nicht jedoch zur Behandlung der AD zugelassen.

Systematische Reviews

In den letzten Jahren wurden verschiedene systematische Reviews und Meta-Analysen von Studien mit AIT bei der Indikation AD publiziert. In einer Arbeit von 2007 wurden 10 Studien ausgewertet [wobei zwischen placebokontrollierten und Beobachtungsstudien unterschieden wurde].⁵⁴⁹ Die Autor:innen konnten aber zu diesem Zeitpunkt noch keine Schlussfolgerung bzw. Empfehlung formulieren. 2013 führten Bae et al.⁵⁵⁰ eine weitere Meta-Analyse durch, die 8 Studien umfasste. Die Autor:innen stellten fest, dass die Qualität der Evidenz zur Unterstützung des Einsatzes von AIT bei der atopischen Dermatitis nur moderat ist.

Gendelman und Lang⁵⁵¹ analysierten die bis 2013 veröffentlichten doppelblinden kontrollierten Studien zu SCIT und SLIT anhand des GRADE-Systems (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), die 8 Studien umfassten. Aufgrund schwerwiegender methodischer Mängel, kamen sie zu dem Schluss, dass für den Einsatz von AIT bei Patient:innen mit AD nur eine schwache Empfehlung ausgesprochen werden kann.

Kürzlich wurden in einer kleinen Pilotstudie Daten über die Wirksamkeit einer adjuvanten SLIT-Behandlung bei AD-Patient:innen veröffentlicht. Die Ergebnisse deuteten auf eine gute Wirksamkeit und ein gutes klinisches Ansprechen bei leichter bis mittelschwerer AD hin. Darüber hinaus verbesserte AIT auch die Barrierefunktionen der Haut.⁵⁵²

Schließlich wurde 2016 ein systematischer Cochrane-Review zur Thematik AIT bei AD veröffentlicht.⁵⁵³ Die Autor:innen werteten 12 Studien systematisch aus. Da die methodische Qualität der Studien nicht ausreichend und die Probandenzahlen begrenzt waren, konnten keine validen Ergebnisse abgeleitet werden.

Auf Grundlage der zusammenfassend bis heute verfügbaren Evidenz kann eine AIT für ausgewählte Patient:innen mit Hausstaubmilben-, Birken- oder Gräserpollensensibilisierung und einer klinischen Exazerbation nach Exposition gegenüber dem verursachenden Allergen erwogen werden. Grundsätzlich soll die AIT bei Patient:innen mit klinisch relevanter Typ-1 Allergie der Atemwege angewendet werden, eine gleichzeitig bestehende atopische Dermatitis stellt keine Kontraindikation.

5.5 Komplementärmedizin

Akupunktur soll nicht zur Therapie bei AD eingesetzt werden.	↓↓↓	>75% 14/17 konsensbasiert
Phytotherapie soll nicht zur Therapie bei AD eingesetzt werden.	↓↓↓	>75% 15/17 konsensbasiert
Autologes Serum soll nicht zur Therapie bei AD eingesetzt werden.	↓↓↓	100% 17/17 konsensbasiert
Chinesische Kräutermedizin soll nicht zur Therapie bei AD eingesetzt werden.	↓↓↓	>75% 13/17 konsensbasiert

Einleitung

Unter Komplementärmedizin versteht man eine breite Palette von Behandlungsverfahren, die neben der medizinischen Standardbehandlung zur Anwendung kommen. Dazu gehören alternative Ansätze wie Akupunktur, Phytotherapie, autologe Serumtherapie und die traditionelle chinesische Medizin (TCM).

Akupunktur

Akupunktur wird zur Behandlung vieler chronischer Krankheiten, einschliesslich dermatologischer Erkrankungen, eingesetzt.^{554, 555} In einigen klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass Akupunktur die Intensität des Juckreizes und die durch Allergene ausgelöste Aktivierung der Basophilen bei Patient:innen mit AD reduzieren kann.^{556, 557}

Ein aktueller systematischer Review von Jiao et al.⁵⁵⁸ mit acht RCTs (insgesamt 434 Teilnehmer:innen) verglich die Wirksamkeit von Akupunktur gegenüber keiner Behandlung/Placebo/konventioneller Medizin bei Patient:innen mit chronischem Ekzem. In einer der untersuchten RCTs zeigte sich, dass Akupunktur die Juckreizintensität besser reduziert als keine Behandlung, allerdings wurden die Ergebnisse wegen der geringen Anzahl der Teilnehmer:innen (10 Patient:innen) als nicht zuverlässig angesehen. Die Ergebnisse aus sechs RCTs ließen darauf schließen, dass Akupunktur bezüglich

Reduktion des Eczema Area and Severity Index (EASI) besser war als eine konventionelle Therapie. Sieben RCTs wiesen drauf hin, dass Akupunktur hinsichtlich der globalen Symptomverbesserung bei AD gegenüber der konventionellen Therapie überlegen war. Eine Meta-Analyse von sechs bzw. sieben RCTs ergab eine Reduktion des EASI (MD: -1,89, 95% KI: -3,04 bis -0,75, I²= 78%) bzw. eine globale Symptomverbesserung (RR: 1,59, 95% KI: 1,20 bis 2,11, I²=55%), wenn Akupunktur mit konventioneller Therapie verglichen wurde. Es lagen keine Daten zur Lebensqualität, zur Häufigkeit des Wiederauftretens oder Nebenwirkungen vor. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit Akupunktur wurden nicht festgestellt.

Wegen des hohen Bias-Risikos, zu geringer Stichprobengröße und indirekter Aussagekraft (die Studien hatten Patient:innen mit chronischem Ekzem, nicht explizit AD, eingeschlossen) wurde die Evidenz aller Ergebnisse als niedrig eingestuft. Es scheint, dass die Wirkungen der Akupunktur in diesen Studien überbewertet wurden.

Phytotherapie

Bei der Suche nach Studien, die die Wirksamkeit der Phytotherapie bei AD untersuchten, identifizierten wir vier Studien mit einer kleinen Anzahl von Patient:innen.

Durch die Gabe von fermentiertem Reismehl mit *Lactobacillus paracasei* CBA L74 (durch Hitze abgetötete probiotische Milchsäurebakterien) in einer flüssigen Lösung von 7 g/Tag bei 10 jungen Patient:innen (6 Monate bis 6 Jahre) über einen Zeitraum von 12 Wochen in Kombination mit topischen Steroiden und Emollienzien konnte bei der Hälfte der Patient:innen der Bedarf an Steroiden verringert und bei der anderen Hälfte das Absetzen der Steroide erreicht werden.⁵⁵⁹

Eine monozentrische offene Pilotstudie mit 20 erwachsenen Patient:innen mit mittelschwerer AD ergab, dass die Applikation einer Creme mit SOD 100000IU Kombination von Pflanzenextrakten zweimal täglich als Monotherapie über 30 Tage den SCORAD um 67 % gegenüber Baseline reduzierte.⁵⁶⁰

In einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie mit 45 pädiatrischen Patient:innen wurde die Wirksamkeit einer Creme mit einem Extrakt aus *Ficus carica* L. (Melfi-Creme) mit der von Hydrocortison oder Placebo verglichen. Sowohl bei der Melfi-Creme als auch Hydrocortison-Creme wurde nach 14-tägiger Anwendung eine signifikante Reduktion des SCORAD im Vergleich zu Placebo festgestellt.⁵⁶¹

In einer weiteren kontrollierten Studie wurden bei insgesamt 58 AD-Patient:innen die Wirksamkeit und die Hautbiophysiologie einer Creme und eines Reinigungsmittels, die einen Lipidkomplex mit Sheabutterextrakt enthielten, mit der eines Ceramidproduktes während einer vierwöchigen Behandlungsphase verglichen. Die Behandlung wurde gut angenommen, die SCORAD-Werte und der DLQI verbesserten sich. Allerdings wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Produkten festgestellt.⁵⁶²

Gut definierte RCTs zur Phytotherapie gibt es aktuell nicht. Es ist darauf hinzuweisen, dass Pflanzenextrakte potenziell Kontaktsensibilisierungen verursachen können.⁵⁶³

Autologe Bluttherapie

In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit 22 Patient:innen wurde die klinische Wirksamkeit einer intramuskulären autologen Plasmatherapie und einer autologen hochmolekularen Plasmaproteinfraktionstherapie (AHPT) über 8 Wochen bei erwachsenen Patient:innen mit therapieresistenter AD untersucht. Am Ende der Behandlung wiesen die Patient:innen in der AHPT-Gruppe eine signifikante Reduktion des SCORAD und des DLQI auf; in der Gruppe mit autologer Plasmatherapie gab es keine signifikanten Veränderungen gegenüber der Placebo Gruppe. Die Ergebnisse wurden langfristig weder in der AHPT- noch in der autologen Plasmagruppe aufrecht erhalten.⁵⁶⁴

In einer weiteren Studie mit 16 gegen HDM (*Dermatophagoides farinae*) sensibilisierten AD-Patient:innen wurden die Immunantworten der intramuskulären Verabreichung von autologem Gesamt-Immunglobulin (Ig) G zweimal wöchentlich über 4 Wochen untersucht. Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Reduktion des spezifischen IgE und einen Anstieg des spezifischen IgG, was auf eine potenzielle antiallergische immunmodulatorische Wirkung hinweist.⁵⁶⁵

Die klinische Wirkung intramuskulärer Injektionen von autologem Gesamt-IgG (8 Injektionen, wöchentlich, intramuskulär) wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit 51 Patient:innen mit moderater bis schwerer AD untersucht. Nach 16 Wochen war in der autologes Gesamt-IgG Gruppe eine signifikante Reduktion des klinischen Schweregrades, Abnahme der betroffenen Körperoberfläche, Besserung des DLQI im Vergleich zur Placebogruppe zu verzeichnen. Schwere Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.⁵⁶⁶

Zusammenfassend ist festzustellen, dass randomisierte Multizenter-Studien an grösseren Patientenpopulationen sowie Langzeitstudien fehlen, um die Wirksamkeit einer autologen Bluttherapie einschätzen zu können.

Traditionelle Chinesische Medizin (TCM)

Chinesische Kräuter werden seit vielen Jahren in der traditionellen chinesischen Medizin (TCM) verwendet.

In aktuellen systematischen Reviews konnten aufgrund methodischer Schwächen der untersuchten randomisierten kontrollierten Studie keine schlüssigen Belege dafür gefunden werden, dass die topische Applikation von TCM-Zubereitungen zur Behandlung von Ekzemen anderen Kontrollinterventionen überlegen waren⁵⁶⁷, oder, dass peroral eingenommene den Schweregrad von Ekzemen bei Kindern oder Erwachsenen reduzieren können.⁵⁶⁸

Zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von TCM bei der Behandlung von Ekzemen sind RCTs mit gutem Design und entsprechender Auslegung erforderlich.

Höhenklima

Fünfzehn Beobachtungsstudien mit 40.148 Patient:innen waren Gegenstand eines kürzlich durchgeführten Reviews. Vier Studien mit 2.670 Patient:innen enthielten Follow-up-Daten über einen Zeitraum von einem Jahr.¹¹⁴ Die Qualitätsbewertung wies erhebliche Schwächen der Studien aus, woraus sich ein sehr niedriger Evidenzgrad für die beschriebenen Ergebnisse ergab.

Die Patient:innenmerkmale waren unzureichend beschrieben, und es wurden keine Daten zu anderen pharmakologischen Therapien vorgelegt. In den meisten Studien war der Berichtsstil sehr global und es fehlten oft Details, was eine Interpretation der Daten erschwerte. Da keine Kontrollgruppen in die

Beobachtungsstudien einbezogen wurden, gibt es keine zuverlässigen Daten darüber, welche Elemente der Höhenklimatherapie für die beobachtete Wirkung verantwortlich sind.

Basierend auf diesen systematischen Reviews gibt es keine qualitativ gut gesicherten Beweise dafür, dass die Höhenklimatherapie zu einer verringerten Krankheitsaktivität und einem geringeren Kortikosteroidbedarf führt.

6. Besondere Perspektiven und Situationen

6.1 Perspektive der Patient:innen

Patient:innen mit AD sollen ganzheitlich behandelt werden; neben der erkrankten Haut selbst sollen die Belastungen durch die Hautkrankheit berücksichtigt werden.	↑↑	>75% (17/18) konsensbasiert
Beim Management der AD sollen der Lebensstil, die Präferenzen und die Überzeugungen der Patient:innen bezogen auf deren Erkrankung berücksichtigt werden.	↑↑	>75% (16/18) konsensbasiert
Patient:innen mit AD mit nicht-dermatologischer Komorbidität sollen interdisziplinär behandelt werden.	↑↑	>75% (16/17) konsensbasiert
Behandler:innen sollen mit ausreichendem Zeitumfang Patient:innen oder deren Pflegepersonen in laienverständlicher Sprache in der Behandlung und im Management der AD schulen.	↑↑	>75% (16/17) konsensbasiert
Patient:innen mit AD beziehungsweise Pflegepersonen sollen Kenntnisse, Fertigkeiten, Ressourcen und Unterstützung erhalten, um die Erkrankung eigenständig zu Hause behandeln zu können und deren Auswirkungen auf ihr Leben bewältigen zu können.	↑↑	>75% (16/18) konsensbasiert

Belastung durch die Krankheit

Bei AD besteht eine erhebliche Belastung durch die Krankheit selbst, vor allem durch den Juckreiz und die Stigmatisierung. Die AD beeinträchtigt das Leben der Patient:innen/Pflegepersonen, des Partners/der Partnerin, der Familie usw. in vielfältiger Weise. Die AD ist nicht nur eine juckende bis schmerzhaft und damit quälende Erkrankung, sondern sie beeinträchtigt viele Aspekte des Lebens, vom Schlaf über zwischenmenschliche Beziehungen, die Leistungsfähigkeit bei der Arbeit/in der Schule/ in Ausbildung und Studium und bei der sozialen Teilhabe. Die Erkrankung kann sich negativ auf das Selbstwertgefühl und das seelische Wohlbefinden auswirken, was zu Ängsten und Depression führen kann. Daher muss bei der Behandlung von Patient:innen AD die gesamte Belastung durch die Krankheit einschließlich der damit verbundenen Folgen und Einschränkungen berücksichtigt

werden.⁵⁶⁹⁻⁵⁷¹ Für die Praxis stehen hierfür validierte Fragebögen zur Verfügung (POEM, DLQI und CDLQI).

Gemeinsame Entscheidungsfindung

Gemeinsame Entscheidungen zwischen Patient:in und Arzt/Ärztin über mögliche Therapien sorgen für eine bessere Adhärenz und damit für bessere Behandlungsergebnisse für die Patient:innen auf lange Sicht. Eine Beziehung, die auf Vertrauen und Verständnis für die grundlegenden Überzeugungen der Patient:innen in Bezug auf die Erkrankung und die Therapieoptionen beruht, fördert die Therapietreue noch zusätzlich. Dies entspricht der Definition der evidenzbasierten Medizin nach Sackett *et al.*⁵⁷²

Interdisziplinärer Ansatz

Da es sich bei der AD um eine atopische Erkrankung handelt, liegen häufig weitere allergische Erkrankungen und andere Erkrankungen des atopischen Formenkreises wie Nahrungsmittelallergien, allergische Rhinokonjunktivitis („Heuschnupfen“) und Asthma bronchiale vor. Dies kann das physische, psychische und soziale Leben der Patient:innen zusätzlich beeinträchtigen. Darüber hinaus können die Auswirkungen der AD auf das psychische Wohlbefinden der Patient:innen insgesamt gravierend sein und eine fachspezifische Behandlung (psychotherapeutisch ausgebildete approbierte Psycholog:innen, Fachärzt:innen für Psychosomatik oder Psychiatrie) erfordern (siehe auch Kapitel 5.2 „Psychoedukative, psychosoziale und psychotherapeutische Maßnahmen“). Zwar kann die AD in der Mehrzahl der Fälle von Dermatolog:innen oder Kinder- und Jugendärzt:innen behandelt werden, doch in einigen Fällen sind zusätzlich (Kinder-)Lungenfachärzt:innen, HNO-Ärzt:innen, Augenärzt:innen, sowie Psychiater:innen, Fachärzt:innen für Psychosomatische Medizin, psychologische Psychotherapeut:innen oder auch Sozialarbeiter:innen und Pflegefachkräfte oder, eine Ernährungsfachkraft gefragt. Die Vorteile eines interdisziplinären Ansatzes sind ein integrativ abgestimmter gemeinsamer Therapieplan, Vermeidung von widersprüchlichen Empfehlungen und eine bessere Kontrolle aller biopsychosozialen Aspekte der AD und ihrer Komorbiditäten. Das Ziel ist die Besserung der Schwere der Hauterkrankung, des Schlafs und der allgemeinen Lebensqualität, eine Steigerung der Therapie-Adhärenz sowie eine nachhaltige Aktivierung auch eigener Ressourcen im Sinne eines „patient empowerments“.⁵⁷³

Geeignete Ressourcen zur Schulung der Patient:innen

Die Basistherapie der AD umfasst die regelmäßige Anwendung einer Reihe von topischen Therapien sowie den Einsatz von Strategien zum Umgang mit Juckreiz sowie das Management von Triggerfaktoren. Aufgrund des individuellen und komplexen Krankheitsbildes benötigen die Behandler:innen angemessene Ressourcen, um den Patient:innen/Pflegepersonen in laienverständlicher Sprache die notwendigen Fähigkeiten zum Selbstmanagement zu vermitteln. Dabei müssen sie häufig auf die allgemeinen Bedenken gegenüber topischen Glukokortikosteroiden eingehen, um Adhärenzprobleme zu vermeiden.⁵⁷⁴ Die Aushändigung eines schriftlichen Behandlungsplanes, der ausführlich mit den Patient:innen besprochen wurde, trägt zum besseren Verständnis bei und sorgt so langfristig für eine effektivere Umsetzung der Therapievorschlüsse. In der Praxis verfügen viele Behandler:innen jedoch nicht über solche Ressourcen, was vorwiegend auf ihren Mangel an Zeit, Material und standardisierten Programmen zurückzuführen ist. Daher ist es umso

wichtiger, alle Patient:innen bzw. Pflegepersonen zu der Teilnahme an einem standardisierten AD-Schulungsprogramm zu motivieren.

Selbstmanagement der AD

Die Behandlung der AD kann langwierig, anstrengend und komplex sein. Für ein erfolgreiches Selbstmanagement der AD benötigen die Patient:innen/Pflegepersonen individuelle Schulung, Anleitung und kontinuierliche Unterstützung durch Leistungserbringer:innen und Patientenorganisationen oder Selbsthilfegruppen. Da AD eine lebenslange Erkrankung sein kann, bei der es von Zeit zu Zeit zu schwerwiegenden Exazerbationen kommt, ist es wichtig, dass die Patient:innen/Pflegepersonen frühzeitig Zugang zu diesen Ressourcen und anderen unterstützenden Angeboten auch durch Patientenorganisationen (z. B. DNB, DAAB) bekommen. So ließe sich in vielen Fällen durch besseres Selbstmanagement und die Einhaltung der Therapie zu Hause eine Eskalation hin zu intensiveren Therapien oder auch die Inanspruchnahme nicht-evidenzbasierter Behandlungsansätze sowie Überweisungen an Fachärzt:innen vermeiden.^{34, 575, 576}

Zugang zu bezahlbaren und praktikablen Behandlungsmöglichkeiten

Die Patient:innen haben in der Regel Zugang zu vielen altbewährten Therapien der AD wie Emollienzien, topischen Glukokortikosteroiden und Verbänden. Andere Verfahren, wie z. B. Phototherapie, sind zwar auch eine Option, aber aufgrund der damit verbundenen Belastungen (viele Therapeutenbesuche) möglicherweise (z.B. bei weiten Anfahrtswegen) im Alltag der Patient:innen nicht praktikabel. Neue systemische Therapien versprechen viel Hoffnung für Patient:innen mit schwerer AD, stehen jedoch nicht immer zur Verfügung bzw. können mit einer weiten Anreise zu spezialisierten Zentren und langen Wartezeiten verbunden sein. Der Zugang zur fachärztlichen Versorgung ist in weiten Teilen Deutschlands zwar möglich, häufig aber mit sehr langen Wartezeiten verbunden, was bei einer akuten Exazerbation problematisch sein kann.

Die Kosten für Therapie und Management der AD für die Patient:innen/Pflegepersonen umfassen die Kosten für nicht erstattete Therapien (z. B. Emollienzien für die Basistherapie), zusätzliche Ausgaben zur Vermeidung von Auslösefaktoren (spezielle Kosmetika, Kleidung, Bettwäsche, Ernährung usw.) und indirekte Kosten für nicht-evidenzbasierte Behandlungsansätze und Ausbildungs-/Einkommensausfälle.^{34, 137, 576}

6.2 Schwangerschaft, Stillzeit, Kinderwunsch

Gemäß dem aktuellen ethischen Rahmen der GCP-Leitlinien gilt es als unethisch, klinische Studien an schwangeren Frauen durchzuführen. Daher gibt es keine aussagekräftigen Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit bei dieser Patientinnengruppe. Andererseits ist AD die häufigste nicht-infektiöse entzündliche Hauterkrankung in der Schwangerschaft. AD kann entweder (i) sich bei Frauen mit einer chronischen Erkrankung verschlimmern, (ii) bei Patientinnen mit einer AD-Vorgeschichte reaktiviert werden oder (iii) bei Frauen ohne AD-Vorgeschichte auftreten (Atopische Schwangerschaftsdermatose, AEP). Eine Verschlimmerung der AD tritt meist im zweiten und dritten Trimenon auf, während sich die AEP meist im ersten Trimenon manifestiert²²³. Zwischen einer Verschlechterung der klassischen AD und AEP gibt es keine wesentlichen klinischen Unterschiede. Eine physiologische Ausrichtung des Immunsystems hin zu einer Th2-dominierten Reaktion während der Schwangerschaft sowie physischer und psychischer Stress während dieser Zeit können zu einer Verschlimmerung von AD während der Schwangerschaft beitragen. Über die Behandlungspraxis während der Schwangerschaft ist wenig bekannt, doch neigen Patientinnen und Betreuungspersonen dazu, den Einsatz topischer und systemischer Therapeutika während der Schwangerschaft zu reduzieren, um mögliche Schäden für den Fetus zu vermeiden⁵⁷⁷. Eine unzureichende Behandlung der AD während der Schwangerschaft kann somit zu einer schwerwiegenden Beeinträchtigung der Lebensqualität, aber auch zu Komplikationen wie Eczema herpeticum oder Staphylococcus-aureus-Infektionen führen und sollte daher vermieden werden.

Schwangerschaft

Bei Frauen mit AD sollen in der Schwangerschaft TCS Klasse II oder III eingesetzt werden.	↑↑	100% (10/10) konsensbasiert
Bei Frauen mit AD sollen in der Schwangerschaft in sensitiven Arealen vorzugsweise TCI eingesetzt werden.	↑↑	100% (8/8) konsensbasiert
Bei schwangeren Frauen mit AD, bei denen topische Therapien unzureichend sind, soll eine UV-Therapie mit Schmalspektrum-UVB (311 nm) oder UVA1, oder sofern diese nicht verfügbar sind, Breitspektrum-UVB eingesetzt werden.	↑↑	>75% (7/8) konsensbasiert
Bei schwangeren Frauen mit AD, für die eine systemische Behandlung in Frage kommt, sollte die Verwendung von Ciclosporin erwogen werden (off-label).	↑	100% (3/3) konsensbasiert

Bei schwangeren Frauen mit AD soll keine Langzeittherapie mit systemischen Glukokortikosteroiden erfolgen - dies gilt gleichermaßen für alle Patient:innen mit AD.	↓↓	100% (3/3) konsensbasiert
JAK Inhibitoren, Methotrexat und Mycophenolat-Mofetil sollen nicht während der Schwangerschaft angewendet werden.	↓↓	100% (3/3) konsensbasiert
Dupilumab und Tralokinumab sollen aufgrund mangelnder Erfahrung nicht während der Schwangerschaft angewendet werden.	↓↓	100% (3/3) konsensbasiert

Erstlinientherapien

Emollientien. Die Basistherapie mit Emollientien ist ein wesentlicher Bestandteil der Behandlung der AD auch während der Schwangerschaft und soll schwangeren Frauen mit AD als tägliche Basistherapie vorgeschlagen werden. Es liegen keine gesicherten Erkenntnisse darüber vor, welches Emollient verwendet werden sollte, aber es wird empfohlen, ein Emollient mit einem hohen Lipidgehalt und möglichst wenigen potenziell schädlichen Wirkstoffen zu verwenden. Die Anwendung von Emollientien zusammen mit feuchten Wickeln wird empfohlen.¹¹⁰

TCS. Die reaktive oder proaktive Verwendung von TCS der Klasse II oder III wird empfohlen. Im Rahmen eines 2015 aktualisierten systematischen Cochrane-Reviews, der 14 Studien (5 Kohorten- und 9 Fall-Kontroll-Studien) mit 1.601.515 Teilnehmerinnen umfasste, wurde das Risiko der Anwendung von TCS in der Schwangerschaft untersucht. Insgesamt wurde die Anwendung als sicher eingestuft, ohne dass ein Kausalzusammenhang zwischen der mütterlichen Exposition gegenüber TCS aller Wirkstärken und den Studienergebnissen, darunter die Art der Entbindung, angeborene Anomalien, Frühgeburt, fetaler Fruchttod und niedriger Apgar-Score, festgestellt werden konnte, auch wenn die Anwendung hochwirksamer topischer Kortikosteroide mit niedrigem Geburtsgewicht assoziiert sein kann.⁵⁷⁸ Eine proaktive Anwendung von TCS zweimal wöchentlich als Erhaltungstherapie gilt als sicher. Bei einer regelmäßigen Applikation starker TCS auf großen Körperflächen oder empfindlichen Bereichen wie Brust- und Oberschenkelhaut ist wegen der Gefahr von Striae Vorsicht geboten. Einige Experten schlagen vor, TCS der Klasse IV als Rescue-Therapie oder über längere Zeiträume auf begrenzten Hautarealen anzuwenden, doch ist dies umstritten. TCS mit einem hohem Benefit/Risiko-Verhältnis wie Prednicarbat, Mometasonfuroat und Methylprednisolonaceponat kombinieren eine adäquate antientzündliche Wirkung (mittelpotent bis potent) mit einem minimalen Risiko an Nebenwirkungen. Fluticasonpropionat sollte gemieden werden, da es das einzige TCS ist, dass bekanntermaßen nicht von der Plazenta metabolisiert wird.²²³

TCI. Eine reaktive und proaktive Anwendung von TCI auch in sensiblen Bereichen wie Gesicht und Intertrigines sowie auf der Bauch-, Brust- und Oberschenkelhaut ist möglich.

Antiseptika. Antiseptika, mit Ausnahme von Triclosan, können in der Schwangerschaft bei klinischer Notwendigkeit zur Prävention rezidivierender Hautinfektionen eingesetzt werden, werden aber nicht als allgemeine Routinemaßnahme empfohlen.

UV-Therapie. Die Therapie mit Schmalband-UVB (311 nm), UVA1 und Breitspektrum-UVB stellt bei Schwangeren kein Risiko für den Fetus dar. Dagegen sollte die orale Gabe von Psoralen präkonzeptionell (3 Monate) oder während der Schwangerschaft vermieden werden.⁵⁷⁷ Wie allgemein bereits empfohlen, sollte eine UV-Therapie auch bei Schwangeren mit AD zeitlich limitiert eingesetzt werden.

Eine AD der Mutter stellt ein Risiko für die Entwicklung einer Staphylokokkensepsis des Kindes dar, so dass eine konsequente topische Therapie bei Ekzemen und Zeichen einer Superinfektion insbesondere vor der Geburt eine präventive Maßnahme darstellt.⁵⁷⁷

Zweit- und Drittlinientherapien

Zweit- und Drittlinientherapien werden für Schwangere mit AD empfohlen, bei denen mit TCS der Klasse II oder III eine nur unzureichende Krankheitskontrolle erreicht wird.

Die Langzeitanwendung von systemischen Glukokortikosteroiden bei AD wird generell nicht empfohlen und insbesondere nicht während der Schwangerschaft, da sie mit einem erhöhten Risiko für fetale Komplikationen, darunter Gestationsdiabetes, assoziiert ist.⁵⁷⁸ Nur kurzzeitige Gaben von Prednisolon (maximal 0,5 mg/kg/Tag) sind unter strenger Indikationsstellung zulässig.

Ciclosporin kann bei schwerer unkontrollierter AD während der Schwangerschaft eingesetzt werden, wenn eine topische antientzündliche Therapie allein oder in Kombination mit einer UV-Behandlung versagt und ein eindeutiger Bedarf für eine bessere langfristige Krankheitskontrolle besteht. Dabei sollte jedoch besonders auf die Nierenfunktion und den Blutdruck der Mutter geachtet werden. Es liegen keine Belege für Teratogenität vor. Ciclosporin passiert die Plazenta⁵⁷⁹ und sollte daher während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen für die Mutter das potenzielle Risiko für den Fetus rechtfertigt.

Azathioprin kann off-label bei schwerer unkontrollierter AD während der Schwangerschaft weitergeführt werden, wenn die Patientin zum Zeitpunkt der Empfängnis bereits mit Azathioprin behandelt wurde. Studien an Patientinnen mit entzündlichen Darmerkrankungen haben keine Belege für Teratogenität ergeben. Es wird dringend empfohlen, das Medikament nur in enger Absprache mit einem/einer erfahrenen Gynäkologen/Gynäkologin zu verordnen.²²³

Methotrexat und Mycophenolat-Mofetil sind teratogen und daher während der Schwangerschaft ausdrücklich kontraindiziert.

Für die neuen systemischen Therapien liegen zurzeit noch keine klinischen Daten vor, die Aufschluss über mögliche arzneimittelassoziierte Risiken geben. Präklinische Daten zwar nicht auf ein teratogenes Potenzial von Dupilumab oder Tralokinumab bei Anwendung während der Schwangerschaft hin, ein Einsatz wird jedoch mangels Erfahrungen in der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Abrocitinib, Baricitinib und Upadacitinib sind laut Zulassung während der Schwangerschaft kontraindiziert. Als Beleg für ihre Sicherheit liegen keine klinischen Daten, sondern nur Einzelfallberichte vor, doch wurden für beide Wirkstoffe teratogene Wirkungen in Tiermodellen beschrieben.

Antihistaminika sind bei AD-assoziertem Juckreiz nur begrenzt wirksam (siehe Kapitel 3 Antipruriginöse Therapie). Im Bedarfsfall sollte aufgrund der umfangreichen Erfahrungen mit Loratadin bei Schwangeren vorzugsweise dieses Arzneimittel eingesetzt werden.

Alitretinoin darf wegen seiner teratogenen Wirkung nicht während der Schwangerschaft eingesetzt werden.

Stillzeit

Bei stillenden Frauen mit AD sollen TCS Klasse II oder III eingesetzt werden.	↑↑	100% (9/9) konsensbasiert
Bei stillenden Frauen mit AD sollen in sensitiven Arealen vorzugsweise TCI eingesetzt werden.	↑↑	
Bei stillenden Frauen mit AD sollte Prednisolon nur als kurzzeitige Rescue-Therapie bei akuten Schüben erwogen werden .	↑	100% (3/3) konsensbasiert
Bei stillenden Frauen mit AD sollten Methotrexat, JAK Inhibitoren, Mycophenolat-Mofetil oder Azathioprin nicht eingesetzt werden.	↓	100% (3/3) konsensbasiert
Bei stillenden Frauen mit AD sollten Dupilumab oder Tralokinumab nicht eingesetzt werden, da aktuell keine klinischen Daten vorliegen.	↓	100% (3/3) konsensbasiert

TCS und TCI: Es existieren keine Studien zur Sicherheit der Anwendung von TCS und TCI während der Stillzeit, aber es wird keine schädliche Wirkung vermutet. Gemäß einem Positionspapier der ETFAD ist im Brustwarzenbereich die Therapie unmittelbar nach dem Stillen aufzutragen, damit der Wirkstoff vor dem nächsten Stillen in die Haut aufgenommen werden kann.²²³ Dennoch wird empfohlen, die topische antientzündliche Therapie im Brustwarzenbereich nicht anzuwenden.

Systemische Kortikosteroide: Eine kurzzeitige Behandlung mit systemischen Glukokortikosteroiden während der Stillzeit ist unbedenklich, da <0,1 % der von der Mutter eingenommenen Dosis in die Muttermilch ausgeschieden wird

Methotrexat, Azathioprin, Baricitinib und JAK Inhibitoren werden in die Muttermilch ausgeschieden und können eine Immunsuppression beim Neugeborenen hervorrufen. Methotrexat, Azathioprin, und JAK Inhibitoren werden im allgemeinen nicht für stillende Mütter empfohlen.²²³ Aus Erfahrungen der Transplantationsmedizin und wegen des sehr geringen Gehalts von Ciclosporin in der Muttermilch, ist der Einsatz von Ciclosporintherapie bei Stillenden nicht kontraindiziert.^{580, 581}

Kinderwunsch

Präkonzeptionelle Empfehlungen für Frauen

TCS und TCI: Obwohl die Literatur zu diesem Thema nur sehr spärlich ist, können topische AD-Therapien bei Frauen mit Kinderwunsch bedenkenlos angewendet werden.

Methotrexat: Die Angaben in Zulassungen verschiedener Länder enthalten Hinweise zur Kontraindikationsdauer, die von 1 Monat bis 6 Monate vor der Empfängnis reichen. Die EMA empfiehlt 6 Monate als Vorsichtsmaßnahme.

Präkonzeptionelle Empfehlungen für Männer

TCS und TCI: Obwohl die Literatur zu diesem Thema nur sehr spärlich ist, können topische AD-Therapien bei Männern mit Kinderwunsch bedenkenlos angewendet werden.

Ciclosporin kann zur Behandlung von AD bei Männern zum Zeitpunkt der Empfängnis verwendet werden, da keine Hinweise auf eine verminderte Fertilität oder Schädigungen des Kindes vorliegen.

Methotrexat: Gemäß der europäischen S3-Leitlinie zur systemischen Behandlung der Psoriasis vulgaris wird eine 3-monatige Unterbrechung der Methotrexat-Therapie vor der Konzeption empfohlen. Eine (unbeabsichtigte) Exposition in diesem Zeitraum rechtfertigt jedoch keinen Schwangerschaftsabbruch, da es keine Hinweise auf teratogene Wirkungen von Seiten des Mannes gibt.²²³ Bei limitierter klinischer Evidenz, die kein erhöhtes Risiko für Malformationen oder Fehlgeburten nach Exposition väterlicherseits mit niedrigdosiertem Methotrexat (<30 mg /week) ausweist, jedoch Ungewissheit zum Risiko bei höher dosiertem Methotrexat, empfiehlt die EMA für sexuell aktive männliche Patienten oder deren weibliche Partner eine zuverlässige Kontrazeption während der Behandlung des Mannes und weiteren 6 Monaten nach Absetzen von Methotrexat.

Azathioprin und JAK Inhibitoren: Es besteht keine Kontraindikation für die Anwendung von Azathioprin und JAK Inhibitoren bei Männern mit Kinderwunsch.

6.3 Besondere Hinweise zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen

Wichtige phänotypische und diagnostische Unterschiede

Ekzeme können bereits in den ersten Lebensmonaten auftreten, auch wenn die Manifestation einer AD in den ersten 2 Lebensmonaten selten ist. Über 80% der Patient:innen mit AD entwickeln die Erkrankung vor Erreichen des fünften Lebensjahres. In der deutschen Multicenter Atopy Study (MAS) zeigte sich in einer großen Geburtskohorte (n = 1314) eine kumulative Erkrankungsprävalenz der AD von fast 22% in den ersten zwei Lebensjahren. Bei circa 43% dieser Patient:innen ließ sich nach Ende des zweiten Lebensjahres eine vollständige Remission beobachten. In der deutschen Querschnittserhebung allergischer Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen (KIGGS Welle 2) wurde die AD mit einer Prävalenz von 12,8 % häufiger als Heuschnupfen und Asthma ärztlich festgestellt.⁵⁸²

Eine schwere Erkrankung im frühen Säuglingsalter und eine familiäre AD-Vorbelastung sind möglicherweise prädiktive Parameter für einen länger anhaltenden Verlauf der Krankheit.⁵⁸³ Es sollte insbesondere bei jungen Säuglingen mit vermeintlich therapierefraktärer AD an weitere Differentialdiagnosen gedacht werden und eine Vorstellung bei pädiatrischen Fachärzt:innen erfolgen.

Im Säuglingsalter (Lebensalter 4 Wochen bis 12 Monate) entwickelt sich AD insbesondere auf den Wangen, dem Kopf, dem Rumpf und den Streckseiten der Extremitäten, obwohl auch die Beugeseiten häufig betroffen sein können, was sich in der späteren Kindheit noch stärker bemerkbar macht.

Die ersten klinischen Zeichen zeigen sich oft an den Wangen in Form von erythematösen, nässenden, verkrusteten Plaques. Die Symptome können danach generalisiert auftreten und sich auf die Kopfhaut, die Stirn, den Rumpf und die Extremitäten ausbreiten. In der Gesichtsregion sind Bereiche der Gesichtsmitte, v. a. perinasal, von den entzündlichen Erythemen ausgespart. Bei Säuglingen manifestiert sich die AD im Windelbereich in der Regel nicht oder nur gering, im Gegensatz zu Gleichaltrigen mit seborrhoischem Ekzem, die regelhaft eine Beteiligung der Windelregion aufweisen. Die Gesichtssymptome nehmen meist bis zum Ende des ersten Lebensjahres ab.⁵⁸⁴

Säuglinge sind anfälliger für perkutane Toxizität. Aufgrund des ungünstigen Verhältnisses von Körperoberfläche zu Körpermasse, des noch nicht ausgereiften Arzneimittelstoffwechsels und der geringeren subkutanen Fettspeicher erhöht sich das Absorptionspotenzial der Haut, während gleichzeitig das Verteilungsvolumen eines Wirkstoffs oder Toxins verringert wird. Bei termingerechten Säuglingen setzt sich die Entwicklung der Hautbarriere auch während des ersten Lebensjahres fort.

Das Baden eines Säuglings hat einen wichtigen psychischen Nutzen für die Beziehung zwischen Eltern und Kind. Bei Säuglingen mit AD sollte die Badezeit kurzgehalten werden, u. a. um die mikrobielle Flora der Haut zu erhalten und Mazerationen zu vermeiden. Dabei sollten alkalische Seifen und Detergenzien vermieden und Emollienzen als Ersatz für Badezusätze und Seife verwendet werden, um die Hautfeuchtigkeit und die Barrierefunktion zu unterstützen.⁵⁸⁵ Die Wassertemperatur sollte nicht zu hoch sein.¹⁶⁰ Das tägliche Baden oder Duschen geht nicht zwingend mit einer Zunahme der Krankheitsschwere einher, so dass Patient:innen mit AD von Baden oder Duschen nicht abgeraten werden sollte.¹⁶¹

Prävention

Bei Kindern mit AD wird empfohlen, besonders auf die Entwicklung begleitender allergischer Erkrankungen zu achten. Etwa ein Drittel der Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer AD können

Nahrungsmittelallergien im Rahmen der Hautbarrierestörung entwickeln, zusätzlich treten Asthma und allergische Rhinitis im Vergleich zu Patient:innen ohne AD signifikant häufiger auf. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt kann aufgrund der vorliegenden Evidenz keine Empfehlung für eine tägliche Rückfettung der gesunden Säuglingshaut mit dem Ziel der Primär-Prävention von Ekzemen und Allergien – auch bei Familien mit erhöhtem Allergierisiko – ausgesprochen werden (siehe auch Kapitel 2.1 Basistherapie mit Emollienzien und Moisturizer). Von regelmäßigen Schwimmbadbesuchen zur Prävention von AD sollte nicht abgeraten werden. Für einen präventiven Effekt einer diätetischen Restriktion durch Meidung potenter Nahrungsmittelallergene im ersten Lebensjahr gibt es keine Belege. Darüber hinaus konnten Kohortenstudien⁵⁸⁶⁻⁵⁸⁸ zeigen, dass eine vielfältige Beikost mit einem geringeren Auftreten von AD assoziiert ist. Zur Prävention der Erdnussallergie kann bei Säuglingen mit AD in Familien mit regelmäßigem Erdnusskonsum im Rahmen der Beikost-Einführung erwogen werden, Erdnussprodukte in altersgerechter Form einzuführen und regelmäßig weiter zu geben. Bei Säuglingen mit moderater bis schwerer AD soll zunächst eine Erdnuss-Allergie ausgeschlossen werden. Eine ausführliche Darstellung präventionsmedizinischer Aspekte findet sich in der aktuellen S3 AWMF-Leitlinie „Allergieprävention“.⁵⁸⁹

Schulungs- und Rehabilitationsmaßnahmen werden in Abschnitt 1.11 und 5.2 dargestellt. Die Umsetzung der AD Therapie bedarf eines interdisziplinären Ansatzes inklusive der Fachkompetenz durch entsprechend weitergebildete Pflegefachkräfte (Abschnitt 6.1 Perspektive der Patient:innen).

Topische antientzündliche Therapie

Wie bei Erwachsenen wird eine Stufentherapie mit TCS in verschiedenen Wirkstärken empfohlen. Schwach bis mittelstark wirksame TCS sind in der Regel ausreichend für leichte bis mittelschwere AD im Gesicht und am Hals. Sie sollten aufgrund des, in dieser Lokalisation erhöhten, Risikos unerwünschter Arzneimittelreaktionen (z. B. Hautatrophie, periorale Dermatitis) nur kurzzeitig (z. B. 3 bis maximal 5 Tage) verwendet werden. Mittelstark wirksame TCS werden bei mittelschwerer AD eingesetzt. Mometasonfuroat 0,1% kommt als einziges stark potentes TCS mit adäquatem Nutzen-/Risikoverhältnis bei schwerer AD im Kindesalter zum Einsatz. Mittelstarke oder starke Präparate werden nur für einen limitierten Zeitraum (in der Regel 7 bis maximal 14 Tage) bei akuten Exazerbationen eingesetzt. An sensiblen Stellen wie den Achselhöhlen und der Leiste sollten weniger starke TCS oder TCI verwendet werden. Bei Kindern unter 12 Jahren ist die einmal tägliche Applikation topischer Glukokortikosteroide häufig ausreichend. Jugendliche und Erwachsene werden in der Regel angewiesen, 1-2 Mal täglich ein topisches Glukokortikoid für kurze Intensivbehandlungen aufzutragen und dann die Anwendung zu beenden oder zu reduzieren, wenn sich die AD-Exazerbationen stabilisiert haben. Die Anwendung von stark wirksamen topischen Glukokortikoiden sollte bei Säuglingen und Kleinkindern nur unter Aufsicht von pädiatrischen oder dermatologischen Fachärzt:innen erfolgen, die über ausreichende Erfahrungen in der Behandlung dieser Altersgruppe verfügen.¹⁷⁴ Sehr stark wirksame TCS (z. B. Clobetasolpropionat) sollen im Kindesalter und v. a. bei Säuglingen und Kleinkindern mit AD in der Regel nicht eingesetzt werden.

Bei milder Krankheitsaktivität hat die Erhaltungsbehandlung mit topischen Glukokortikosteroiden zwei- bis dreimal wöchentlich (monatliche Dosen im mittleren Bereich von 15 g bei Säuglingen, 30 g bei Kindern und bis zu 60-90 g bei Jugendlichen und Erwachsenen, angepasst an die betroffene Körperoberfläche) bei adäquater Basistherapie (Abschnitt 2.1) keine nachteiligen systemischen oder lokalen Auswirkungen⁵⁸³.

Topische Calcineurin-Inhibitoren (TCI) können ab 3 Monaten (Pimcerolimus 1% Creme) bzw. ab 2 Jahren (Tacrolimus 0,03% Salbe) und ab 16 Jahren (Tacrolimus 0,1% Salbe) zulassungskonform als wirksame und sichere, anti-inflammatorische Wirkstoffe zur Behandlung von AD eingesetzt werden, insbesondere an empfindlichen Hautstellen (z. B. im Gesicht). Eine zweimal tägliche Anwendung wird während eines Schubs in den betroffenen Bereichen empfohlen, wobei die FTU-Regeln einzuhalten sind (s. u.); im Rahmen einer proaktiven Behandlung können sie auch zweimal wöchentlich auf die symptomfreien Bereiche aufgetragen werden⁵⁸³. (siehe auch Abschnitt 2.2 Antientzündliche Therapie)

Um das Gesicht eines 3 Monate alten Säuglings zu behandeln, reicht 1 FTU aus. Für die vollständige Abdeckung eines ganzen Beins eines 6-Jährigen wird eine Dosis von 4 FTU verwendet (siehe auch Abschnitt 2.1 Basistherapie mit Emollienten und Moisturizer).

Systemische Therapie

Die Grundlagen der AD-Systemtherapie sowie Indikationen und Dosierungen der gebräuchlichen und/oder zugelassenen Arzneimittel werden in Abschnitt 4.1 Einleitung Systemtherapie auch für das Kindesalter ausführlich dargestellt. In dieser Altersgruppe soll eine immunmodulatorische Systemtherapie ebenfalls bei mittelschwerem bis schwerem Erkrankungsverlauf erwogen werden, wenn die AD zu einer signifikanten somatischen und/oder psychosozialen Beeinträchtigung führt und trotz Ausschöpfen der verfügbaren Lokalthérapeutika nicht adäquat therapierbar ist. Mithilfe einer Checkliste (vgl. Tab. Indikationsstellung zur Systemtherapie der AD bei Kindern 6 Monate bis 11 Jahre und Tab. Indikationsstellung zur Systemtherapie der AD bei Jugendlichen ab 12 Jahren im Anhang) sollte die Systemtherapie-Indikation insbesondere bei Kindern und Jugendlichen sorgfältig geprüft und dokumentiert werden. Vor Therapiebeginn sollten die Eltern und – sofern altersbedingt möglich – das betroffene Kind eingehend in allgemein verständlicher Weise über den potenziellen Nutzen, mögliche Risiken, den Applikationsmodus und u. U. erforderliche Verlaufskontrollen informiert werden. Bei Notwendigkeit einer subkutanen Injektion sollte die entsprechende Applikationstechnik in altersgerechter Form eingeübt werden.

6.4 Berufliche Aspekte

Jugendliche und Erwachsene mit AD sollen über das erhöhte Risiko zur Entwicklung von beruflich bedingten (Hand)-Ekzemen, zum prophylaktischen Hautschutz und zur Meidung von Irritantien/Kontaktallergenen aufgeklärt werden.	↑↑	100% (17/17) konsensbasiert
Falls im Rahmen einer AD im Jugendalter bereits ein Handekzem aufgetreten ist, sollte die Aufnahme von Feuchtberufen nicht empfohlen werden.	↓	>75% (16/17) konsensbasiert
Im Vorfeld einer Beschäftigung soll eine individuelle Beratung zur Berufswahl, einschließlich Risikobewertung, Vermeidungsstrategien und Schutzmaßnahmen, durchgeführt werden.	↑↑	100% (17/17) konsensbasiert
Potentielle berufliche Auslösefaktoren der AD sollen reduziert werden. Im Rahmen der Prävention sollen Hautschutzmaßnahmen durchgeführt werden.	↑↑	100% (18/18) konsensbasiert
Bei Verdacht auf ein beruflich bedingtes Handekzem mit arbeitskongruentem Verlauf soll Patient:innen mit AD empfohlen werden, ein Hautarztverfahren nach §3BeKV einzuleiten, um die sekundär- und tertiärpräventiven Angebote der DGUV in Anspruch nehmen zu können.	↑↑	>75% (15/17) konsensbasiert

Vor allem bei einer bestehenden AD, aber auch bei Vorliegen einer atopischen Hautdiathese soll die Berufswahl in Hinblick auf mögliche hautirritierende Expositionen sorgfältig geprüft werden.

Erwerbstätige, bei denen eine Berufskrankheit festgestellt wird, weisen vergleichsweise häufiger eine atopische Hautdiathese auf als die allgemeine Gruppe der Erwerbstätigen. Klinische Ausprägung wie auch besondere Lokalisationen der Hautveränderungen (z.B. Hände) können zu einer erheblichen Beeinträchtigung der beruflichen Tätigkeit führen. Arbeiten im feuchten Milieu, starke Hautverschmutzungen, häufiges Händewaschen sowie der häufige Umgang mit hautreizenden Stoffen sind relevante Faktoren, die eine Verschlechterung eines vorbestehenden Handekzems oder dessen Neuauftreten bei atopischer Diathese begünstigen können.

Insbesondere bei Jugendlichen sind Maßnahmen im Sinne einer primären und sekundären Prävention erforderlich.

Daher ist ein besonderes Augenmerk auf Präventionsstrategien für Patient:innen mit atopischer Hautdiathese zu richten. Individuelle Empfehlungen zum Hautschutz und zur Hautreinigung sind notwendig. Daher ist im Hinblick auf individuelle Maßnahmen zur Prävention, aber auch zur Vermeidung krankheitsbedingter Kosten für die Betroffenen die rechtzeitige Einleitung eines Hautarztverfahrens von besonderer Wichtigkeit. Wird infolge eines Hautarztberichtes vom Unfallversicherungsträger ein Behandlungsauftrag erteilt, kann die Therapie auch über diesen abgerechnet werden.

Eine Reihe beruflicher Aspekte sind für AD-Patient:innen von Bedeutung, auch weil für sie ein erhebliches Risiko besteht, eine berufsbedingte Kontaktdermatitis zu entwickeln. Eine Atopie verstärkt die Wirkungen der Exposition gegenüber Reizstoffen und Allergenen in verschiedenen Hautrisiko-Berufen, wie etwa bei Friseur:innen, Krankenpflegepersonal, Metallarbeiter:innen, Mechaniker:innen und Reinigungskräften, wo Handekzeme sehr häufig auftreten.⁵⁹⁰ Das Risiko für ein Handekzem ist bei Patient:innen mit AD um das Vierfache erhöht.⁵⁹¹ Ärzte sollten AD-Patient:innen über das erhöhte Risiko und über Präventionsmöglichkeiten durch prophylaktischen Hautschutz- und Hautpflege und zur Vermeidung von Irritantien/Kontaktallergenen aufklären. Hautärzt:innen, Kinder- und Jugendärzt:innen und Allgemeinmediziner:innen, die jugendliche Patient:innen mit AD behandeln, sollten diese frühzeitig über die berufsbezogenen Aspekte ihrer Hauterkrankung und eine geeignete Berufswahl beraten.⁵⁹²

Auswirkungen der AD auf das Arbeitsleben

AD wirkt sich negativ auf die Lebensqualität von Patient:innen und Familien aus, kann aber auch das Arbeitsleben und die Berufswahl beeinflussen. Es liegen nur wenige Erkenntnisse vor, doch dürften die sozioökonomischen und individuellen Kosten, die durch den Ausfall von Arbeitsleistung entstehen, erheblich sein.

Der systematische Review von Nørreslet et al. sichtete die Literatur bis Februar 2017 in Bezug auf die Auswirkungen auf das Arbeitsleben von AD-Patient:innen mit besonderem Fokus auf die Wahl von Ausbildung und Beruf, Fehlzeiten durch Krankheit, Arbeitsplatzwechsel und Erwerbsunfähigkeitsrenten aufgrund von AD.³² Angesichts der großen methodischen Heterogenität der eingeschlossenen Publikationen konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden. Die Qualitätsbewertung wurde von den Autor:innen auf der Grundlage einer validierten Kriterienliste durchgeführt.³² 23 Arbeiten wurden für geeignet befunden, darunter 26 Studien mit 103.343 Teilnehmer:innen aus 12 verschiedenen Ländern, die 7.789 AD-Patient:innen umfassten.

Einfluss auf die Arbeitsplatzwahl

Von den fünf Studien über den Einfluss von AD auf die Arbeitsplatzwahl zeigte nur eine von drei Studien von mäßiger/hocher Qualität einen signifikanten Einfluss auf die Arbeitsplatzwahl.⁵⁹³⁻⁵⁹⁵ In zwei Studien von niedriger Qualität wurde ein Einfluss auf den Beruf nachgewiesen.^{596, 597} Somit ist kein einheitliches Fazit möglich.

Einfluss auf krankheitsbedingte Fehlzeiten

Von den neun Studien über krankheitsbedingte Fehlzeiten war nur eine von mäßiger/hocher⁵⁹⁸, die übrigen von niedriger/mäßiger Qualität.^{595, 596, 599-604} Krankheitsbedingte Fehlzeiten wurden indirekt als Kosten für Arbeitsausfall, verlorene Arbeitsproduktivität oder Fehltage bewertet. In allen Studien

beruhten die Angaben zu krankheitsbedingten Arbeitsausfällen auf Selbstberichten, sodass das Risiko eines Erinnerungsbias besteht. In acht von neun Studien wurde ein erhöhter Krankenstand aufgrund von AD festgestellt.^{595, 596, 599-604}

Soziale Kompensationen aufgrund von AD

Die beiden Studien von niedriger Qualität zu sozialen Kompensationen belegten einen negativen Einfluss.^{596, 605}

Einfluss auf das Arbeitsleben

Von den zwölf Studien, die sich mit dem Einfluss von AD auf das Arbeitsleben befassten, waren neun von mäßiger oder mäßiger/hoher Qualität^{595, 598, 606-612} und drei von geringer/mäßiger oder niedriger Qualität.⁶¹³⁻⁶¹⁵ Die Studienziele, Ergebnisse und Studiendesigns waren sehr heterogen. Insgesamt verzeichneten drei Studien einen signifikanten Einfluss von AD auf Wechsel oder Verlust des Arbeitsplatzes^{595, 606, 614}, während fünf Studien keine signifikante Assoziation zeigten.^{598, 607, 610, 611, 615} In den übrigen Studien wurde dieser Aspekt nicht untersucht.

Nach diesem systematischen Review ist davon auszugehen, dass sich AD negativ auf krankheitsbedingte Fehlzeiten und möglicherweise auch auf die Arbeitsplatzwahl, den Wechsel oder Verlust des Arbeitsplatzes und die Erwerbsunfähigkeitsrente auswirkt.

Nach der Veröffentlichung des systematischen Reviews von Nørreslet et al.³² wurden mehrere Studien über die wirtschaftliche Belastung durch AD durchgeführt. Alle Studien kommen zu ähnlichen Ergebnissen, die auf eine verringerte Arbeitsproduktivität und -tätigkeit bei AD-Patient:innen hindeuten.^{569, 616-621} In einer Studie wurden die jährlichen Kosten für den Produktivitätsausfall bei erwerbstätigen erwachsenen AD-Patient:innen in den USA im Vergleich zu erwerbstätigen Kontrollpersonen ohne AD auf 2400 \$ geschätzt.⁶¹⁶ Eine niederländische Studie schätzte die Kosten des Produktivitätsausfalls auf 6886 € pro Patientenjahr (PPY) für Patient:innen mit kontrollierter AD und 13.702 € PPY für Patient:innen mit unkontrollierter AD.⁶¹⁸

Auch eine Datenanalyse aus dem deutschen Neurodermitis-Register von 242 Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer AD ermittelte einen mittleren Produktivitätsverlust von 10% sowie einen deutliche Korrelation mit der Lebensqualität der Patient:innen.⁶²²

Risiken bei Patient:innen mit AD zu Beginn / während des Arbeitslebens

Bei Patient:innen mit AD besteht ein relevantes Risiko, zu Beginn oder während des Arbeitslebens ein Handekzem (HE) zu entwickeln. Ruff et al. führten einen systematischen Review und Meta-Analysen durch, um die geschätzte Assoziation zwischen AD und der Punkt-, 12-Monats- und Lebenszeitprävalenz von HE im Vergleich zu Kontrollpersonen zu ermitteln.⁵⁹¹ Es wurden 35 Studien mit 168.311 Teilnehmer:innen eingeschlossen, davon 26 in den Meta-Analysen mit 90.336 Teilnehmer:innen. Von diesen 26 Studien wurden 10 als von hoher Qualität, 15 als von mäßiger Qualität und eine als von niedriger Qualität eingestuft.

Die Prävalenz von HE war bei Patient_innen mit AD signifikant erhöht (Punktprävalenz OR 2,35 (KI 95%: 1,47-3,76), 12-Monatsprävalenz OR 4,29 (KI 95%: 3,13-5,88), Lebenszeitprävalenz OR 4,06 (KI 95%: 2,72-6,06)). Es wurden signifikante positive Assoziationen zwischen AD und berufsbedingtem HE festgestellt (12-Monatsprävalenz OR 4,31 (KI 95%: 2,08-8,91), Lebenszeitprävalenz OR 2,81 (KI 95%: 2,08-3,79)). In Studien an der Allgemeinbevölkerung wurden diese Ergebnisse bestätigt (12-Monatsprävalenz von HE bei Personen mit und ohne AD - OR 4,19 (KI 95 %: 3,46-5,08), Lebenszeitprävalenz OR 5,69 (KI 95 %: 4,41-7,36)).

Die Analyse des systematischen Reviews war begrenzt durch unterschiedliche Methoden zur Diagnose von AD und HE (Fragebögen versus klinische Beobachtung; nur 5 von 26 Studien verwendeten die validierten Diagnosekriterien der britischen Arbeitsgruppe; Risiko der Fehlklassifizierung), fehlende prospektive Studien zur 12-Monats- und Lebenszeitprävalenz von HE (nur durch Fragebögen; Risiko der Fehlklassifizierung, Reporting Bias) und unzureichende klinische Phänotypbeschreibungen.

Ausgehend von diesem systematischen Review ist die Prävalenz von HE bei AD-Patient:innen im Vergleich zu Kontrollpersonen um das Drei- bis Vierfache erhöht. Daher sollten AD-Patient:innen besondere Aufmerksamkeit und individuelle Beratung erhalten, und zwar sowohl vor als auch während des aktiven Arbeitslebens und im Verlauf, wenn sie von berufsbedingtem HE betroffen sind.

AD und Beratung in Bezug auf das Arbeitsleben

Mehrere Studien geben Empfehlungen zur Beratung und Betreuung von Beschäftigten mit AD^{32, 619, 623} auf der Grundlage der Erkenntnis, dass AD mit HE und negativen Auswirkungen auf das Arbeitsleben assoziiert ist. Eine Beratung vor Aufnahme einer Beschäftigung mit besonderem Augenmerk auf Risikoaufklärung, Vermeidungsstrategien (siehe Kapitel 1.8 Provokationsfaktoren der AD) und Schutzmaßnahmen (darunter ein höherer Bedarf an Emollienten, siehe Kapitel 2.1 Basistherapie mit Emollienten und Moisturizer) ist angezeigt. Vor allem wird empfohlen, AD-Patient:innen dahingehend zu beraten, dass sie Berufe mit hautreizenden Tätigkeiten oder Kontakt mit sensibilisierenden Stoffen meiden sollten, insbesondere bei Patient:innen mit einem persistierenden oder rezidivierenden HE in der Vorgeschichte. Dazu gehören eine Reihe von Berufen mit Feuchtarbeit, häufigem Tragen von Handschuhen und Kontakt mit sensibilisierenden Stoffen; eine nicht vollständige Aufstellung findet sich in Tabelle 1.^{32, 591, 593, 606-608, 624, 625} Wichtig ist darüber hinaus die Sekundärprävention, wozu auch eine kontinuierliche ärztliche Überwachung des Krankheitsverlaufs in den ersten Berufsjahren gehört.⁶²⁵ Bei Problemen kann die Hinzuziehung eines/einer Gesundheits- und Arbeitsschutzbeauftragten hilfreich sein, um eine Verringerung der Krankheitslast zu erreichen. Allerdings wurden keine spezifischen Studien zur Wirksamkeit solcher Maßnahmen der Primär- und Sekundärprävention in der AD-Population gefunden.

Bei beruflich bedingten Handekzemen und arbeitskongruenten Verlauf sollte Patient:innen mit AD unabhängig von der Genese des Handekzems empfohlen werden, ein Hautarztverfahren nach §3BeKV einzuleiten, um die sekundär- und tertiärpräventiven Angebote der DGUV in Anspruch nehmen zu können.

Tabelle 1: Tätigkeiten mit erhöhtem Risiko für Handekzeme

Beruf/Tätigkeit	Mögliche sensibilisierende Stoffe und Ekzem-Trigger
Friseur:in	Haarfärbemittel, Dauerwellenprodukte, Haarpflegemittel, Arbeitsmittel aus Gummi, Bleichmittel, Reinigungsmittel, Feuchtarbeit, Konservierungsmittel für Kosmetika
Kosmetiker:in	Acrylstoffe, Acrylate, Konservierungsmittel für Kosmetika, Arbeitsmittel aus Gummi, Feuchtarbeit
Reinigung und Housekeeping	Desinfektionsmittel, Arbeitsmittel aus Gummi, Schleifmittel, Feuchtarbeit
Bäcker:in	Mehl- und Getreidestaub, Arbeitsmittel aus Gummi, Feuchtarbeit

Maler:in	Farben, Isocyanate, Harze, Terpentin, Farbpigmente, Konservierungsmittel
Bau- und Zementarbeiter:in	Isocyanate, Zement, Beton, Klebstoffe, Farben, Harze, Glasfasern, Metalle
Schreiner:in / Tischler:in	Holz
Landarbeiter:in	Tierpartikel, Desinfektionsmittel, Pflanzen, Arbeitsmittel aus Gummi
Florist:in und Gärtner:in	Pflanzen, Arbeitsmittel aus Gummi, Feuchtarbeit
Beschäftigte im Gesundheitswesen	Latex, Desinfektionsmittel, Arbeitsmittel aus Gummi, Medikamente, Feuchtarbeit
Tierärzt:in, Tierlaborant:in, Zoowärter:in	Tierpartikel, Desinfektionsmittel, Arbeitsmittel aus Gummi, Medikamente, Werkzeuge, Feuchtarbeit
Beschäftigte in Gastronomie und Küche	Reinigungsmittel, Desinfektionsmittel, Lebensmittel, Arbeitsmittel aus Gummi, Feuchtarbeit
Windenergietechniker:in	Lösungsmittel, Klebstoffe, Farben, Epoxidharz, Harze, Glasfasern, Säuren und Laugen, Reinigungsmittel
Mechaniker:in und Metallarbeiter:in	Kühlschmierstoffe, Kühlmittel, Reinigungsmittel, Metalle, Mineralölprodukte, Konservierungsmittel

VIII. Stärken und Schwächen / Schlussbemerkungen

Ziel dieser Leitlinie war es, ein umfassendes, evidenzbasiertes Update zu allen Aspekten der AD-Versorgung mit Relevanz für praktizierende Ärzt:innen in Deutschland, Österreich und der Schweiz zu erstellen. Um der aktuellen methodischen Strenge in der Leitlinienentwicklung Rechnung zu tragen, wurden die formale Struktur und – soweit auf die Situation in Deutschland übertragbar – auch Inhalte des Leitliniendokuments der europäischen S3 LL zum Teil übernommen. An der deutschen AWMF LL arbeiteten Delegierte verschiedener Fachgesellschaften, Arbeitsgemeinschaften und Selbsthilfegruppen mit.

Durch unsere Strategie der Vermeidung von Interessenskonflikten wurde mehr Transparenz geschaffen, was auch in den Online-Abstimmungsverfahren zu standardisierten Leitlinienaussagen zum Tragen kam.

Auch wenn dieser geregelte Prozess der Leitlinienerstellung zu einer stärkeren methodischen Strenge, Unabhängigkeit, Objektivität und Qualität des Inhalts geführt hat, sind wir uns bewusst, dass das Leitliniendokument hinsichtlich der sich am schnellsten ändernden Inhalte, insbesondere des Kapitels zur systemischen Therapie, bald nicht mehr aktuell ist. Wir planen daher, den Inhalt dieses Teils der Leitlinie regelmäßig zu aktualisieren, um eine „lebendige“ Leitlinie für die systemischen AD-Therapien zu schaffen.

IX. Anhang

Tabelle 2: Allgemeine Empfehlungen zur antiinflammatorischen systemischen Langzeittherapie bei erwachsenen Patient:innen mit AD, die für eine Systemtherapie in Frage kommen (für Details siehe jeweiliges Kapitel)

	Konventionelle Systemtherapien				Biologika		JAK-Inhibitoren		
	Azathioprin	Ciclosporin	Methotrexat	Mycofenolat Mofetil	Dupilumab	Tralokinumab	Abrocitinib	Baricitinib	Upadacitinib
Empfehlung	0	0	↑	0	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
Dosierung für Erwachsene ¹	off-label; übliche Dosierung bei Erwachsene: 1-3 mg/kg p.o. pro Tag	zugelassen ≥ 16 Jahre Dosierung Erwachsene: 2.5-5 mg/kg p.o. pro Tag in zwei Einzeldosen	off-label; übliche Dosierung bei Erwachsene: Anfangsdosierung: 5-15 mg p.o. oder s.c. pro Woche; maximale Dosierung: 25 mg Woche	off-label; übliche Dosierung bei Erwachsenen: 2 g p.o. pro Tag in zwei Einzeldosen	zugelassen ≥ 6 Monate; Dosierung Erwachsene: initial 600 mg s.c. Tag 1 gefolgt von 300 mg alle 2 Wochen	zugelassen ≥ 12 Jahre; Dosierung Erwachsene: initial 600 mg s.c. Tag 1 gefolgt von 300 mg alle 2 Wochen; bei Ansprechen nach 16 Wochen Frequenz auf 28-täglich reduzieren	zugelassen für Erwachsene Dosierung Erwachsene: 100 oder 200 mg pro Tag; Alter ≥ 65: 100 mg pro Tag	zugelassen für Erwachsene, Dosierung Erwachsene: 4 mg pro Tag, Reduktion auf 2 mg pro Tag möglich je nach Therapieansprechen	zugelassen ≥ 12 Jahre; Dosierung Erwachsener: 15 oder 30 mg pro Tag; Alter ≥ 65: 15 mg pro Tag
Zeit bis zum Wirkungseintritt (Wochen) ²	8-12	1-2	8-12		4-6	6-8	1-2	1-2	1-2
Zeit bis zum Relapse (Wochen, basierend auf Experteneinschätzung) ²	>12	<2	>12		>8	>8	<2	<2	<2
Auswahl besonders relevanter unerwünschter	Gastrointestinale Beschwerden	Serumkreatinin ↑, Blutdruck ↑	Übelkeit, Fatigue, Leberenzyme ↑		Konjunktivitis, Infektionen der oberen Atemwege	Infektionen der oberen Atemwege	Infektionen der oberen Atemwege	Infektionen der oberen Atemwege, H. zoster, Akne	Infektionen der oberen Atemwege, H. zoster, Akne

Arzneimittelwirkungen	idiosyncratische Hypersensitivitätsreaktionen, Hepatotoxizität, Myelotoxizität		Myelotoxizität						
-----------------------	---	--	----------------	--	--	--	--	--	--

¹ Fachinformation, ²basierend auf Expertenmeinung, ↑ Anstieg

Symbol	Bedeutung (angepasst nach AWMF Empfehlung https://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/leitlinien-entwicklung/awmf-regelwerk-03-leitlinienentwicklung/II-entwicklung-formulierung-und-graduierung-von-empfehlungen.html ³)
↑↑	Starke Empfehlung: soll
↑	Empfehlung: sollte
0	Empfehlung offen
↓	Empfehlung: sollte nicht
↓↓	Starke Empfehlung: soll nicht
	Keine Empfehlung.

Tabelle 3: Allgemeine Empfehlungen zur systemischen Langzeittherapie bei Kindern und Jugendlichen mit AD (für Details siehe jeweiliges Kapitel)

	Konventionelle Systemtherapien				Biologika		JAK-Inhibitoren		
	Azathioprin	Ciclosporin	Methotrexat	Mycofenolat mofetil	Dupilumab	Tralokinumab	Abrocitinib	Baricitinib	Upadacitinib
Kinder und Jugendliche mit AD, die für eine Systemtherapie in Frage kommen	-	0	↑	0	↑↑	↑↑		-	↑↑
Dosierung für Kinder	off-label bzgl. Indikation; übliche Dosierung bei Erwachsenen: 1-3 mg/kg pro Tag	zugelassen ≥ 16 Jahre, übliche Dosierung Kinder: 2.5-5 mg/kg pro Tag in zwei Einzeldosen; bei Ansprechen sollte eine möglichst niedrige Dosierung angestrebt werden	off-label bzgl. Indikation; übliche Dosierung bei Kindern: 0.3–0.4 mg/kg KG pro Woche	off-label bzgl. Indikation; übliche Dosierung bei Kindern: 30-50 mg/kg pro Tag	zugelassen ≥ 6 Monate; Dosierung Kinder: Alter 6 Monate-5 Jahre von 5 kg bis < 15 kg, initial 200 mg s.c. Tag 1 gefolgt von 200 mg alle 4 Wochen von 15 kg bis <30 kg, initial 300 mg s.c. Tag 1 gefolgt von 300 mg alle 4 Wochen Alter 6-11 Jahre: von 15kg <60kg, initial 300 mg s.c. Tag 1 & 15 gefolgt von 300 mg alle 4 Wochen bei ≥60 kg, initial 600 mg s.c. Tag 1 gefolgt von 300 mg alle 2 Wochen Alter 12-17 Jahre: <60 kg: initial 400 mg s.c. Tag 1 gefolgt von 200 mg alle 2 Wochen Bei ≥60 kg: initial 600 mg s.c. Tag 1 gefolgt von 300 mg alle 2 Wochen	zugelassen ≥ 12 Jahre; Dosierung Jugendliche: 12-17 Jahre initial 600 mg s.c. Tag 1 gefolgt von 300 mg alle 2 Wochen; bei Ansprechen nach 16 Wochen Frequenz auf 28-täglich reduzieren	off label bzgl. Alters	off label bzgl. Alters	zugelassen ≥ 12 Jahre; Dosierung Jugendliche: 12-17 Jahre (≥ 30 kg KG): 15 mg /Tag

Schwangerschaft	-	↑	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓
Stillzeit	↓	-	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓

¹ Fachinformation

Symbol	Bedeutung (angepasst nach AWMF Empfehlung https://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/leitlinien-entwicklung/awmf-regelwerk-03-leitlinienentwicklung/II-entwicklung-formulierung-und-graduierung-von-empfehlungen.html ³⁾)
↑↑	Starke Empfehlung: soll
↑	Empfehlung: sollte
0	Empfehlung offen
↓	Empfehlung: sollte nicht
↓↓	Starke Empfehlung: soll nicht
	Keine Empfehlung.

Tabelle 4: Allgemeine Empfehlungen zu topischen Therapien zur Behandlung der AD (für Details siehe jeweiliges Kapitel)

Empfehlung	TCS ↑↑		TCI ↑↑	
	TCS Klasse I und II	TCS Klasse III und IV	Tacrolimus 0,1% Tacrolimus 0,03%	Pimecrolimus 1%
(für weitere Informationen siehe jeweiliges Kapitel)	Klasse I nicht geeignet für Langzeitbehandlung oder proaktive Therapie; Langzeitbehandlungproaktive Therapie nur mit TCS Klasse II	Akute Exazerbation; proaktive Therapie mit TCS Klasse III Klasse IV <i>nicht</i> für Langzeitbehandlung tägliche Anwendung oder an Kopf und Hals; Klasse IV nicht empfohlen für proaktive Therapie	Akute Exazerbation; Langzeitbehandlung,proaktive Therapie; insbesondere Gesicht, intertriginöse/ anogenitale Areale	Akute Exazerbation; proaktive Behandlung. insbesondere Gesicht, intertriginöse/ anogenitale Areale
Auswahl wichtiger unerwünschter Arzneimittelwirkungen	Hautatrophie Telangiectasien Striae distensae Ecchymosis Hypertrichose periorale Dermatitis	Hautatrophie Telangiectasien Striae distensae Ecchymosen Hypertrichose periorale Dermatitis, Steroidabhängigkeitssyndrom Unterdrückung der Nebennierenfunktion Wachstumsverzögerung im Kindesalter	Zu Beginn der Behandlung Wärmegefühl, Kribbeln oder Brennen	Zu Beginn der Behandlung Wärmegefühl, Kribbeln oder Brennen
	TCS Klasse II und III geeignet, aber nicht explizit zugelassen für proaktive Therapie		zugelassen für proaktive Therapie	nicht explizit zugelassen für proaktive Therapie
Zusätzliche Hinweise				
Geeignet für Kinder > 2 bis < 16 Jahren	ja	ja	ja (0.03%) ²	ja ²
Geeignet für Säuglinge und Kleinkinder < 2 Jahre	ja	unter fachärztlicher Kontrolle	ja (0.03%) ¹	Ja ² ab dem 3. Lebensmonat)
Geeignet während der Schwangerschaft	ja	ja	ja (0.03% & 0.1%) ¹	ja ¹

Geeignet während der Stillzeit	ja	ja	ja (0.03% & 0.1%) ¹	ja ¹
Geeignet bei Juckreiz	ja	ja	ja (0.03% & 0.1%)	ja

¹ off label Anwendung ² zugelassene Anwendung

Symbol	Bedeutung (angepasst nach AWMF Empfehlung https://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/leitlinien-entwicklung/awmf-regelwerk-03-leitlinienentwicklung/II-entwicklung-formulierung-und-graduierung-von-empfehlungen.html ³)
↑↑	Starke Empfehlung: soll
↑	Empfehlung: sollte
0	Empfehlung offen
↓	Empfehlung: sollte nicht
↓↓	Starke Empfehlung: soll nicht
	Keine Empfehlung.

Tabelle 5: Überblick über erklärte Interessenskonflikte

Im Folgenden sind die Interessenerklärungen als tabellarische Zusammenfassung dargestellt sowie die Ergebnisse der Interessenkonfliktbewertung und Maßnahmen, die nach Diskussion der Sachverhalte von der der Leitlinien-Gruppe beschlossen und im Rahmen der Konsensuskonferenz umgesetzt wurden.

	Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftli- chen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren- /oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Einstufung bzgl. der Relevanz zu den Leitlinienkapiteln
Prof. Dr. med. Aberer Werner*	Nein	Takeda	Takeda	Nein	Nein	Nein	EAACI - Mitgliedschaft EADV - Mitgliedschaft ÖGDV - Mitgliedschaft	Allgemeiner Teil: Keine Systemische Therapie: Keine Nicht-systemische Therapie: Keine → Konsequenz: keine Einschränkungen
Prof. Dr. med. Augustin Matthias*	AbbVie Almirall Beiersdorf Eli Lilly Galderma LEO Pfizer Sanofi- Genzyme DAK Techniker KK	AbbVie Almirall Eli Lilly Galderma LEO Pfizer Sanofi- Genzyme	AbbVie Almirall Beiersdorf Eli Lilly Galderma LEO Pfizer Sanofi- Genzyme	AbbVie Almirall Eli Lilly LEO Sanofi	BMBF BMG DAK Hautnetz Hamburg e.V. PsoNet e.V. Stifterverband Techniker KK AbbVie Almirall Beiersdorf Eli Lilly Galderma LEO Pfizer Sanofi-Genzyme	Nein	ADF - Mitgliedschaft DDG - Mitgliedschaft BVDD - Mitgliedschaft Hautnetz Hamburg e.V. - Mitgliedschaft EADV - Mitgliedschaft PsoNet e.V. - Mitgliedschaft	Allgemeiner Teil: Keine Systemische Therapie: Moderat Nicht-systemische Therapie: Keine → Konsequenz: Enthaltung bei Abstimmungen zur Systemtherapie

	Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftli- chen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren- /oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Einstufung bzgl. der Relevanz zu den Leitlinienkapiteln
Prof. Dr. med. Bauer Andrea*	BG	Novartis	Sanofi Novartis Regeneron Abbvie	Leo Sanofi Novartis IVDK ESSCA	Leo Regeneron Lilly Novartis Celldex Amgen Astra Zeneca Phavaris Abbvie	Nein	ABD- Vorstand	Allgemeiner Teil: Keine Systemische Therapie: Moderat Nicht-systemische Therapie: Keine → Konsequenz: Enthaltung bei Abstimmungen zur Systemtherapie
Prof. Dr. med. Biedermann Tilo*	Abbvie Alk-Abello Boehr.- Ingelh. Leo Pharma Lilly Novartis Sanofi	Alk-Abello Leo Pharma Lilly Sanofi Viatrix	Alk-Abello Leo Pharma Lilly Novartis Sanofi Regeneron	Alk-Abello	Drittmittel für Förderung/Fors- chung/Studie	Nein	Beirat DGAKI Präsident der DDG 2019-2021 Präsidiumsmitglied DDG seit 2021	Allgemeiner Teil: Keine Systemische Therapie: Moderat Nicht-systemische Therapie: Keine → Konsequenz: Enthaltung bei Abstimmungen zur Systemtherapie
Prof. Dr. med. Fölster-Holst Regina*	Johnson&John- son	Sanofi Pfizer Leo Johnson& Johnson Neubourg	Sanofi Pfizer Leo Johnson& Johnson Neubourg	Nein	Neubourg	Nein	Mitglied der AG Päd. Dermatologie in der DDG, past president	Allgemeiner Teil: Keine Systemische Therapie: Moderat Nicht-systemische Therapie: Keine → Konsequenz: Enthaltung bei Abstimmungen zur Systemtherapie"

	Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftli- chen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren- /oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Einstufung bzgl. der Relevanz zu den Leitlinienkapiteln
PD Dr. med. Heratizadeh Annice*	Nein	Pierre Fabre Beiersdorf Novartis Klinge Pharma Sanofi AbbVie Lilly Almirall Janssen Leo	Pierre Fabre Beiersdorf Novartis Nutrica Sanofi Abbvie Lilly ALK Leo	AbbVie	AbbVie Beiersdorf Aisonett	Nein	Mitglied: DGAKI, EAACI, DDG, AGNES e.V., ETFAD, ISAD-OPEND, DKG Vorstandsmitglied (akkreditierter Beirat) der AGNES e.V.	Allgemeiner Teil: Keine Systemische Therapie: Moderat Nicht-systemische Therapie: Keine → Konsequenz: Enthaltung bei Abstimmungen zur Systemtherapie
Dipl. oec. troph. Kahle Julia*	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: AGNES, DGAKI, EACCI, VDOe	Allgemeiner Teil: Keine Systemische Therapie: Keine Nicht-systemische Therapie: Keine → Konsequenz: keine Einschränkungen
Dr. med. Kinberger Maria	Unfallkasse Berlin Polizei Berlin	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DDG, BVDD, BDG	Allgemeiner Teil: Keine Systemische Therapie: Keine Nicht-systemische Therapie: Keine → Konsequenz: keine Einschränkungen

	Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftli- chen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren- /oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Einstufung bzgl. der Relevanz zu den Leitlinienkapiteln
Dr. med. Nemat Katja*	Nein	Sanofi-Aventis Aimmune Medizinische Fakultät der TU Dresden, Institut für Epidemiologie	GWT Dresden Kid/Encourage e.V. Intercom Dresden Dt. Akademie für Entwicklungsf örderung Di-Text Fa. HAL Allergy AeDA Firma Stallergenes/ Cogitando BAPP e.V.	Helmholtz- Institut München GPA- Zeitschrift Allergopharma GmbH	Nein	Nein	Mitglied: in EAACI, DGAKI, DGKJ, GPP BAPP/gf. Vorstand, AeDA/Vorstand, APPA und GPA/Vorstand	Allgemeiner Teil: Keine Systemische Therapie: Moderat Nicht-systemische Therapie: Keine → Konsequenz: Enthaltung bei Abstimmungen zur Systemtherapie
Dr. med. Neustädter Irina*	Nein	Sanofi-Aventis	LETI GmbH Nutricia Allergopharma Novartis Abbvie Aimmune	AGPAS Anaphylaxie Register GPA	Universität Tübingen Universität Lübeck Universität Dresden	Nein	GPA/AGPAS (Vorstand) AGNES (Vorstand)	Allgemeiner Teil: Keine Systemische Therapie: Moderat Nicht-systemische Therapie: Keine → Konsequenz: Enthaltung bei Abstimmungen zur Systemtherapie"
Prof. Dr. med. Ott Hagen*	Nein	Nein	infectopharm	Nein	Scioderm Amryt Deutsche Stiftung Kinderdermatolo- gie	Nein	Mitglied im erweiterten Vorstand von GPA, NAPPA, DGAKI	Allgemeiner Teil: Keine Systemische Therapie: Keine Nicht-systemische Therapie: Keine

	Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftli- chen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren- /oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Einstufung bzgl. der Relevanz zu den Leitlinienkapiteln
					Appenrodt- Stiftung Hannover Kompetenznetz Patientenschulu- ng im Kindes- und Jugendalter IEB Debra, Papilio e.V., Deutsche Stiftung Kinderdermatolo- gie			→ Konsequenz: keine Einschränkungen
Prof. Dr. med. Peters Eva*	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Deutsche Gesellschaft für Immunologie (DGFI) Sprecherin des Arbeitskreises Neuroendokrinoimmunologie (AKNEI) Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung Sprecherin des Arbeitskreises Dermatoendokrinologie (ADE) Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin (DKPM) Sprecherin des Arbeitskreises Psychodermatologie (AkPsychDerm)	Allgemeiner Teil: Keine Systemische Therapie: Keine Nicht-systemische Therapie: Keine → Konsequenz: keine Einschränkungen
Prof. Dr. med. Schmid- Grendelmeier Peter*	Nein	AbbVie ALK Abello Allergopharma Astra Zeneca Bencard Biomed Galderma Glaxo Smith Kline	AbbVie Almirall Astra Zeneca Biomed Glaxo Smith Kline Jansen LEO Lilly	Nein	Leo	Nein	Präsident SGAI 2015 - 2017I, nun Vorstandsmitglied SGAI Treasurer Int Society for Atopic Dermatitis ISAD Mitglied Scientific Board Christine Kühne Center for Allergy research andn Care CK-CARE Mitglied SR AHA.Schweiz. Allergiezentrum Schweiz Mitglied SGDv, DGAKI, EAACI, EADV	Allgemeiner Teil: Keine Systemische Therapie: Moderat Nicht-systemische Therapie: Keine → Konsequenz: Enthaltung bei Abstimmungen zur Systemtherapie

	Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftli- chen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren- /oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Einstufung bzgl. der Relevanz zu den Leitlinienkapiteln
		Jansen LEO Lilly L'Oréal Menarini Novartis Pfizer Pierre Fabre Roche Pharma Sanofi Genzyme Stallergenes Thermo Fisher	L'Oréal Menarini Novartis Pfizer Pierre Fabre Roche Pharma SanofiGenzym e Thermo Fisher					
Prof. Dr. med. Schmitt Jochen*	Novartis	Sanofi Lilly ALK Novartis	Nein	Nein	Novartis Sanofi ALK Pfizer	Nein	Mitglied: -	Allgemeiner Teil: Keine Systemische Therapie: Moderat Nicht-systemische Therapie: Keine → Konsequenz: Enthaltung bei Abstimmungen zur Systemtherapie
Schwennessen Thomas*	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Deutscher Neurodermitis Bund e.V.	Allgemeiner Teil: Keine Systemische Therapie: Keine Nicht-systemische Therapie: Keine

	Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftli- chen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren- /oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Einstufung bzgl. der Relevanz zu den Leitlinienkapiteln
								→ Konsequenz: keine Einschränkungen
Prof. Dr. med. Simon Dagmar*	AbbVie	AstraZeneca	Galderma	Lilly	LEO	Nein	Mitglied: EADV	Allgemeiner Teil: Keine Systemische Therapie: Moderat Nicht-systemische Therapie: Keine → Konsequenz: Enthaltung bei Abstimmungen zur Systemtherapie
Dr. Thomas Spindler*	Nein	Nein	Landesapothekerkammer Bayern Gesellschaft für pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin	Pädiatrische Allergologie, Allergologie: 1000 Fragen Pädiatrische Pneumologie	Nein	Nein	Geschäftsführender Vorstand der GPA als Schatzmeister Leitlinienbeauftragter der DGpRP Seniorvorsitzender der AGPAS QM-Beauftragter AG Asthmaschulung Konventdelegierter der GPA in der DGKI	Allgemeiner Teil: Keine Systemische Therapie: Keine Nicht-systemische Therapie: Keine → Konsequenz: keine Einschränkungen
Prof. Dr. med. Traidl-Hoffmann Claudia*	Journal "Allergy"	Lilly Novartis Töpfer Klinge Pharma	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: KLUG, Deutsche Allianz Klimawandel und Gesundheit	Allgemeiner Teil: Keine Systemische Therapie: Moderat Nicht-systemische Therapie: Keine → Konsequenz: Enthaltung bei Abstimmungen zur Systemtherapie
Dr. med. von Kiedrowski Ralph*	AbbVie Almirall Amgen	AbbVie Almirall Amgen	AbbVie Almirall Amgen	AbbVie Almirall Amgen	AbbVie Almirall Hermal	Nein	Berufsverband der Deutschen Dermatologen (BVDD)/Vorstand-Präsident	Allgemeiner Teil: Keine Systemische Therapie: Moderat

	Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftli- chen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren- /oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Einstufung bzgl. der Relevanz zu den Leitlinienkapiteln
	Biogen BMS Janssen-Cilag LEO Lilly Medac MSD Novartis Pfizer UCB	Biogen BMS Janssen-Cilag, LEO Lilly Medac MSD Novartis Pfizer Sanofi UCB	Biogen BMS Janssen-Cilag LEO Lilly Medac MSD Novartis Pfizer Sanofi UCB	Biogen BMS Janssen-Cilag LEO Lilly Medac MSD Novartis Pfizer Sanofi UCB	Biogen BMS Celgene Foamix Janssen-Cilag LEO Lilly Medac Menlo MSD Novartis Pfizer Regeneron Sanofi Tigercut UCB		Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)/Präsidium und Vorstand	Nicht-systemische Therapie: Keine → Konsequenz: Enthaltung bei Abstimmungen zur Systemtherapie
Prof. Dr. med. Werfel Thomas*	Nein	Almirall ALK Scherax Bencard Lilly MSD Novartis Pfizer Regeneron/Sa- nofi	AbbVie ALK Scherax Leo Meda Novartis PfizerRegener- on/Sanofi	Nein	Abbvie Leo Novartis Sanofi/Regenero- n	Nein	Vorstand: DGAKI, DDG Mitglied: ADF, ABD, BVDD	Allgemeiner Teil: Keine Systemische Therapie: Moderat Nicht-systemische Therapie: Keine → Konsequenz: Enthaltung bei Abstimmungen zur Systemtherapie

	Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftli- chen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren- /oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Einstufung bzgl. der Relevanz zu den Leitlinienkapiteln
		Roche Stallergene Leo						
PD Dr. Werner Ricardo Niklas	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DDG, DSTIG	Allgemeiner Teil: Keine Systemische Therapie: Keine Nicht-systemische Therapie: Keine → Konsequenz: keine Einschränkungen
Prof. Dr. med. Dr. h. c. Wollenberg Andreas*	Almirall Galderma GSK Leo Pharma Lilly Pfizer Pierre Fabre Sanofi-Aventis	Almirall Galderma Leo Pharma Lilly Novartis Pfizer Pierre Fabre Regeneron Sanofi-Aventis	AbbVie Almirall Bioderma Galderma Leo pharma Lilly Loreal Novartis Pfizer Pierre Fabre Regeneron Sanofi-Aventis	Nein	Galderma Leo pharma Lilly Novartis Pfizer Pierre Fabre Regeneron Sanofi-Aventis	Nein	Mitglied: DDG, EADV, DGAI, EAACI, AAAAAI, ISAD	Allgemeiner Teil: Keine Systemische Therapie: Moderat Nicht-systemische Therapie: Keine → Konsequenz: Enthaltung bei Abstimmungen zur Systemtherapie
Prof. Dr. med. Worm Margitta*	ALK Mylan Stallergenes Allergopharma Aimmune	ALK Mylan Stallergenes Aimmune Novartis	ALK Mylan Stallergenes Biotest Novartis	Nein	IVDK Eli Lilly Sanofi Aventis Leo Pharma	Nein	Mitglied: BDG, DDG, DGAKI (aktuell Präsidentin), EAACI Vorsitzende von NORA e. V. und NABB e. V.	Allgemeiner Teil: Keine Systemische Therapie: Moderat Nicht-systemische Therapie: Keine

	Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftli- chen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren- /oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Einstufung bzgl. der Relevanz zu den Leitlinienkapiteln
	Sanofi-Aventis Leo Pharma DBV Technologies Kymab	Lilly Sanofi-Aventis Leo Pharma AbbVie Boehringer Worg Pharmaceutics Kymab	Lilly Sanofi-Aventis Leo Pharma Pfizer AbbVie Amgen AstraZeneca Beiersdorf		AbbVie Deutschland GmbH Co. KG Pfizer Pharma GmbH			→ Konsequenz: Enthaltung bei Abstimmungen zur Systemtherapie

*stimmberechtigtes Mitglied des Autorengremiums

X. Referenzen

1. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I - systemic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36:1409-1431.
2. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema - part II: non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36:1904-1926.
3. Kaminski-Hartenthaler A, Meerpohl JJ, Gartlehner G, et al. [GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes*. 2014;108:413-20. GRADE Leitlinien: 14. Von der Evidenz zur Empfehlung: Die Bedeutung und Darstellung von Empfehlungen.
4. Zietze HA, Cabral C, Theobald K, et al. Epidemiologie und Therapie von erwachsenen Patienten mit atopischer Dermatitis. *Der Hautarzt*. 2021;72:963-974.
5. Alexander H, Paller AS, Traidl-Hoffmann C, et al. The role of bacterial skin infections in atopic dermatitis: expert statement and review from the International Eczema Council Skin Infection Group. *Br J Dermatol*. 2020;182:1331-1342.
6. Traidl S, Roesner L, Zeitvogel J, Werfel T. Eczema herpeticum in atopic dermatitis. *Allergy*. 2021;76:3017-3027.
7. Tokura Y, Hayano S. Subtypes of atopic dermatitis: From phenotype to endotype. *Allergol Int*. 2022;71:14-24.
8. Augustin M, Herberger K, Hintzen S, et al. Prevalence of skin lesions and need for treatment in a cohort of 90 880 workers. *Br J Dermatol*. 2011;165:865-73.
9. Radtke MA, Schäfer I, Glaeske G, et al. Prevalence and comorbidities in adults with psoriasis compared to atopic eczema. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:151-157.
10. Augustin M, Radtke MA, Glaeske G, et al. Epidemiology and Comorbidity in Children with Psoriasis and Atopic Eczema. *Dermatology*. 2015;231:35-40.
11. Langen U, Schmitz R, Steppuhn H. [Prevalence of allergic diseases in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2013;56:698-706. Häufigkeit allergischer Erkrankungen in Deutschland : Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1).
12. Augustin M, Glaeske G, Hagenström K. Neurodermitisreport. Prävention, Versorgung und Innovation. Analyse von Daten der Techniker Krankenversicherung. . 30.04.2022, Accessed 30.04.2022, www.cvderm.de
13. Hagenström K, Sauer K, Mohr N, et al. Prevalence and Medications of Atopic Dermatitis in Germany: Claims Data Analysis. *Clinical epidemiology*. 2021;13:593-602.
14. Augustin M, Garbe C, Neitemeier S, et al. [Regional variations in healthcare for patients with psoriasis and atopic dermatitis in Germany]. *Hautarzt*. 2022;73:27-39. Regionale Variationen in der Versorgung von Patienten mit Psoriasis und atopischer Dermatitis in Deutschland.
15. Sugiyama M, Arakawa H, Ozawa K, et al. Early-life risk factors for occurrence of atopic dermatitis during the first year. *Pediatrics*. 2007;119:E716-E723.
16. Benn CS, Wohlfahrt J, Aaby P, et al. Breastfeeding and risk of atopic dermatitis, by parental history of allergy, during the first 18 months of life. *American Journal of Epidemiology*. 2004;160:217-223.
17. Broberg A, Svensson A, Borres MP, Berg R. Atopic dermatitis in 5-6-year-old Swedish children: cumulative incidence, point prevalence, and severity scoring. *Allergy*. 2000;55:1025-1029.

18. Schmitt J, Schmitt NM, Kirch W, Meurer M. Outpatient care and medical treatment of children and adults with atopic eczema. *Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2009;7:345-351.
19. Schäfer T. Epidemiology of Atopic Eczema. In: Ring J, Przybilla B, Ruzicka T, eds. *Handbook of Atopic Eczema*. Springer Berlin Heidelberg; 2006:21-30:chap 3.
20. Wolkewitz M, Rothenbacher D, Low M, et al. Lifetime prevalence of self-reported atopic diseases in a population-based sample of elderly subjects: results of the ESTHER study. *Br J Dermatol*. 2007;156:693-697.
21. Diepgen TL. Is the prevalence of atopic dermatitis increasing? In: Williams HC, ed. *The epidemiology, causes and the prevention of atopic eczema*. 1 ed. Cambridge University Press; 2000:96-109.
22. Augustin M. Sozioökonomische Bedeutung allergischer Erkrankungen. *Allergo Journal*. 2021;30:14-23.
23. Riedi CA, Rosario NA, Ribas LFO, et al. Increase in prevalence of rhinoconjunctivitis but not asthma and atopic eczema in teenagers. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 2005;15:183-188.
24. Williams HC, Wüthrich B. The natural history of atopic dermatitis. In: Williams HC, ed. *Atopic Dermatitis: The Epidemiology, Causes and Prevention of Atopic Eczema*. Cambridge University Press; 2000:41-59.
25. Illi S, von Mutius E, Lau S, et al. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:925-931.
26. Rajka G. Essential aspects of atopic dermatitis. In: Rajka G, ed. *Essential aspects of atopic dermatitis*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 1989.
27. Williams HC. Atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2005;352:2314-2324.
28. Williams HC, Strachan DP. The natural history of childhood eczema: observations from the British 1958 birth cohort study. *Br J Dermatol*. 1998;139:834-839.
29. Beikert FC, Langenbruch AK, Radtke MA, et al. Willingness to pay and quality of life in patients with atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res*. 2014;306:279-86.
30. Lange S, Zschocke I, Seidenglanz K, et al. Predictors of the Quality of Life in Patients with Atopic Dermatitis. *Dermatol Psychosom*. 2000;66-70.
31. Blome C, Radtke MA, Eissing L, Augustin M. Quality of Life in Patients with Atopic Dermatitis: Disease Burden, Measurement, and Treatment Benefit. *American journal of clinical dermatology*. 2016;17:163-9.
32. Nørreslet LB, Ebbelhøj NE, Ellekilde Bonde JP, et al. The impact of atopic dermatitis on work life - a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32:23-38.
33. Langenbruch A, Radtke M, Franzke N, et al. Quality of health care of atopic eczema in Germany: results of the national health care study AtopicHealth. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28:719-26.
34. Steinke S, Langenbruch A, Ständer S, et al. Therapeutic Benefits in Atopic Dermatitis Care from the Patients' Perspective: Results of the German National Health Care Study 'Atopic Health'. *Dermatology*. 2014;228:350-359.
35. Augustin M, Langenbruch A, Blome C, et al. Characterizing treatment-related patient needs in atopic eczema: insights for personalized goal orientation. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:142-152.
36. Zander N, Augustin M, Reinert R, Schäfer I. Atopic dermatitis shows significant cutaneous comorbidity: results from large-scale investigations in the working population. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:135-141.
37. Wetzel S, Wollenberg A. [Eczema herpeticum]. *Hautarzt*. 2004;55:646-52. Eczema herpeticum.

38. Sampogna F. Life course impairment and quality of life over time. *Curr Probl Dermatol*. 2013;44:47-51.
39. Augustin M. Cumulative Life Course Impairment: Identifying Patients at Risk. In: Kimball AB, Linder MD, Itin P, Jemec G, eds. *Dermatological Diseases and Cumulative Life Course Impairment (Current Problems in Dermatology, Vol 44)*. Karger Verlag; 2013:74-81.
40. Brown SJ. What Have We Learned from GWAS for Atopic Dermatitis? *J Invest Dermatol*. 2021;141:19-22.
41. Sliz E, Huilaja L, Pasanen A, et al. Uniting biobank resources reveals novel genetic pathways modulating susceptibility for atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149:1105-1112.e9.
42. Werfel T. The Role of Leukocytes, Keratinocytes, and Allergen-Specific IgE in the Development of Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2009;129:1878-1891.
43. Werfel T, Allam JP, Biedermann T, et al. Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138:336-49.
44. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2020;396:345-360.
45. Heratizadeh A, Wichmann K, Werfel T. Food Allergy and Atopic Dermatitis: How Are They Connected? *Current Allergy and Asthma Reports*. 2011;11:284-291.
46. Niebuhr M, Gathmann M, Scharonow H, et al. Staphylococcal Alpha-Toxin Is a Strong Inducer of Interleukin-17 in Humans. *Infection and Immunity*. 2011;79:1615-1622.
47. Reginald K, Westritschnig K, Linhart B, et al. Staphylococcus aureus fibronectin-binding protein specifically binds IgE from patients with atopic dermatitis and requires antigen presentation for cellular immune responses. Article. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:82-U141.
48. Cramer R, Garbani M, Rhyner C, Huitema C. Fungi: the neglected allergenic sources. *Allergy*. 2014;69:176-185.
49. Roesner LM, Werfel T. Autoimmunity (or Not) in Atopic Dermatitis. *Front Immunol*. 2019;10:2128.
50. Kopp MV, Muche-Borowski C, Abou-Dakn M, et al. S3 guideline Allergy Prevention. *Allergol Select*. 2022;6:61-97.
51. Navaratna S, Estcourt MJ, Burgess J, et al. Childhood vaccination and allergy: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2021;76:2135-2152.
52. Pfaar O, Klimek L, Hamelmann E, et al. COVID-19 vaccination of patients with allergies and type-2 inflammation with concurrent antibody therapy (biologics) - A Position Paper of the German Society of Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) and the German Society for Applied Allergology (AeDA). *Allergol Select*. 2021;5:140-147.
53. Des Roches A, Paradis L, Gagnon R, et al. Egg-allergic patients can be safely vaccinated against influenza. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:1213-1216.e1.
54. Howe LE, Conlon AS, Greenhawt MJ, Sanders GM. Safe administration of seasonal influenza vaccine to children with egg allergy of all severities. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;106:446-7.
55. Bohlke K, Davis RL, Marcy SM, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. *Pediatrics*. 2003;112:815-820.
56. 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. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019;80:158-167.e1.
57. Merola JF, Bagel J, Almgren P, et al. Tralokinumab does not impact vaccine-induced immune responses: Results from a 30-week, randomized, placebo-controlled trial in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2021;85:71-78.

58. Wollenberg A, Zoch C, Wetzel S, et al. Predisposing factors and clinical features of eczema herpeticum: A retrospective analysis of 100 cases. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2003;49:198-205.
59. Mathes EF, Oza V, Frieden IJ, et al. "Eczema Cocksackium" and Unusual Cutaneous Findings in an Enterovirus Outbreak. *Pediatrics*. 2013;132:E149-E157.
60. Ingrand D, Briquet I, Babinet JM, et al. ECZEMA HERPETICUM OF THE CHILD - AN UNUSUAL MANIFESTATION OF HERPES-SIMPLEX VIRUS-INFECTION. *Clinical Pediatrics*. 1985;24:660-663.
61. Hanifin JM, Rajka G. DIAGNOSTIC FEATURES OF ATOPIC-DERMATITIS. *Acta Derm-Venereol*. 1980;44-47.
62. Williams HC, Burney PGJ, Pembroke AC, Hay RJ. Validation of the UK diagnostic criteria for atopic dermatitis in a population setting. *Br J Dermatol*. 1996;135:12-17.
63. Diepgen T. *Die atopische Hautdiathese*. Gentner Verlag. Gentner Verlag; 1991.
64. Beasley R, Keil U, von Mutius E, et al. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet*. 1998;351:1225-1232.
65. Bousquet J, Schunemann HJ, Fonseca J, et al. MACVIA-ARIA Sentinel Network for allergic rhinitis (MASK-rhinitis): the new generation guideline implementation. *Allergy*. 2015;
66. Schonmann Y, Mansfield KE, Hayes JF, et al. Atopic Eczema in Adulthood and Risk of Depression and Anxiety: A Population-Based Cohort Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8:248-257.e16.
67. Patel KR, Immaneni S, Singam V, et al. Association between atopic dermatitis, depression, and suicidal ideation: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019;80:402-410.
68. Billeci L, Tonacci A, Tartarisco G, et al. Association Between Atopic Dermatitis and Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review. *American journal of clinical dermatology*. 2015;16:371-88.
69. Sandhu JK, Wu KK, Bui TL, Armstrong AW. Association Between Atopic Dermatitis and Suicidality: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2019;155:178-187.
70. Cheng BT, Silverberg JI. Depression and psychological distress in US adults with atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;123:179-185.
71. Smaldone A, Honig JC, Byrne MW. Sleepless in America: Inadequate sleep and relationships to health and well-being of our nation's children. *Pediatrics*. 2007;119:S29-S37.
72. Carroll CL, Balkrishnan R, Feldman SR, et al. The burden of atopic dermatitis: Impact on the patient, family, and society. *Pediatric Dermatology*. 2005;22:192-199.
73. Chamlin SL. The psychosocial burden of childhood atopic dermatitis. *Dermatologic Therapy*. 2006;19:104-107.
74. Fivenson D, Arnold RJG, Kaniecki DJ, et al. The effect of atopic dermatitis on total burden of illness and quality of life on adults and children in a large managed care organization. *Journal of managed care pharmacy : JMCP*. 2002;8:333-42.
75. Schmitt J, Apfelbacher C, Chen CM, et al. Infant-onset eczema in relation to mental health problems at age 10 years: Results from a prospective birth cohort study (German Infant Nutrition Intervention plus). *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:404-410.
76. Schmitt J, Chen CM, Apfelbacher C, et al. Infant eczema, infant sleeping problems, and mental health at 10 years of age: the prospective birth cohort study LISApplus. *Allergy*. 2011;66:404-411.
77. Buske-Kirschbaum A, Schmitt J, Plessow F, et al. Psychoendocrine and psychoneuroimmunological mechanisms in the comorbidity of atopic eczema and attention deficit/hyperactivity disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38:12-23.

78. Romanos M, Gerlach M, Warnke A, Schmitt J. Association of attention-deficit/hyperactivity disorder and atopic eczema modified by sleep disturbance in a large population-based sample. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 2010;64:269-273.
79. Romanos M, Buske-Kirschbaum A, Folster-Holst R, et al. Itches and scratches - is there a link between eczema, ADHD, sleep disruption and food hypersensitivity? *Allergy*. 2011;66:1407-1409.
80. Schmitt J, Romanos M, Schmitt NM, et al. Atopic Eczema and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in a Population-Based Sample of Children and Adolescents. *Jama-Journal of the American Medical Association*. 2009;301:724-726.
81. Traidl S, Werfel T. Atopische Dermatitis und internistische Komorbiditäten. *Der Internist*. 2019;60:792-798.
82. de Lusignan S, Alexander H, Broderick C, et al. Atopic dermatitis and risk of autoimmune conditions: Population-based cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;150:709-713.
83. Shi X, Chen Q, Wang F. The Bidirectional Association between Inflammatory Bowel Disease and Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dermatology*. 2020;236:546-553.
84. Davis DMR, Drucker AM, Alikhan A, et al. American Academy of Dermatology Guidelines: Awareness of comorbidities associated with atopic dermatitis in adults. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2022;86:1335-1336.e18.
85. Mohan GC, Silverberg JI. Association of Vitiligo and Alopecia Areata With Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2015;151:522-8.
86. Dahir AM, Thomsen SF. Comorbidities in vitiligo: comprehensive review. *International journal of dermatology*. 2018;57:1157-1164.
87. Narla S, Silverberg JI. Association between atopic dermatitis and autoimmune disorders in US adults and children: A cross-sectional study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019;80:382-389.
88. Brunner PM, Silverberg JI, Guttman-Yassky E, et al. Increasing Comorbidities Suggest that Atopic Dermatitis Is a Systemic Disorder. *J Invest Dermatol*. 2017;137:18-25.
89. Silverberg JI. Comorbidities and the impact of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;123:144-151.
90. Serrano L, Patel KR, Silverberg JI. Association between atopic dermatitis and extracutaneous bacterial and mycobacterial infections: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019;80:904-912.
91. Smith FJD, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nature Genet*. 2006;38:337-342.
92. Irvine AD, McLean WHI, Leung DYM. MECHANISMS OF DISEASE Filaggrin Mutations Associated with Skin and Allergic Diseases. *N Engl J Med*. 2011;365:1315-1327.
93. Lack G. Update on risk factors for food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129:1187-1197.
94. Tsakok T, Marrs T, Mohsin M, et al. Does atopic dermatitis cause food allergy? A systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:1071-1078.
95. Ott H. Guidance for assessment of erythroderma in neonates and infants for the pediatric immunologist. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019;30:259-268.
96. Schmitt J, Langan S, Deckert S, et al. Assessment of clinical signs of atopic dermatitis: A systematic review and recommendation. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132:1337-1347.
97. Schmitt J, Spuls PI, Thomas KS, et al. The Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) statement to assess clinical signs of atopic eczema in trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:800-7.

98. Stalder JF, Taieb A, Atherton DJ, et al. SEVERITY SCORING OF ATOPIC-DERMATITIS - THE SCORAD INDEX - CONSENSUS REPORT OF THE EUROPEAN TASK-FORCE ON ATOPIC-DERMATITIS. *Dermatology*. 1993;186:23-&.
99. Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, et al. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. *Experimental dermatology*. 2001;10:11-18.
100. Schmitt J, Spuls P, Boers M, et al. Towards global consensus on outcome measures for atopic eczema research: results of the HOME II meeting. *Allergy*. 2012;67:1111-1117.
101. 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. *Archives of Dermatology*. 2004;140:1513-1519.
102. Radonjic-Hoesli S, Pavlov N, Simon HU, Simon D. Are blood cytokines reliable biomarkers of allergic disease diagnosis and treatment responses? *J Allergy Clin Immunol*. 2022;150:251-258.
103. Breuer K, Heratizadeh A, Wulf A, et al. Late eczematous reactions to food in children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy*. 2004;34:817-24.
104. Hegewald J, Uter W, Pfahlberg A, et al. A multifactorial analysis of concurrent patch-test reactions to nickel, cobalt, and chromate. *Allergy*. 2005;60:372-8.
105. Heine G, Schnuch A, Uter W, Worm M. Type-IV sensitization profile of individuals with atopic eczema: results from the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK) and the German Contact Dermatitis Research Group (DKG). *Allergy*. 2006;61:611-6.
106. Basketter D, Blaikie L, Reynolds F. The impact of atopic status on a predictive human test of skin irritation potential. *Contact Dermatitis*. 1996;35:33-9.
107. Werfel T, Heratizadeh A, Niebuhr M, et al. Exacerbation of atopic dermatitis on grass pollen exposure in an environmental challenge chamber. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:96-103.e9.
108. Heratizadeh A, Roesner LM, Traidl S, et al. Basic skin therapy effects on skin inflammation and microbiome composition in patients with atopic dermatitis after challenges with grass pollen. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36:e480-e483.
109. Eyerich K, Huss-Marp J, Darsow U, et al. Pollen grains induce a rapid and biphasic eczematous immune response in atopic eczema patients. *Int Arch Allergy Immunol*. 2008;145:213-23.
110. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. 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.
111. Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, et al. 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;30:729-47.
112. Garritsen FM, ter Haar NM, Spuls PI. House dust mite reduction in the management of atopic dermatitis. A critically appraised topic. *Br J Dermatol*. 2013;168:688-91.
113. Nankervis H, Pynn EV, Boyle RJ, et al. House dust mite reduction and avoidance measures for treating eczema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1:Cd008426.
114. Fieten KB, Weststrate AC, van Zuuren EJ, et al. Alpine climate treatment of atopic dermatitis: a systematic review. *Allergy*. 2015;70:12-25.
115. Thorsteinsdottir S, Thyssen JP, Stokholm J, et al. Domestic dog exposure at birth reduces the incidence of atopic dermatitis. *Allergy*. 2016;71:1736-1744.
116. Pelucchi C, Galeone C, Bach JF, et al. Pet exposure and risk of atopic dermatitis at the pediatric age: a meta-analysis of birth cohort studies. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132:616-622.e7.

117. Kim A, Silverberg JI. A systematic review of vigorous physical activity in eczema. *Br J Dermatol*. 2016;174:660-2.
118. Murota H, Yamaga K, Ono E, Katayama I. Sweat in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Allergol Int*. 2018;67:455-459.
119. Murota H, Yamaga K, Ono E, et al. Why does sweat lead to the development of itch in atopic dermatitis? *Exp Dermatol*. 2019;28:1416-1421.
120. Jaros J, Wilson C, Shi VY. Fabric Selection in Atopic Dermatitis: An Evidence-Based Review. *American journal of clinical dermatology*. 2020;
121. Lopes C, Silva D, Delgado L, et al. Functional textiles for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24:603-13.
122. Bao Q, Chen L, Lu Z, et al. Association between eczema and risk of depression: A systematic review and meta-analysis of 188,495 participants. *J Affect Disord*. 2018;238:458-464.
123. Ronnstad ATM, Halling-Overgaard AS, Hamann CR, et al. Association of atopic dermatitis with depression, anxiety, and suicidal ideation in children and adults: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018;79:448-456 e30.
124. Mochizuki H, Lavery MJ, Nattkemper LA, et al. Impact of acute stress on itch sensation and scratching behaviour in patients with atopic dermatitis and healthy controls. *Br J Dermatol*. 2019;180:821-827.
125. Oh SH, Bae BG, Park CO, et al. Association of stress with symptoms of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 2010;90:582-8.
126. Chan CWH, Law BMH, Liu YH, et al. The Association between Maternal Stress and Childhood Eczema: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15:
127. Flanigan C, Sheikh A, DunnGalvin A, et al. Prenatal maternal psychosocial stress and offspring's asthma and allergic disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy*. 2018;48:403-414.
128. Ngoc LTN, Park D, Lee Y, Lee YC. Systematic Review and Meta-Analysis of Human Skin Diseases Due to Particulate Matter. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14:
129. Kramer U, Behrendt H. [Air pollution and atopic eczema : Systematic review of findings from environmental epidemiological studies]. *Hautarzt*. 2019;70:169-184. Luftverschmutzung und atopisches Ekzem : Systematisches Review der Erkenntnisse aus umweltepidemiologischen Studien.
130. Yazd NKK, Dunnick, C. Environmental Risk Factors for Development of Atopic Dermatitis: a Systematic Review. *Curr Derm Rep* 2017;6:169–177:
131. Pilz AC, Schielein MC, Schuster B, et al. Atopic dermatitis: disease characteristics and comorbidities in smoking and non-smoking patients from the TREATgermany registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36:413-421.
132. Kantor R, Kim A, Thyssen JP, Silverberg JI. Association of atopic dermatitis with smoking: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016;75:1119-1125 e1.
133. Augustin M, Misery L, von Kobyletzki L, et al. Systematic literature review assessing the overall costs and societal impacts of moderate-to-severe atopic dermatitis in Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36:2316-2324.
134. Traidl S, Heratizadeh A, Werfel T, Dressler C. Online survey to identify current challenges in atopic dermatitis management and guideline implementation in German-speaking countries. *Eur J Dermatol*. 2021;31:806-812.
135. Mohr N, Augustin M, Zeervi L, et al. Determinants of costs and benefits in atopic dermatitis routine care in Germany. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36:1450-1455.

136. Mohr N, Naatz M, Zeervi L, et al. Cost-of-illness of atopic dermatitis in Germany: data from dermatology routine care. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35:1346-1356.
137. Zink AGS, Arents BWM, Fink-Wagner A, et al. Out-of-pocket Costs for Individuals with Atopic Eczema: A Cross-sectional Study in Nine European Countries. *Acta Derm Venereol*. 2019;99:263-267.
138. Schmitt J, Abraham S, Trautmann F, et al. Einsatz und Wirksamkeit von Systemtherapien bei Erwachsenen mit schwerer Neurodermitis: Erste Ergebnisse des deutschen Neurodermitis-Registers TREATgermany. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2017;15:49-60.
139. Siegels D, Haufe E, Heinrich L, et al. Status report on the atopic dermatitis registry TREATgermany. *Allergol Select*. 2021;5:274-286.
140. Langenbruch A, Mohr N, Abeck F, et al. [Quality of care for patients with atopic dermatitis in Germany-no improvements in indicators after ten years]. *Hautarzt*. 2021;72:1079-1089. Qualität der dermatologischen Versorgung von Neurodermitis in Deutschland – keine Verbesserung der Indikatoren nach 10 Jahren.
141. Zyriax BC, Augustin M, Abeck F, et al. Adherence to Guideline-Oriented Preventive Measures in Patients with Atopic Dermatitis in Germany. *Dermatology*. 2022;238:307-312.
142. Buhles N, Eisenmann A, Lantzs H, et al. S1 Leitlinie Stationäre Dermatologische Rehabilitation. https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-083l_S1_Stationaere-dermatologische-Rehabilitation_2020-04_01.pdf
143. Buhles N, Wehrmann J, Hinsch KD, Nürnberg W. S1 Guideline: Dermatological inpatient rehabilitation in adult atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2011;9:558-61.
144. Spindler T, Buhles N. Rehabilitation In: Klimek L, Werfel T, Vogelberg C, eds. *Weißbuch Allergie in Deutschland 4*. Springer Medizin Verlag GmbH; 2018:295-302.
145. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nature genetics*. 2006;38:441-446.
146. Cork MJ, Danby SG, Vasilopoulos Y, et al. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2009;129:1892-908.
147. Briot A, Deraison C, Lacroix M, et al. Kallikrein 5 induces atopic dermatitis-like lesions through PAR2-mediated thymic stromal lymphopoietin expression in Netherton syndrome. *J Exp Med*. 2009;206:1135-47.
148. Draelos ZD. An evaluation of prescription device moisturizers. *J Cosmet Dermatol*. 2009;8:40-3.
149. Elias PM, Wakefield JS, Man MQ. Moisturizers versus Current and Next-Generation Barrier Repair Therapy for the Management of Atopic Dermatitis. *Skin Pharmacol Physiol*. 2019;32:1-7.
150. Ring J. *Atopic dermatitis: eczema*. Springer; 2016.
151. Gelmetti C, Wollenberg A. Atopic dermatitis - all you can do from the outside. *Br J Dermatol*. 2014;170 Suppl 1:19-24.
152. Wollenberg A, Schnopp C. Evolution of conventional therapy in atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2010;30:351-68.
153. Abramovits W, Hebert AA, Boguniewicz M, et al. Patient-reported outcomes from a multicenter, randomized, vehicle-controlled clinical study of MAS063DP (Atopiclair) in the management of mild-to-moderate atopic dermatitis in adults. *J Dermatolog Treat*. 2008;19:327-32.
154. Boralevi F, Saint Aroman M, Delarue A, et al. Long-term emollient therapy improves xerosis in children with atopic dermatitis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2014;28:1456-1462.

155. Eberlein B, Eicke C, Reinhardt HW, Ring J. Adjuvant treatment of atopic eczema: assessment of an emollient containing N-palmitoylethanolamine (ATOPA study). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22:73-82.
156. Wilhelms K-P, Schölermann A, Bohnsack K, et al. Wirksamkeit und Verträglichkeit einer topischen Zubereitung mit 10% Urea (Laceran® Salbe 10% Urea) bei Neurodermitis. *Aktuelle Dermatologie*. 1998;24:26-30.
157. Uehara M, Takada K. Use of soap in the management of atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol*. 1985;10:419-25.
158. Blume-Peytavi U, Cork MJ, Faergemann J, et al. Bathing and cleansing in newborns from day 1 to first year of life: recommendations from a European round table meeting. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23:751-9.
159. Koutroulis I, Pyle T, Kopylov D, et al. The Association Between Bathing Habits and Severity of Atopic Dermatitis in Children. *Clin Pediatr (Phila)*. 2016;55:176-81.
160. Denda M, Sokabe T, Fukumi-Tominaga T, Tominaga M. Effects of skin surface temperature on epidermal permeability barrier homeostasis. *J Invest Dermatol*. 2007;127:654-9.
161. Hua T, Yousaf M, Gwillim E, et al. Does daily bathing or showering worsen atopic dermatitis severity? A systematic review and meta-analysis. *Arch Dermatol Res*. 2020;
162. Ring J, Alomar A, Bieber T, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26:1176-93.
163. Dinkloh A, Worm M, Geier J, et al. Contact sensitization in patients with suspected cosmetic intolerance: results of the IVDK 2006-2011. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:1071-81.
164. Koutroulis I, Petrova K, Kratimenos P, Gaughan J. Frequency of bathing in the management of atopic dermatitis: to bathe or not to bathe? *Clin Pediatr (Phila)*. 2014;53:677-81.
165. Chiang C, Eichenfield LF. Quantitative assessment of combination bathing and moisturizing regimens on skin hydration in atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2009;26:273-8.
166. Ring J, Mohrenschlager M. Allergy to peanut oil--clinically relevant? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21:452-5.
167. Santer M, Ridd MJ, Francis NA, et al. 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.
168. Maarouf M, Hendricks AJ, Shi VY. Bathing Additives for Atopic Dermatitis - A Systematic Review. *Dermatitis*. 2019;30:191-197.
169. Ludwig G. On the topical effect of sea water tub-baths with and without addition of an oil emulsion. *Zeitschrift für Haut-und Geschlechtskrankheiten*. 1968;43:683-688.
170. Dittmar HC, Pflieger D, Schempp CM, et al. [Comparison of balneophototherapy and UVA/B monophototherapy in patients with subacute atopic dermatitis]. *Hautarzt*. 1999;50:649-53.
Vergleichsstudie Solebader plus UVA/B versus UVA/B- Monotherapie bei Patienten mit subakuter atopischer Dermatitis.
171. Loden M, Andersson AC, Anderson C, et al. A double-blind study comparing the effect of glycerin and urea on dry, eczematous skin in atopic patients. *Acta Derm Venereol*. 2002;82:45-7.
172. Darsow U, Lübke J, Taïeb A, et al. Position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005;19:286-95.
173. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. 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.

174. National Institute for Health and Care Excellence. NICE pathways: Eczema. 03.08.2021, 03.08.2021. <https://pathways.nice.org.uk/pathways/eczema>
175. Hlela C, Lunjani N, Gumedze F, et al. Affordable moisturisers are effective in atopic eczema: A randomised controlled trial. *S Afr Med J*. 2015;105:780-4.
176. Gueniche A, Knaudt B, Schuck E, et al. 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;159:1357-63.
177. Deleuran M, Georgescu V, Jean-Decoster C. An Emollient Containing *Aquaphilus dolomiae* Extract is Effective in the Management of Xerosis and Pruritus: An International, Real-World Study. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2020;10:1013-1029.
178. Reich A, Lopez Estebarez JL, Bahadoran P, et al. A spray containing extracts of oat plantlets and *Uncaria tomentosa* relieves pain associated with chronic inflammatory skin diseases and dermatological procedures. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34 Suppl 2:3-11.
179. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Christensen R, et al. Emollients and moisturisers for eczema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2:CD012119.
180. Schram ME, Spuls PI, Leeflang MM, et al. EASI, (objective) SCORAD and POEM for atopic eczema: responsiveness and minimal clinically important difference. *Allergy*. 2012;67:99-106.
181. Akerstrom U, Reitamo S, Langeland T, et al. Comparison of Moisturizing Creams for the Prevention of Atopic Dermatitis Relapse: A Randomized Double-blind Controlled Multicentre Clinical Trial. *Acta Derm Venereol*. 2015;95:587-92.
182. Mandeau A, Aries MF, Boe JF, et al. Rhealba(R) oat plantlet extract: evidence of protein-free content and assessment of regulatory activity on immune inflammatory mediators. *Planta Med*. 2011;77:900-6.
183. Aries MF, Hernandez-Pigeon H, Vaissiere C, et al. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of *Aquaphilus dolomiae* extract on in vitro models. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2016;9:421-434.
184. Mengeaud V, Phulpin C, Bacquey A, et al. An innovative oat-based sterile emollient cream in the maintenance therapy of childhood atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2015;32:208-15.
185. Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM, et al. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:818-23.
186. Horimukai K, Morita K, Narita M, et al. Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:824-830 e6.
187. Chalmers JR, Haines RH, Bradshaw LE, et al. Daily emollient during infancy for prevention of eczema: the BEEP randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;395:962-972.
188. Skjerven HO, Rehbinder EM, Vettukattil R, et al. Skin emollient and early complementary feeding to prevent infant atopic dermatitis (PreventADALL): a factorial, multicentre, cluster-randomised trial. *Lancet*. 2020;395:951-961.
189. Wollenberg A, Wetzel S, Burgdorf WH, Haas J. Viral infections in atopic dermatitis: pathogenic aspects and clinical management. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112:667-74.
190. Fonacier LS, Aquino MR. The role of contact allergy in atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2010;30:337-50.
191. Thyssen JP, Linneberg A, Engkilde K, et al. Contact sensitization to common haptens is associated with atopic dermatitis: new insight. *Br J Dermatol*. 2012;166:1255-61.
192. Misery L, Loser K, Ständer S. Sensitive skin. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2016;30:2-8.

193. Wollenberg A, Frank R, Kroth J, al. e. Proactive therapy of atopic eczema – an evidence-based concept with a behavioral background. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009. 2009;7: 117–121.
194. Wollenberg A, Ehmann LM. Long term treatment concepts and proactive therapy for atopic eczema. *Annals of dermatology*. 2012;24:253-60.
195. Schnopp C, Holtmann C, Stock S, et al. Topical steroids under wet-wrap dressings in atopic dermatitis- a vehicle-controlled trial. *Dermatology*. 2002;204:56-9.
196. Gonzalez-Lopez G, Ceballos-Rodriguez RM, Gonzalez-Lopez JJ, et al. Efficacy and safety of wet wrap therapy for patients with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2016;
197. Kohn LL, Kang Y, Antaya RJ. A randomized, controlled trial comparing topical steroid application to wet versus dry skin in children with atopic dermatitis (AD). *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016;75:306-11.
198. Janmohamed SR, Oranje AP, Devillers AC, et al. The proactive wet-wrap method with diluted corticosteroids versus emollients in children with atopic dermatitis: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;
199. Hanifin J, Gupta AK, Rajagopalan R. Intermittent dosing of fluticasone propionate cream for reducing the risk of relapse in atopic dermatitis patients. *Br J Dermatol*. 2002;147:528-37.
200. Berth-Jones J, Damstra RJ, Golsch S, et al. Twice weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis: randomised, double blind, parallel group study. *BMJ*. 2003;326:1367.
201. Niedner R. Therapie mit systemischen Glukokortikoiden. *Hautarzt*. 2001;52:1062-71.
202. Niedner R. Glukokortikosteroide in der Dermatologie: Kontrollierter Einsatz erforderlich. *Dtsch Arztebl International*. 1996;93:2868-.
203. Brazzini B, Pimpinelli N. New and established topical corticosteroids in dermatology: clinical pharmacology and therapeutic use. *American journal of clinical dermatology*. 2002;3:47-58.
204. Barnes L, Kaya G, Rollason V. Topical corticosteroid-induced skin atrophy: a comprehensive review. *Drug Saf*. 2015;38:493-509.
205. Van Der Meer JB, Glazenburg EJ, Mulder PG, et al. The management of moderate to severe atopic dermatitis in adults with topical fluticasone propionate. The Netherlands Adult Atopic DermatitisStudy Group. *Br J Dermatol*. 1999;140:1114-21.
206. Walsh P, Aeling JL, Huff L, Weston WL. Hypothalamus-pituitary-adrenal axis suppression by superpotent topical steroids. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1993;29:501-3.
207. Davallow Ghajar L, Wood Heickman LK, Conaway M, Rogol AD. Low Risk of Adrenal Insufficiency After Use of Low- to Moderate-Potency Topical Corticosteroids for Children With Atopic Dermatitis. *Clinical Pediatrics*. 2019;58:406-412.
208. Fishbein AB, Mueller K, Lor J, et al. Systematic Review and Meta-analysis Comparing Topical Corticosteroids With Vehicle/Moisturizer in Childhood Atopic Dermatitis. *Journal of Pediatric Nursing*. 2019;47:36-43.
209. Hengge UR. Topical Corticosteroids. In: Gaspari AA, Tying SK, eds. *Clinical and Basic Immunodermatology*. Springer London; 2008:561-577.
210. Draelos ZD, Feldman SR, Berman B, et al. Tolerability of Topical Treatments for Atopic Dermatitis. *Dermatology and Therapy*. 2019;9:71-102.
211. Siklar Z, Bostanci I, Atli O, Dallar Y. An infantile Cushing syndrome due to misuse of topical steroid. *Pediatr Dermatol*. 2004;21:561-3.

212. Haeck IM, Rouwen TJ, Timmer-de Mik L, et al. Topical corticosteroids in atopic dermatitis and the risk of glaucoma and cataracts. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011;64:275-281.
213. Chan HH, Salmon JF. Glaucoma caused by topical corticosteroid application to the eyelids. *Medical Journal of Australia*. 2019;210:152-153.e1.
214. Sahni D, Darley CR, Hawk JLM. Glaucoma induced by periorbital topical steroid use – a rare complication. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2004;29:617-619.
215. Hajar T, Leshem YA, Hanifin JM, et al. A systematic review of topical corticosteroid withdrawal ("steroid addiction") in patients with atopic dermatitis and other dermatoses. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015;72:541-549 e2.
216. Queille C, Pommarede R, Saurat JH. Efficacy versus systemic effects of six topical steroids in the treatment of atopic dermatitis of childhood. *Pediatr Dermatol*. 1984;1:246-53.
217. Charman C, Williams H. The use of corticosteroids and corticosteroid phobia in atopic dermatitis. *Clinics in dermatology*. 2003;21:193-200.
218. Meurer M, Eichenfield LF, Ho V, et al. Addition of pimecrolimus cream 1% to a topical corticosteroid treatment regimen in paediatric patients with severe atopic dermatitis: a randomized, double-blind trial. *J Dermatolog Treat*. 2010;21:157-66.
219. Stalder JF, Aubert H, Anthoine E, et al. Topical corticosteroid phobia in atopic dermatitis: International feasibility study of the TOPICOP score. *Allergy*. 2017;72:1713-1719.
220. Aubert-Wastiaux H, Moret L, Le Rhun A, et al. Topical corticosteroid phobia in atopic dermatitis: a study of its nature, origins and frequency. *Br J Dermatol*. 2011;165:808-14.
221. Lee JY, Her Y, Kim CW, Kim SS. Topical Corticosteroid Phobia among Parents of Children with Atopic Eczema in Korea. *Annals of dermatology*. 2015;27:499-506.
222. Müller SM, Tomaschett D, Euler S, et al. Topical Corticosteroid Concerns in Dermatological Outpatients: A Cross-Sectional and Interventional Study. *Dermatology*. 2016;232:444-52.
223. Vestergaard C, Wollenberg A, Barbarot S, et al. European task force on atopic dermatitis position paper: treatment of parental atopic dermatitis during preconception, pregnancy and lactation period. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33:1644-1659.
224. Carr WW. Topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: review and treatment recommendations. *Paediatr Drugs*. 2013;15:303-310.
225. Norris DA. Mechanisms of action of topical therapies and the rationale for combination therapy. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2005;53:S17-S25.
226. Ruzicka T, Bieber T, Schöpf E, et al. A short-term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 1997;337:816-821.
227. Van Leent EJ, Graber M, Thurston M, et al. Effectiveness of the ascomycin macrolactam SDZ ASM 981 in the topical treatment of atopic dermatitis. *Arch Dermatol*. 1998;134:805-809.
228. Reitamo S, Wollenberg A, Schopf E, et al. Safety and efficacy of 1 year of tacrolimus ointment monotherapy in adults with atopic dermatitis. The European Tacrolimus Ointment Study Group. *Arch Dermatol*. 2000;136:999-1006.
229. Meurer M, Folster-Holst R, Wozel G, et al. Pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in adults: a six-month study. *Dermatology*. 2002;205:271-7.
230. Reitamo S, Van Leent EJ, Ho V, et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone acetate ointment in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109:539-46.
231. Cury Martins J, Martins C, Aoki V, et al. Topical tacrolimus for atopic dermatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;CD009864.

232. Chen SL, Yan J, Wang FS. Two topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Dermatolog Treat.* 2010;21:144-56.
233. Wollenberg A, Reitamo S, Atzori F, et al. Proactive treatment of atopic dermatitis in adults with 0.1% tacrolimus ointment. *Allergy.* 2008;63:742-50.
234. Thaci D, Reitamo S, Gonzalez Ensenat MA, et al. Proactive disease management with 0.03% tacrolimus ointment for children with atopic dermatitis: results of a randomized, multicentre, comparative study. *Br J Dermatol.* 2008;159:1348-56.
235. Ho VC, Gupta A, Kaufmann R, et al. Safety and efficacy of nonsteroid pimecrolimus cream 1% in the treatment of atopic dermatitis in infants. *J Pediatr.* 2003;142:155-62.
236. Eichenfield LF, Lucky AW, Boguniewicz M, et al. Safety and efficacy of pimecrolimus (ASM 981) cream 1% in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis in children and adolescents. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2002;46:495-504.
237. Patel RR, Vander Straten MR, Korman NJ. The safety and efficacy of tacrolimus therapy in patients younger than 2 years with atopic dermatitis. *Arch Dermatol.* 2003;139:1184-6.
238. Reitamo S, Mandelin J, Rubins A, et al. The pharmacokinetics of tacrolimus after first and repeated dosing with 0.03% ointment in infants with atopic dermatitis. *International journal of dermatology.* 2009;48:348-55.
239. Abędź N, Pawliczak R. Efficacy and safety of topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis: meta-analysis of randomized clinical trials. *Postepy dermatologii i alergologii.* 2019;36:752-759.
240. Reitamo S, Rustin M, Harper J, et al. A 4-year follow-up study of atopic dermatitis therapy with 0.1% tacrolimus ointment in children and adult patients. *Br J Dermatol.* 2008;159:942-51.
241. Sigurgeirsson B, Boznanski A, Todd G, et al. Safety and efficacy of pimecrolimus in atopic dermatitis: a 5-year randomized trial. *Pediatrics.* 2015;135:597-606.
242. Reitamo S, Rissanen J, Remitz A, et al. Tacrolimus ointment does not affect collagen synthesis: Results of a single-center randomized trial. *J Invest Dermatol.* 1998;111:396-398.
243. Queille-Roussel C, Paul C, Duteil L, et al. The new topical ascomycin derivative SDZ ASM 981 does not induce skin atrophy when applied to normal skin for 4 weeks: a randomized, double-blind controlled study. *Br J Dermatol.* 2001;144:507-13.
244. Hong CH, Gooderham M, Bissonnette R. Evidence Review of Topical Calcineurin Inhibitors for the Treatment of Adult Atopic Dermatitis. *Journal of cutaneous medicine and surgery.* 2019;23:5s-10s.
245. Mandelin JM, Remitz A, Virtanen HM, et al. A 10-year open follow-up of eczema and respiratory symptoms in patients with atopic dermatitis treated with topical tacrolimus for the first 4 years. *J Dermatolog Treat.* 2010;21:167-70.
246. Lubbe J. Secondary infections in patients with atopic dermatitis. *American journal of clinical dermatology.* 2003;4:641-54.
247. Wetzel S, Wollenberg A. Eczema molluscatum in tacrolimus treated atopic dermatitis. *Eur J Dermatol.* 2004;14:73-74.
248. Wahn U, Bos JD, Goodfield M, et al. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children. *Pediatrics.* 2002;110:e2.
249. Bornhove E, Wollenberg A. Topische Immunmodulatoren zur Ekzembehandlung. *Allergo J* 2003;12:456-462.
250. Reitamo S, Ortonne JP, Sand C, et al. A multicentre, randomized, double-blind, controlled study of long-term treatment with 0.1% tacrolimus ointment in adults with moderate to severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2005;152:1282-9.

251. Ohtsuki M, Morimoto H, Nakagawa H. Tacrolimus ointment for the treatment of adult and pediatric atopic dermatitis: Review on safety and benefits. *The Journal of Dermatology*. 2018;45:936-942.
252. Paller AS, Fölster-Holst R, Chen SC, et al. No evidence of increased cancer incidence in children using topical tacrolimus for atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020;
253. Ring J, Barker J, Behrendt H, et al. Review of the potential photo-cocarcinogenicity of topical calcineurin inhibitors: position statement of the European Dermatology Forum. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005;19:663-71.
254. Margolis DJ, Hoffstad O, Bilker W. Lack of association between exposure to topical calcineurin inhibitors and skin cancer in adults. *Dermatology*. 2007;214:289-95.
255. Thaci D, Salgo R. Malignancy concerns of topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: facts and controversies. *Clinics in dermatology*. 2010;28:52-6.
256. Margolis DJ, Abuabara K, Hoffstad OJ, et al. Association Between Malignancy and Topical Use of Pimecrolimus. *JAMA Dermatol*. 2015;151:594-9.
257. Deleuran M, Vestergaard C, Vølund A, Thestrup-Pedersen K. Topical Calcineurin Inhibitors, Topical Glucocorticoids and Cancer in Children: A Nationwide Study. *Acta Derm Venereol*. 2016 96:834-5.
258. Asgari MM, Tsai AL, Avalos L, et al. Association Between Topical Calcineurin Inhibitor Use and Keratinocyte Carcinoma Risk Among Adults With Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol*. 2020;
259. Castellsague J, Kuiper JG, Pottgard A, et al. A cohort study on the risk of lymphoma and skin cancer in users of topical tacrolimus, pimecrolimus, and corticosteroids (Joint European Longitudinal Lymphoma and Skin Cancer Evaluation - JOELLE study). *Clinical epidemiology*. 2018;10:299-310.
260. Czarnecka-Operacz M, Jenerowicz D. Topical calcineurin inhibitors in the treatment of atopic dermatitis – an update on safety issues. 2012;10:167-172.
261. Bissonnette R, Papp KA, Poulin Y, et al. Topical tofacitinib for atopic dermatitis: a phase IIa randomized trial. 2016;175:902-911.
262. Nakagawa H, Nemoto O, Igarashi A, Nagata T. Efficacy and safety of topical JTE-052, a Janus kinase inhibitor, in Japanese adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a phase II, multicentre, randomized, vehicle-controlled clinical study. *British Journal of Dermatology*. 2018;178:424-432.
263. Kim BS, Howell MD, Sun K, et al. Treatment of atopic dermatitis with ruxolitinib cream (JAK1/JAK2 inhibitor) or triamcinolone cream. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020;145:572-582.
264. Peppers J, Paller AS, Maeda-Chubachi T, et al. A phase 2, randomized dose-finding study of tapinarof (GSK2894512 cream) for the treatment of atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019;80:89-98.e3.
265. Lee YW, Won C-H, Jung K, et al. Efficacy and safety of PAC-14028 cream – a novel, topical, nonsteroidal, selective TRPV1 antagonist in patients with mild-to-moderate atopic dermatitis: a phase IIb randomized trial. *British Journal of Dermatology*. 2019;180:1030-1038.
266. Totté JE, van der Feltz WT, Hennekam M, et al. Prevalence and odds of *Staphylococcus aureus* carriage in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2016;175:687-95.
267. Cornelissen C, Marquardt Y, Czaja K, et al. IL-31 regulates differentiation and filaggrin expression in human organotypic skin models. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129:426-33, 433.e1-8.
268. Altunbulakli C, Reiger M, Neumann AU, et al. Relations between epidermal barrier dysregulation and *Staphylococcus* species-dominated microbiome dysbiosis in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142:1643-1647.e12.
269. Schlievert PM, Case LC, Strandberg KL, et al. Superantigen profile of *Staphylococcus aureus* isolates from patients with steroid-resistant atopic dermatitis. *Clin Infect Dis*. 2008;46:1562-1567.

270. Di Domenico EG, Cavallo I, Capitanio B, et al. Staphylococcus aureus and the Cutaneous Microbiota Biofilms in the Pathogenesis of Atopic Dermatitis. *Microorganisms*. 2019;7:301.
271. Williams MR, Costa SK, Zaramela LS, et al. Quorum sensing between bacterial species on the skin protects against epidermal injury in atopic dermatitis. *Sci Transl Med*. 2019;11:eaat8329.
272. Nakatsuji T, Chen TH, Narala S, et al. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against Staphylococcus aureus and are deficient in atopic dermatitis. *Sci Transl Med*. 2017;9:eaah4680.
273. Hülpmusch C, Weins AB, Traidl-Hoffmann C, Reiger M. A new era of atopic eczema research: Advances and highlights. *Allergy*. 2021;76:3408-3421.
274. Blanchet-Réthoré S, Bourdès V, Mercenier A, et al. Effect of a lotion containing the heat-treated probiotic strain Lactobacillus johnsonii NCC 533 on Staphylococcus aureus colonization in atopic dermatitis. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2017;10:249-257.
275. Myles IA, Earland NJ, Anderson ED, et al. First-in-human topical microbiome transplantation with Roseomonas mucosa for atopic dermatitis. *JCI Insight*. 2018;3:
276. Elias PM. The skin barrier as an innate immune element. *Seminars in Immunopathology*. 2007;29:3.
277. Hülpmusch C, Tremmel K, Hammel G, et al. Skin pH-dependent Staphylococcus aureus abundance as predictor for increasing atopic dermatitis severity. *Allergy*. 2020;75:2888-2898.
278. George SM, Karanovic S, Harrison DA, et al. Interventions to reduce Staphylococcus aureus in the management of eczema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019:
279. Shimamori Y, Mitsunaka S, Yamashita H, et al. Staphylococcal Phage in Combination with Staphylococcus epidermidis as a Potential Treatment for Staphylococcus aureus-Associated Atopic Dermatitis and Suppressor of Phage-Resistant Mutants. *Viruses*. 2021;13:7.
280. Clegg J, Soldaini E, McLoughlin RM, et al. Staphylococcus aureus Vaccine Research and Development: The Past, Present and Future, Including Novel Therapeutic Strategies. *Front Immunol*. 2021;12:705360.
281. Wollenberg A, Zoch C, Wetzel S, et al. Predisposing factors and clinical features of eczema herpeticum: a retrospective analysis of 100 cases. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2003;49:198-205.
282. Wan J, Shin DB, Syed MN, et al. Risk of herpesvirus, serious and opportunistic infections in atopic dermatitis: a population-based cohort study. *Br J Dermatol*. 2022;186:664-672.
283. Seegräber M, Worm M, Werfel T, et al. Recurrent eczema herpeticum - a retrospective European multicenter study evaluating the clinical characteristics of eczema herpeticum cases in atopic dermatitis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:1074-1079.
284. Ong PY, Leung DY. Bacterial and Viral Infections in Atopic Dermatitis: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;51:329-337.
285. Kreth HW, Hoeger PH. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of live attenuated varicella vaccine in children between 1 and 9 years of age with atopic dermatitis. *Eur J Pediatr*. 2006;165:677-83.
286. Schneider L, Weinberg A, Boguniewicz M, et al. Immune response to varicella vaccine in children with atopic dermatitis compared with nonatopic controls. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010;126:1306-7.e2.
287. Osier E, Eichenfield L. The Utility of Cantharidin for the Treatment of Molluscum Contagiosum. *Pediatric dermatology*. 2015;32:
288. van der Wouden JC, van der Sande R, Kruithof EJ, et al. Interventions for cutaneous molluscum contagiosum. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;5:Cd004767.

289. Mathes EF, Oza V, Frieden IJ, et al. "Eczema coxsackium" and unusual cutaneous findings in an enterovirus outbreak. *Pediatrics*. 2013;132:e149-57.
290. Neri I, Dondi A, Wollenberg A, et al. Atypical Forms of Hand, Foot, and Mouth Disease: A Prospective Study of 47 Italian Children. *Pediatr Dermatol*. 2016;33:429-37.
291. Lynch MD, Sears A, Cookson H, et al. Disseminated coxsackievirus A6 affecting children with atopic dermatitis. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2015;40:525-528.
292. Johnson VK, Hayman JL, McCarthy CA, Cardona ID. Successful treatment of eczema coxsackium with wet wrap therapy and low-dose topical corticosteroid. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2:803-4.
293. Balaji H, Heratizadeh A, Wichmann K, et al. 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.
294. Sparber F, De Gregorio C, Steckholzer S, et al. The Skin Commensal Yeast Malassezia Triggers a Type 17 Response that Coordinates Anti-fungal Immunity and Exacerbates Skin Inflammation. *Cell Host Microbe*. 2019;25:389-403.e6.
295. Thammahong A, Kiatsurayanon C, Edwards SW, et al. The clinical significance of fungi in atopic dermatitis. *International journal of dermatology*. 2020;59:926-935.
296. Glatz M, Bosshard PP, Hoetzenecker W, Schmid-Grendelmeier P. The Role of Malassezia spp. in Atopic Dermatitis. *J Clin Med*. 2015;4:1217-1228.
297. Kaffenberger BH, Mathis J, Zirwas MJ. A retrospective descriptive study of oral azole antifungal agents in patients with patch test-negative head and neck predominant atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;71:480-3.
298. Svejgaard E, Larsen PO, Deleuran M, et al. Treatment of head and neck dermatitis comparing itraconazole 200 mg and 400 mg daily for 1 week with placebo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2004;18:445-9.
299. Lorette G, Ermosilla V. Clinical efficacy of a new ciclopiroxolamine/zinc pyrithione shampoo in scalp seborrheic dermatitis treatment. *Eur J Dermatol*. 2006;16:558-64.
300. Brodská P, Panzner P, Pizinger K, Schmid-Grendelmeier P. IgE-Mediated Sensitization to Malassezia in Atopic Dermatitis: More Common in Male Patients and in Head and Neck Type. *Dermatitis*. 2014;25:120-126.
301. Glatz M, Buchner M, Von Bartenwerffer W, et al. Malassezia spp.-specific immunoglobulin E level is a marker for severity of atopic dermatitis in adults. *Acta dermato-venereologica*. 2015;95:191-6.
302. Kamata Y, Tominaga M, Takamori K. Itch in Atopic Dermatitis Management. *Curr Probl Dermatol*. 2016;50:86-93.
303. Sher LG, Chang J, Patel IB, et al. Relieving the pruritus of atopic dermatitis: a meta-analysis. *Acta Derm Venereol*. 2012;92:455-61.
304. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2016;375:2335-2348.
305. Silverberg JI, Yosipovitch G, Simpson EL, et al. Dupilumab treatment results in early and sustained improvements in itch in adolescents and adults with moderate to severe atopic dermatitis: Analysis of the randomized phase 3 studies SOLO 1 and SOLO 2, AD ADOL, and CHRONOS. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020;82:1328-1336.
306. Agache I, Song Y, Posso M, et al. Efficacy and safety of dupilumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review for the EAACI biologicals guidelines. *Allergy*. 2021;76:45-58.

307. Worm M, Simpson EL, Thaçi D, et al. Efficacy and Safety of Multiple Dupilumab Dose Regimens After Initial Successful Treatment in Patients With Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2020;156:131-143.
308. Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, et al. Abrocitinib versus Placebo or Dupilumab for Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 2021;384:1101-1112.
309. Blauvelt A, Teixeira HD, Simpson EL, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib vs Dupilumab in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2021;157:1047-1055.
310. Schommer A, Matthies C, Petersen I, Augustin M. Effektivität einer Polidocanol-Harnstoff-Kombination bei trockener, juckender Haut. Efficacy of a Polidocanol-Urea-Combination in Dry, Itching Skin. *Aktuelle Dermatologie.* 2007;33:33-38.
311. Hauss H, Proppe A, Matthies C. Vergleichende Untersuchungen zur Behandlung von trockener, juckender Haut mit einer Zubereitung aus Harnstoff und Polidocanol sowie mit einer Linolsäure-haltigen Fettcreme. Ergebnisse aus der Praxis. *Derm Beruf Umwelt.* 1993;41:184-188.
312. Weisshaar E, Heyer G, Forster C, Handwerker HO. Effect of topical capsaicin on the cutaneous reactions and itching to histamine in atopic eczema compared to healthy skin. *Arch Dermatol Res.* 1998;290:306-11.
313. Reimann S, Luger T, Metze D. [Topical administration of capsaicin in dermatology for treatment of itching and pain]. *Hautarzt.* 2000;51:164-72. Topische Anwendung von Capsaicin in der Dermatologie zur Therapie von Juckreiz und Schmerz.
314. Kassem MA, Ghalwash MM, Abdou EM. Development of nanoemulsion gel drug delivery systems of cetirizine; factorial optimisation of composition, in vitro evaluation and clinical study. *J Microencapsul.* 2020;37:413-430.
315. Goindi S, Kumar G, Kumar N, Kaur A. Development of novel elastic vesicle-based topical formulation of cetirizine dihydrochloride for treatment of atopic dermatitis. *AAPS PharmSciTech.* 2013;14:1284-93.
316. Garritsen FM, Brouwer MW, Limpens J, Spuls PI. Photo(chemo)therapy in the management of atopic dermatitis: an updated systematic review with implications for practice and research. *Br J Dermatol.* 2014;170:501-13.
317. Jaworek A, Szafraniec K, Jaworek M, et al. Itch Relief in Atopic Dermatitis: Comparison of Narrowband Ultraviolet B Radiation and Cyclosporine Treatment. *Acta Derm Venereol.* 2020;100:adv00291.
318. Simons FE. Safety of levocetirizine treatment in young atopic children: An 18-month study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18:535-42.
319. Doherty V, Sylvester DG, Kennedy CT, et al. Treatment of itching in atopic eczema with antihistamines with a low sedative profile. *Bmj.* 1989;298:96.
320. Henz BM, Metzenauer P, O'Keefe E, Zuberbier T. Differential effects of new-generation H1-receptor antagonists in pruritic dermatoses. *Allergy.* 1998;53:180-3.
321. Langeland T, Fagertun HE, Larsen S. Therapeutic effect of loratadine on pruritus in patients with atopic dermatitis. A multi-crossover-designed study. *Allergy.* 1994;49:22-6.
322. La Rosa M, Ranno C, Musarra I, et al. Double-blind study of cetirizine in atopic eczema in children. *Ann Allergy.* 1994;73:117-22.
323. Wahlgren CF, Hägermark O, Bergström R. The antipruritic effect of a sedative and a non-sedative antihistamine in atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 1990;122:545-51.

324. Munday J, Bloomfield R, Goldman M, et al. Chlorpheniramine is no more effective than placebo in relieving the symptoms of childhood atopic dermatitis with a nocturnal itching and scratching component. *Dermatology*. 2002;205:40-5.
325. Hannuksela M, Kalimo K, Lammintausta K, et al. Dose ranging study: cetirizine in the treatment of atopic dermatitis in adults. *Ann Allergy*. 1993;70:127-33.
326. Chunharas A, Wisuthsarewong W, Wananukul S, Viravan S. Therapeutic efficacy and safety of loratadine syrup in childhood atopic dermatitis treated with mometasone furoate 0.1 per cent cream. *J Med Assoc Thai*. 2002;85:482-7.
327. Kawakami T, Kaminishi K, Soma Y, et al. Oral antihistamine therapy influences plasma tryptase levels in adult atopic dermatitis. *J Dermatol Sci*. 2006;43:127-34.
328. Matterne U, Böhmer MM, Weisshaar E, et al. Oral H1 antihistamines as 'add-on' therapy to topical treatment for eczema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;1:Cd012167.
329. Kawashima M, Tango T, Noguchi T, et al. Addition of fexofenadine to a topical corticosteroid reduces the pruritus associated with atopic dermatitis in a 1-week randomized, multicentre, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Br J Dermatol*. 2003;148:1212-21.
330. Seyberth HW. Pädiatrie: Rezeptfreie Antihistaminika bergen Risiken für Kleinkinder. *Deutsches Arzteblatt-Arztliche Mitteilungen-Ausgabe A*. 2012;109:1822.
331. Monroe EW. Efficacy and safety of nalmefene in patients with severe pruritus caused by chronic urticaria and atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1989;21:135-6.
332. Burch JR, Harrison PV. Opiates, sleep and itch. *Clin Exp Dermatol*. 1988;13:418-9.
333. Banerji D, Fox R, Seleznick M, Lockey R. 337 Controlled antipruritic trial of nalmefene (N) in chronic urticaria (CU) and atopic dermatitis (AD). *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1988;81:252.
334. Metze D, Reimann S, Beissert S, Luger T. Efficacy and safety of naltrexone, an oral opiate receptor antagonist, in the treatment of pruritus in internal and dermatological diseases. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1999;41:533-9.
335. Malekzad F, Arbabi M, Mohtasham N, et al. Efficacy of oral naltrexone on pruritus in atopic eczema: a double-blind, placebo-controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23:948-50.
336. Rausl A, Nordlind K, Wahlgren CF. Pruritic and vascular responses induced by serotonin in patients with atopic dermatitis and in healthy controls. *Acta Derm Venereol*. 2013;93:277-80.
337. Morita T, McClain SP, Batia LM, et al. HTR7 Mediates Serotonergic Acute and Chronic Itch. *Neuron*. 2015;87:124-38.
338. Rasul A, El-Nour H, Lonne-Rahm SB, et al. Serotonergic Markers in Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 2016;96:732-6.
339. Ständer S, Böckenholt B, Schürmeyer-Horst F, et al. Treatment of chronic pruritus with the selective serotonin re-uptake inhibitors paroxetine and fluvoxamine: results of an open-labelled, two-arm proof-of-concept study. *Acta Derm Venereol*. 2009;89:45-51.
340. Fujimura M, Ishimaru H, Nakatsuji Y. Fluoxetine (SSRI) treatment of canine atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Pol J Vet Sci*. 2014;17:371-3.
341. Fawaz B, Chamseddin BH, Griffin JR. Defining the role of mirtazapine in the treatment of refractory pruritus. *J Dermatolog Treat*. 2021;32:132-136.
342. Savin JA, Paterson WD, Adam K, Oswald I. Effects of trimeprazine and trimipramine on nocturnal scratching in patients with atopic eczema. *Arch Dermatol*. 1979;115:313-5.
343. Stadler PC, Renner ED, Milner J, Wollenberg A. Inborn Error of Immunity or Atopic Dermatitis: When to be Concerned and How to Investigate. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9:1501-1507.

344. Drucker AM, Morra DE, Prieto-Merino D, et al. Systemic Immunomodulatory Treatments for Atopic Dermatitis: Update of a Living Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2022;158:523-532.
345. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med.* 2005;353:1711-23.
346. La Rosa M, Musarra I, Ranno C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial of systemic flunisolide in the treatment of children with severe atopic dermatitis. *Current Therapeutic Research.* 1995;56:720-726.
347. 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;21:606-19.
348. Saag KG, Koehnke R, Caldwell JR, et al. Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse events. *Am J Med.* 1994;96:115-23.
349. Richter B, Neises G, Clar C. Glucocorticoid withdrawal schemes in chronic medical disorders. A systematic review. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2002;31:751-78.
350. Seger EW, Wechter T, Strowd L, Feldman SR. Relative efficacy of systemic treatments for atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2019;80:411-416.e4.
351. Roekevisch E, Spuls PI, Kuester D, et al. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:429-38.
352. Goujon C, Viguier M, Staumont-Sallé D, et al. Methotrexate Versus Cyclosporine in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Phase III Randomized Noninferiority Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6:562-569.e3.
353. Berth-Jones J, Finlay AY, Zaki I, et al. Cyclosporine in severe childhood atopic dermatitis: a multicenter study. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 1996;34:1016-21.
354. Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2014;371:130-9.
355. Beck LA, Thaçi D, Deleuran M, et al. Dupilumab Provides Favorable Safety and Sustained Efficacy for up to 3 Years in an Open-Label Study of Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *American journal of clinical dermatology.* 2020;21:567-577.
356. Wollenberg A, Beck LA, Blauvelt A, et al. Laboratory safety of dupilumab in moderate-to-severe atopic dermatitis: results from three phase III trials (LIBERTY AD SOLO 1, LIBERTY AD SOLO 2, LIBERTY AD CHRONOS). *Br J Dermatol.* 2020;182:1120-1135.
357. Akinlade B, Guttman-Yassky E, de Bruin-Weller M, et al. Conjunctivitis in dupilumab clinical trials. *Br J Dermatol.* 2019;181:459-473.
358. Neagu N, Dianzani C, Avallone G, et al. Dupilumab ocular side effects in patients with atopic dermatitis: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36:820-835.
359. Wollenberg A, Ariens L, Thureau S, et al. Conjunctivitis occurring in atopic dermatitis patients treated with dupilumab-clinical characteristics and treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6:1778-1780.e1.
360. Wechsler ME, Klion AD, Paggiaro P, et al. Effect of Dupilumab on Blood Eosinophil Counts in Patients With Asthma, Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps, Atopic Dermatitis, or Eosinophilic Esophagitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10:2695-2709.
361. Olaguibel JM, Sastre J, Rodríguez JM, Del Pozo V. Eosinophilia Induced by Blocking the IL-4/IL-13 Pathway: Potential Mechanisms and Clinical Outcomes. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2022;32:165-180.

362. Global Initiative for Asthma G. Asthma management and prevention for adults and children older than 5 years. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-2022-Pocket-Guide-WMS.pdf>
363. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, 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.
364. Paller AS, Simpson EL, Siegfried EC, et al. Dupilumab in children aged 6 months to younger than 6 years with uncontrolled atopic dermatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2022;400:908-919.
365. Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E, et al. Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2). *Br J Dermatol*. 2021;184:437-449.
366. Zhang Y, Jing D, Cheng J, et al. The efficacy and safety of IL-13 inhibitors in atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Front Immunol*. 2022;13:923362.
367. Silverberg JI, Toth D, Bieber T, et al. Tralokinumab plus topical corticosteroids for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: results from the double-blind, randomized, multicentre, placebo-controlled phase III ECZTRA 3 trial. *Br J Dermatol*. 2021;184:450-463.
368. Solimani F, Meier K, Ghoreschi K. Emerging Topical and Systemic JAK Inhibitors in Dermatology. *Front Immunol*. 2019;10:2847.
369. Amano W, Nakajima S, Kunugi H, et al. 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.
370. Oetjen LK, Mack MR, Feng J, et al. Sensory Neurons Co-opt Classical Immune Signaling Pathways to Mediate Chronic Itch. *Cell*. 2017;171:217-228 e13.
371. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft A. Rote-Hand-Brief zu Januskinase-Inhibitoren - 2023/20230317-JAKi. Accessed 17.03.2023, https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2023/20230317-JAKi.pdf
372. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte B. Januskinase-Inhibitoren: Behandlung von Entzündungskrankheiten. Accessed 20.3.2023 https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/g-l/januskinase.html
373. DGRH. <https://dgrh.de/Start/Versorgung/Therapieinformationen/Therapieinformationsb%C3%B6gen.html>. Accessed 20.12.2022, 2022.
374. Drucker AM, Ellis AG, Bohdanowicz M, et al. Systemic Immunomodulatory Treatments for Patients With Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2020;156:659-667.
375. Eichenfield LF, Flohr C, Sidbury R, et al. Efficacy and Safety of Abrocitinib in Combination With Topical Therapy in Adolescents With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: The JADE TEEN Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2021;157:1165-1173.
376. Blauvelt A, Silverberg JI, Lynde CW, et al. Abrocitinib induction, randomized withdrawal, and retreatment in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from the JAK1 Atopic Dermatitis Efficacy and Safety (JADE) REGIMEN phase 3 trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2021;

377. Simpson EL, Silverberg JI, Nosbaum A, et al. Integrated Safety Analysis of Abrocitinib for the Treatment of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis From the Phase II and Phase III Clinical Trial Program. *American journal of clinical dermatology*. 2021;22:693-707.
378. Reich K, Kabashima K, Peris K, et al. Efficacy and Safety of Baricitinib Combined With Topical Corticosteroids for Treatment of Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2020;156:1333-1343.
379. Silverberg JI, Simpson EL, Wollenberg A, et al. Long-term Efficacy of Baricitinib in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis Who Were Treatment Responders or Partial Responders: An Extension Study of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Dermatol*. 2021;157:691-699.
380. A Study of Baricitinib (LY3009104) in Children and Adolescents With Atopic Dermatitis (BREEZE-AD-PEDS). 02.11.2021, 02.11.2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03952559>
381. Bieber T, Thyssen JP, Reich K, et al. Pooled safety analysis of baricitinib in adult patients with atopic dermatitis from 8 randomized clinical trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;
382. Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, et al. Baricitinib, Methotrexate, or Combination in Patients With Rheumatoid Arthritis and No or Limited Prior Disease-Modifying Antirheumatic Drug Treatment. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69:506-517.
383. Guttman-Yassky E, Thaci D, Pangan AL, et al. Upadacitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis: 16-week results from a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145:877-884.
384. Simpson EL, Sinclair R, Forman S, et al. Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;396:255-266.
385. Guttman-Yassky E, Teixeira HD, Simpson EL, et al. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2021;397:2151-2168.
386. Reich K, Teixeira HD, de Bruin-Weller M, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD Up): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397:2169-2181.
387. Silverberg JI, de Bruin-Weller M, Bieber T, et al. Upadacitinib plus topical corticosteroids in atopic dermatitis: Week 52 AD Up study results. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;
388. Fleischmann RM, Genovese MC, Enejosa JV, et al. Safety and effectiveness of upadacitinib or adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis over 48 weeks with switch to alternate therapy in patients with insufficient response. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:1454-1462.
389. Lennard L. The clinical pharmacology of 6-mercaptopurine. *Eur J Clin Pharmacol*. 1992;43:329-39.
390. Thomsen SF, Karlsmark T, Clemmensen KK, et al. Outcome of treatment with azathioprine in severe atopic dermatitis: a 5-year retrospective study of adult outpatients. *Br J Dermatol*. 2015;172:1122-4.
391. Garritsen FM, Roekevisch E, van der Schaft J, et al. Ten years experience with oral immunosuppressive treatment in adult patients with atopic dermatitis in two academic centres. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:1905-12.
392. van der Schaft J, van Zuilen AD, Deinum J, et al. Serum creatinine levels during and after long-term treatment with cyclosporine A in patients with severe atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 2015;95:963-7.

393. Gerbens LAA, Hamann SAS, Brouwer MWD, et al. Methotrexate and azathioprine for severe atopic dermatitis: a 5-year follow-up study of a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2018;178:1288-1296.
394. Meggitt SJ, Gray JC, Reynolds NJ. Azathioprine dosed by thiopurine methyltransferase activity for moderate-to-severe atopic eczema: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367:839-46.
395. Meggitt SJ, Reynolds NJ. Azathioprine for atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol*. 2001;26:369-75.
396. Taylor AE, Shuster S. Skin cancer after renal transplantation: the causal role of azathioprine. *Acta Derm Venereol*. 1992;72:115-9.
397. Meggitt SJ, Anstey AV, Mohd Mustapa MF, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the safe and effective prescribing of azathioprine 2011. *Br J Dermatol*. 2011;165:711-34.
398. Janssen NM, Genta MS. The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy, and lactation. *Arch Intern Med*. 2000;160:610-9.
399. Noguera-Morel L, Knöpfel N, Torreló A, Hernández-Martín A. A Retrospective Study of Systemic Treatment of Severe Atopic Dermatitis With Azathioprine: Effectiveness and Tolerance in 11 Pediatric Patients. *Actas Dermosifiliogr*. 2019;110:227-231. Estudio retrospectivo del tratamiento sistémico de la dermatitis atópica grave con azatioprina. Eficacia y tolerancia en 11 pacientes pediátricos.
400. Allison AC. Mechanisms of action of mycophenolate mofetil. *Lupus*. 2005;14 Suppl 1:s2-8.
401. Phan K, Smith SD. Mycophenolate mofetil and atopic dermatitis: systematic review and meta-analysis. *J Dermatolog Treat*. 2020;31:810-814.
402. Dias-Polak D, Bergman R, Avitan-Hersh E. Mycophenolate mofetil therapy in adult patients with recalcitrant atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat*. 2019;30:49-51.
403. Alqarni AM, Zeidler MP. How does methotrexate work? *Biochem Soc Trans*. 2020;48:559-567.
404. Weatherhead SC, Wahie S, Reynolds NJ, Meggitt SJ. An open-label, dose-ranging study of methotrexate for moderate-to-severe adult atopic eczema. *Br J Dermatol*. 2007;156:346-51.
405. Goujon C, Bérard F, Dahel K, et al. Methotrexate for the treatment of adult atopic dermatitis. *Eur J Dermatol*. 2006;16:155-8.
406. Lyakhovitsky A, Barzilai A, Heyman R, et al. Low-dose methotrexate treatment for moderate-to-severe atopic dermatitis in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24:43-9.
407. Schram ME, Roekvisch E, Leeflang MM, et al. A randomized trial of methotrexate versus azathioprine for severe atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:353-9.
408. El-Khalawany MA, Hassan H, Shaaban D, et al. Methotrexate versus cyclosporine in the treatment of severe atopic dermatitis in children: a multicenter experience from Egypt. *Eur J Pediatr*. 2013;172:351-6.
409. Deo M, Yung A, Hill S, Rademaker M. Methotrexate for treatment of atopic dermatitis in children and adolescents. *International journal of dermatology*. 2014;53:1037-41.
410. Taieb Y, Baum S, Ben Amitai D, et al. The use of methotrexate for treating childhood atopic dermatitis: a multicenter retrospective study. *J Dermatolog Treat*. 2019;30:240-244.
411. Shah N, Alhusayen R, Walsh S, Shear NH. Methotrexate in the Treatment of Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Retrospective Study. *Journal of cutaneous medicine and surgery*. 2018;22:484-487.
412. Ortiz Z, Shea B, Suarez-Almazor ME, et al. The efficacy of folic acid and folinic acid in reducing methotrexate gastrointestinal toxicity in rheumatoid arthritis. A metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol*. 1998;25:36-43.

413. Dogra S, Mahajan R. Systemic methotrexate therapy for psoriasis: past, present and future. *Clin Exp Dermatol*. 2013;38:573-88.
414. Weinblatt ME. Methotrexate in rheumatoid arthritis: a quarter century of development. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2013;124:16-25.
415. Schiff MH, Jaffe JS, Freundlich B. Head-to-head, randomised, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses ≥ 15 mg may be overcome with subcutaneous administration. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73:1549-1551.
416. Attwa EM, Elkot RA, Abdelshafey AS, Hafez AR. Subcutaneous methotrexate versus oral form for the treatment and prophylaxis of chronic plaque psoriasis. *Dermatol Ther*. 2019;32:e13051.
417. Braun J, Kästner P, Flaxenberg P, et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum*. 2008;58:73-81.
418. Senbel E, Tropé S, Herman-Demars H, et al. Benefits of Switch from Oral to Subcutaneous Route on Adherence to Methotrexate in Patients with Rheumatoid Arthritis in Real Life Setting. *Patient Prefer Adherence*. 2021;15:751-760.
419. Ruzicka T, Lynde CW, Jemec GB, et al. Efficacy and safety of oral alitretinoin (9-cis retinoic acid) in patients with severe chronic hand eczema refractory to topical corticosteroids: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Br J Dermatol*. 2008;158:808-17.
420. Grahovac M, Molin S, Prinz JC, et al. Treatment of atopic eczema with oral alitretinoin. *Br J Dermatol*. 2010;162:217-8.
421. Luchsinger I, Vogler T, Schwieger-Briel A, et al. Safe and effective use of alitretinoin in children with recalcitrant hand eczema and other dermatoses - a retrospective analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:1037-1042.
422. Reich K, Deinzer J, Fiege AK, et al. Panimmunoglobulin and IgE-selective extracorporeal immunoadsorption in patients with severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:1882-1884.e6.
423. Wegner J, Saloga J, Grabbe S, et al. IgE-specific immunoadsorption: New treatment option for severe refractory atopic dermatitis. *Allergy*. 2019;74:1190-1193.
424. Kasperkiewicz M, Schmidt E, Frambach Y, et al. Improvement of treatment-refractory atopic dermatitis by immunoadsorption: a pilot study. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:267-70, 270.e1-6.
425. Silverberg JI, Guttman-Yassky E, Thaçi D, et al. Two Phase 3 Trials of Lebrikizumab for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2023;388:1080-1091.
426. Ruzicka T, Hanifin JM, Furue M, et al. Anti-Interleukin-31 Receptor A Antibody for Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2017;376:826-835.
427. Kabashima K, Matsumura T, Komazaki H, Kawashima M. Trial of Nemolizumab and Topical Agents for Atopic Dermatitis with Pruritus. *N Engl J Med*. 2020;383:141-150.
428. Silverberg JI, Pinter A, Pulka G, et al. Phase 2B randomized study of nemolizumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis and severe pruritus. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145:173-182.
429. Wollenberg A, Thomsen SF, Lacour J-P, et al. Targeting immunoglobulin E in atopic dermatitis: A review of the existing evidence. *World Allergy Organization Journal*. 2021;14:100519.
430. Metz M, Maurer M. Omalizumab in chronic urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012;12:406-11.

431. Bieber T, de la Salle H, Wollenberg A, et al. Human epidermal Langerhans cells express the high affinity receptor for immunoglobulin E (Fc epsilon RI). *J Exp Med*. 1992;175:1285-90.
432. Chan S, Cornelius V, Cro S, et al. Treatment Effect of Omalizumab on Severe Pediatric Atopic Dermatitis: The ADAPT Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2020;174:29-37.
433. Belloni B, Ziai M, Lim A, et al. Low-dose anti-IgE therapy in patients with atopic eczema with high serum IgE levels. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:1223-5.
434. Jekler J, Larko O. Combined UVA-UVB versus UVB phototherapy for atopic dermatitis: a paired-comparison study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1990;22:49-53.
435. Jekler J, Larko O. UVB phototherapy of atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 1988;119:697-705.
436. Jekler J, Larko O. UVA solarium versus UVB phototherapy of atopic dermatitis: a paired-comparison study. *Br J Dermatol*. 1991;125:569-72.
437. Jekler J, Larko O. Phototherapy for atopic dermatitis with ultraviolet A (UVA), low-dose UVB and combined UVA and UVB: two paired-comparison studies. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 1991;8:151-6.
438. Majoie IM, Oldhoff JM, van Weelden H, et al. Narrowband ultraviolet B and medium-dose ultraviolet A1 are equally effective in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009;60:77-84.
439. Der-Petrossian M, Seeber A, Honigsmann H, Tanew A. Half-side comparison study on the efficacy of 8-methoxypsoralen bath-PUVA versus narrow-band ultraviolet B phototherapy in patients with severe chronic atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2000;142:39-43.
440. Gambichler T, Othlinghaus N, Tomi NS, et al. Medium-dose ultraviolet (UV) A1 vs. narrowband UVB phototherapy in atopic eczema: a randomized crossover study. *Br J Dermatol*. 2009;160:652-8.
441. Legat FJ, Hofer A, Brabek E, et al. Narrowband UV-B vs medium-dose UV-A1 phototherapy in chronic atopic dermatitis. *Arch Dermatol*. 2003;139:223-4.
442. Reynolds NJ, Franklin V, Gray JC, et al. Narrow-band ultraviolet B and broad-band ultraviolet A phototherapy in adult atopic eczema: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2001;357:2012-6.
443. Heinlin J, Schiffner-Rohe J, Schiffner R, et al. A first prospective randomized controlled trial on the efficacy and safety of synchronous balneophototherapy vs. narrow-band UVB monotherapy for atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25:765-73.
444. Tzaneva S, Seeber A, Schwaiger M, et al. High-dose versus medium-dose UVA1 phototherapy for patients with severe generalized atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001;45:503-7.
445. Dittmar HC, Pflieger D, Schopf E, Simon JC. [UVA1 phototherapy. Pilot study of dose finding in acute exacerbated atopic dermatitis]. *Hautarzt*. 2001;52:423-7. UVA1-Phototherapie. Pilotstudie zur Dosisfindung bei der bei akut exazerbierten atopischen Dermatitis.
446. Krutmann J, Czech W, Diepgen T, et al. High-dose UVA1 therapy in the treatment of patients with atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1992;26:225-30.
447. Krutmann J, Diepgen TL, Luger TA, et al. High-dose UVA1 therapy for atopic dermatitis: results of a multicenter trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1998;38:589-93.
448. Tzaneva S, Kittler H, Holzer G, et al. 5-Methoxypsoralen plus ultraviolet (UV) A is superior to medium-dose UVA1 in the treatment of severe atopic dermatitis: a randomized crossover trial. *Br J Dermatol*. 2010;162:655-60.
449. von Kobyletzki G, Pieck C, Hoffmann K, et al. Medium-dose UVA1 cold-light phototherapy in the treatment of severe atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1999;41:931-937.

450. Granlund H, Erkkö P, Remitz A, et al. Comparison of cyclosporin and UVAB phototherapy for intermittent one-year treatment of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 2001;81:22-7.
451. Valkova S, Velkova A. UVA/UVB phototherapy for atopic dermatitis revisited. *J Dermatolog Treat*. 2004;15:239-44.
452. Byun HJ, Lee HI, Kim B, et al. Full-spectrum light phototherapy for atopic dermatitis. *International journal of dermatology*. 2011;50:94-101.
453. Qayyum S, Asad F, Agrawal R, et al. Comparison of efficacy and safety of ultraviolet A radiation versus ultraviolet B radiation in atopic dermatitis. *Journal of pakistan association of dermatologists*. 2016;26:223-228.
454. Pacifico A, Iacovelli P, Damiani G, et al. 'High dose' vs. 'medium dose' UVA1 phototherapy in italian patients with severe atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33:718-724.
455. Collins P, Ferguson J. Narrowband (TL-01) UVB air-conditioned phototherapy for atopic eczema in children. *Br J Dermatol*. 1995;133:653-5.
456. Jury CS, McHenry P, Burden AD, et al. Narrowband ultraviolet B (UVB) phototherapy in children. *Clin Exp Dermatol*. 2006;31:196-9.
457. Clayton TH, Clark SM, Turner D, Goulden V. The treatment of severe atopic dermatitis in childhood with narrowband ultraviolet B phototherapy. *Clin Exp Dermatol*. 2007;32:28-33.
458. Tay YK, Morelli JG, Weston WL. Experience with UVB phototherapy in children. *Pediatr Dermatol*. 1996;13:406-9.
459. Sheehan MP, Atherton DJ, Norris P, Hawk J. Oral psoralen photochemotherapy in severe childhood atopic eczema: an update. *Br J Dermatol*. 1993;129:431-6.
460. Mok ZR, Koh MJ, Chong WS. Is phototherapy useful in the treatment of atopic dermatitis in asian children? A 5-year report from singapore. *Pediatr Dermatol*. 2014;31:698-702.
461. Pavlovsky M, Baum S, Shpiro D, et al. Narrow band UVB: is it effective and safe for paediatric psoriasis and atopic dermatitis? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25:727-9.
462. Darne S, Leech SN, Taylor AE. Narrowband ultraviolet B phototherapy in children with moderate-to-severe eczema: a comparative cohort study. *Br J Dermatol*. 2014;170:150-6.
463. Dayal S, Pathak K, Sahu P, Jain VK. Narrowband UV-B phototherapy in childhood atopic dermatitis: efficacy and safety. *An Bras Dermatol*. 2017;92:801-806.
464. Vermeulen FM, Gerbens LAA, Schmitt J, et al. The European TREatment of ATopic eczema (TREAT) Registry Taskforce survey: prescribing practices in Europe for phototherapy and systemic therapy in adult patients with moderate-to-severe atopic eczema. *Br J Dermatol*. 2020;
465. Bedair K, Elhadad A, Hamad S, et al. No association between whole-body ultraviolet A1 phototherapy and skin cancers in humans: a cancer registry linkage study. *British Journal of Dermatology*. 2020;
466. Weischer M, Blum A, Eberhard F, et al. No evidence for increased skin cancer risk in psoriasis patients treated with broadband or narrowband UVB phototherapy: A first retrospective study. *Acta Dermato-Venereologica*. 2004;84:370-374.
467. Lee E, Koo J, Berger T. UVB phototherapy and skin cancer risk: a review of the literature. *International journal of dermatology*. 2005;44:355-60.
468. Archier E, Devaux S, Castela E, et al. Carcinogenic risks of psoralen UV-A therapy and narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26 Suppl 3:22-31.
469. Stern RS, Liebman EJ, Vakeva L. Oral psoralen and ultraviolet-A light (PUVA) treatment of psoriasis and persistent risk of nonmelanoma skin cancer. PUVA Follow-up Study. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90:1278-84.

470. Stern RS, Nichols KT, Vakeva LH. Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA). The PUVA Follow-Up Study. *N Engl J Med*. 1997;336:1041-5.
471. Paul CF, Ho VC, McGeown C, et al. Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 y cohort study. *J Invest Dermatol*. 2003;120:211-6.
472. Marcil I, Stern RS. Squamous-cell cancer of the skin in patients given PUVA and ciclosporin: nested cohort crossover study. *Lancet*. 2001;358:1042-5.
473. Senra MS, Wollenberg A. Psychodermatological aspects of atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2014;170 Suppl 1:38-43.
474. Barilla S, Felix K, Jorizzo JL. Stressors in Atopic Dermatitis. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1027:71-77.
475. Dieris-Hirche J, Milch WE, Kupfer J, et al. Atopic dermatitis, attachment and partnership: a psychodermatological case-control study of adult patients. *Acta Derm Venereol*. 2012;92:462-6.
476. Ghani H, Jamgochian M, Pappert A, et al. The Psychosocial Burden Associated With and Effective Treatment Approach for Atopic Dermatitis: A Literature Review. *J Drugs Dermatol*. 2021;20:1046-1050.
477. Kelly KA, Balogh EA, Kaplan SG, Feldman SR. Skin Disease in Children: Effects on Quality of Life, Stigmatization, Bullying, and Suicide Risk in Pediatric Acne, Atopic Dermatitis, and Psoriasis Patients. *Children (Basel)*. 2021;8:
478. Rabung S, Ubbelohde A, Kiefer E, Schauenburg H. Attachment security and quality of life in atopic dermatitis. *Psychotherapie, Psychosomatik, Medizinische Psychologie*. 2004;54:330-338.
479. Zeiser K, Hammel G, Kirchberger I, Traidl-Hoffmann C. Social and psychosocial effects on atopic eczema symptom severity - a scoping review of observational studies published from 1989 to 2019. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35:835-843.
480. Rønnstad ATM, Halling-Overgaard AS, Hamann CR, et al. Association of atopic dermatitis with depression, anxiety, and suicidal ideation in children and adults: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018;79:448-456.e30.
481. Fabrazzo M, Cipolla S, Signoriello S, et al. A systematic review on shared biological mechanisms of depression and anxiety in comorbidity with psoriasis, atopic dermatitis, and hidradenitis suppurativa. *Eur Psychiatry*. 2021;64:e71.
482. Kim SH, Hur J, Jang JY, et al. Psychological Distress in Young Adult Males with Atopic Dermatitis: A Cross-Sectional Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e949.
483. Dalgard FJ, Gieler U, Tomas-Aragones L, et al. The psychological burden of skin diseases: a cross-sectional multicenter study among dermatological out-patients in 13 European countries. *J Invest Dermatol*. 2015;135:984-991.
484. Nicholas MN, Gooderham MJ. Atopic Dermatitis, Depression, and Suicidality. *Journal of cutaneous medicine and surgery*. 2017;21:237-242.
485. Treudler R, Zeynalova S, Riedel-Heller SG, et al. Depression, anxiety and quality of life in subjects with atopic eczema in a population-based cross-sectional study in Germany. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:810-816.
486. Kim S, Lee JY, Oh JY, et al. The Association between Atopic Dermatitis and Depressive Symptoms in Korean Adults: The Fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 2007-2012. *Korean J Fam Med*. 2015;36:261-5.
487. Gupta MA, Jarosz P, Gupta AK. Posttraumatic stress disorder (PTSD) and the dermatology patient. *Clinics in dermatology*. 2017;35:260-266.

488. Gonzalez-Diaz SN, Martin B, Villarreal-Gonzalez RV, et al. Psychological impact of the COVID-19 pandemic on patients with allergic diseases. *World Allergy Organ J.* 2021;14:100510.
489. Dai YX, Tai YH, Chang YT, et al. Posttraumatic Stress Disorder and the Associated Risk of Autoimmune Skin Diseases: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Psychosom Med.* 2021;83:212-217.
490. Chida Y, Steptoe A, Hatakawa N, et al. The Effects of Psychological Intervention on Atopic Dermatitis. *International Archives of Allergy and Immunology.* 2007;144:1-9.
491. Stingeni L, Belloni Fortina A, Baiardini I, et al. Atopic Dermatitis and Patient Perspectives: Insights of Bullying at School and Career Discrimination at Work. *J Asthma Allergy.* 2021;14:919-928.
492. Wu JH, Cohen BA. The stigma of skin disease. *Curr Opin Pediatr.* 2019;31:509-514.
493. Eicher L, Knop M, Aszodi N, et al. A systematic review of factors influencing treatment adherence in chronic inflammatory skin disease - strategies for optimizing treatment outcome. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33:2253-2263.
494. Spielman SC, LeBovidge JS, Timmons KG, Schneider LC. A Review of Multidisciplinary Interventions in Atopic Dermatitis. *J Clin Med.* 2015;4:1156-70.
495. de Bes J, Legierse CM, Prinsen CA, de Korte J. Patient education in chronic skin diseases: a systematic review. *Acta Derm Venereol.* 2011;91:12-7.
496. Zhao M, Liang Y, Shen C, et al. Patient Education Programs in Pediatric Atopic Dermatitis: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials and Meta-Analysis. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2020;10:449-464.
497. Traidl S, Lang C, Schmid-Grendelmeier P, et al. Comprehensive Approach: Current Status on Patient Education in Atopic Dermatitis and Other Allergic Diseases. *Handb Exp Pharmacol.* 2022;268:487-500.
498. Kupfer J, Gieler U, Diepgen TL, et al. Structured education program improves the coping with atopic dermatitis in children and their parents-a multicenter, randomized controlled trial. *J Psychosom Res.* 2010;68:353-8.
499. Ersser SJ, Cowdell F, Latter S, et al. Psychological and educational interventions for atopic eczema in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014:Cd004054.
500. Stalder JF, Bernier C, Ball A, et al. Therapeutic patient education in atopic dermatitis: worldwide experiences. *Pediatr Dermatol.* 2013;30:329-34.
501. Rolinck-Werninghaus C, Trentmann M, Reich A, et al. Improved management of childhood atopic dermatitis after individually tailored nurse consultations: A pilot study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26:805-10.
502. Thormann K, Aubert H, Barbarot S, et al. Position statement on the role of nurses in therapeutic patient education in atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35:2143-2148.
503. Gradwell C, Thomas KS, English JS, Williams HC. A randomized controlled trial of nurse follow-up clinics: do they help patients and do they free up consultants' time? *Br J Dermatol.* 2002;147:513-7.
504. Ridd MJ, King AJL, Le Roux E, et al. Systematic review of self-management interventions for people with eczema. *Br J Dermatol.* 2017;177:719-734.
505. Heratizadeh A, Werfel T, Wollenberg A, et al. Effects of structured patient education in adults with atopic dermatitis: Multicenter randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140:845-853.e3.
506. Staab D, Diepgen TL, Fartasch M, et al. Age related, structured educational programmes for the management of atopic dermatitis in children and adolescents: multicentre, randomised controlled trial. *Bmj.* 2006;332:933-8.
507. Diepgen TL, Fartasch M, Ring J, et al. [Education programs on atopic eczema. Design and first results of the German Randomized Intervention Multicenter Study]. *Hautarzt.* 2003;54:946-51.

Neurodermitisschulung. Konzept und aktueller Stand der German Randomized Intervention Multizentre Study.

508. Heratizadeh A, Werfel T, Wollenberg A, et al. Arbeitsgemeinschaft Neurodermitisschulung für Erwachsene (ARNE) Study Group. Effects of structured patient education in adults with atopic dermatitis: multicenter randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140:845-853.
509. Armstrong AW, Kim RH, Idriss NZ, et al. Online video improves clinical outcomes in adults with atopic dermatitis: a randomized controlled trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011;64:502-7.
510. Bae BG, Oh SH, Park CO, et al. Progressive muscle relaxation therapy for atopic dermatitis: objective assessment of efficacy. *Acta Derm Venereol*. 2012;92:57-61.
511. Chida Y, Steptoe A, Hatakawa N, et al. The effects of psychological intervention on atopic dermatitis. A systematic review and meta-analysis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2007;144:1-9.
512. Ehlers A, Stangier U, Gielers U. Treatment of atopic dermatitis: a comparison of psychological and dermatological approaches to relapse prevention. *J Consult Clin Psychol*. 1995;63:624-35.
513. Graubard R, Perez-Sanchez A, Katta R. Stress and Skin: An Overview of Mind Body Therapies as a Treatment Strategy in Dermatology. *Dermatol Pract Concept*. 2021;11:e2021091.
514. Kimata H. Elevation of salivary melatonin levels by viewing a humorous film in patients with atopic eczema. *Horm Metab Res*. 2007;39:310-1.
515. Koh KB, Lee Y, Beyn KM, et al. Counter-stress effects of relaxation on proinflammatory and anti-inflammatory cytokines. *Brain Behav Immun*. 2008;22:1130-7.
516. Lazaroff I, Shimshoni R. Effects of Medical Resonance Therapy Music on patients with psoriasis and neurodermatitis--a pilot study. *Integr Physiol Behav Sci*. 2000;35:189-98.
517. Stetter F, Kupper S. Autogenes Training - Qualitative Meta-Analyse kontrollierter klinischer Studien und Beziehungen zur Naturheilkunde. *Forsch Komplementarmed*. 1998;5:211-223.
518. Schneider F, Härter M, Schorr S. *S3-leitlinie/nationale versorgungsleitlinie unipolare depression*. Springer-Verlag; 2017.
519. Belliveau C, Nagy C, Escobar S, et al. Effects of Mindfulness-Based Cognitive Therapy on Peripheral Markers of Stress and Inflammation in Older-Adults With Depression and Anxiety: A Parallel Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Front Psychiatry*. 2021;12:804269.
520. Zill JM, Christalle E, Tillenburg N, et al. Effects of psychosocial interventions on patient-reported outcomes in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2019;181:939-945.
521. Lange S, Zschocke I, Langhardt S, et al. Effects of combined dermatological and behavioural medicine therapy in hospitalized patients with psoriasis and atopic dermatitis. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und Verwandte Gebiete*. 1999;50:791-797.
522. Schut C, Weik U, Tews N, et al. Psychophysiological effects of stress management in patients with atopic dermatitis: a randomized controlled trial. *Acta Derm Venereol*. 2013;93:57-61.
523. Abbass AA, Kisely SR, Town JM, et al. Short-term psychodynamic psychotherapies for common mental disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;Cd004687.
524. Spergel JM, Boguniewicz M, Schneider L, et al. Food Allergy in Infants With Atopic Dermatitis: Limitations of Food-Specific IgE Measurements. *Pediatrics*. 2015;136:e1530-8.
525. Bergmann MM, Caubet JC, Boguniewicz M, Eigenmann PA. Evaluation of food allergy in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1:22-8.
526. Roerdink EM, Flokstra-de Blok BM, Blok JL, et al. Association of food allergy and atopic dermatitis exacerbations. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;116:334-8.

527. Zuberbier T, Edenharter G, Worm M, et al. Prevalence of adverse reactions to food in Germany - a population study. *Allergy*. 2004;59:338-45.
528. Burks AW, James JM, Hiegel A, et al. Atopic dermatitis and food hypersensitivity reactions. *J Pediatr*. 1998;132:132-6.
529. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:41-58.
530. Werfel T, Breuer K. Role of food allergy in atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004;4:379-85.
531. Reekers R, Busche M, Wittmann M, et al. Birch pollen-related foods trigger atopic dermatitis in patients with specific cutaneous T-cell responses to birch pollen antigens. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104:466-72.
532. Wassmann-Otto A, Heratizadeh A, Wichmann K, Werfel T. Birch pollen-related foods can cause late eczematous reactions in patients with atopic dermatitis. *Allergy*. 2018;73:2046-2054.
533. Sicherer SH, Sampson HA. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104:S114-22.
534. Breuer K, Wulf A, Constien A, et al. Birch pollen-related food as a provocation factor of allergic symptoms in children with atopic eczema/dermatitis syndrome. *Allergy*. 2004;59:988-94.
535. Werfel T, Ballmer-Weber B, Eigenmann PA, et al. Eczematous reactions to food in atopic eczema: position paper of the EAACI and GA2LEN. *Allergy*. 2007;62:723-8.
536. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014;69:1008-25.
537. Worm M, Reese I, Ballmer-Weber B, et al. Update of the S2k guideline on the management of IgE-mediated food allergies. *Allergol Select*. 2021;5:195-243.
538. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods--position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy*. 2004;59:690-7.
539. Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess*. 2000;4:1-191.
540. Isolauri E, Arvola T, Sütas Y, et al. Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin Exp Allergy*. 2000;30:1604-10.
541. Fölster-Holst R, Müller F, Schnopp N, et al. Prospective, randomized controlled trial on Lactobacillus rhamnosus in infants with moderate to severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2006;155:1256-61.
542. Rosenfeldt V, Benfeldt E, Nielsen SD, et al. Effect of probiotic Lactobacillus strains in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:389-95.
543. Grüber C. Probiotics and prebiotics in allergy prevention and treatment: future prospects. *Expert review of clinical immunology*. 2012;8:17-9.
544. Makrgeorgou A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall FJ, et al. Probiotics for treating eczema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;11:Cd006135.
545. Tan-Lim CSC, Esteban-Ipac NAR, Mantaring JBV, 3rd, et al. Comparative effectiveness of probiotic strains for the treatment of pediatric atopic dermatitis: A systematic review and network meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;
546. Bath-Hextall FJ, Jenkinson C, Humphreys R, Williams HC. Dietary supplements for established atopic eczema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;Cd005205.

547. Aldaghi M, Tehrani H, Karrabi M, et al. The effect of multistrain synbiotic and vitamin D3 supplements on the severity of atopic dermatitis among infants under 1 year of age: a double-blind, randomized clinical trial study. *J Dermatolog Treat.* 2020;1-6.
548. Fortes C, Mastroeni S, Mannooranparampil TJ, Di Lallo D. Pre-natal folic acid and iron supplementation and atopic dermatitis in the first 6 years of life. *Arch Dermatol Res.* 2019;311:361-367.
549. Novak N. Allergen specific immunotherapy for atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2007;7:542-46.
550. Bae JM, Choi YY, Park CO, et al. Efficacy of allergen-specific immunotherapy for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132:110-7.
551. Gendelman SR, Lang DM. Specific immunotherapy in the treatment of atopic dermatitis: a systematic review using the GRADE system. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;111:555-61.
552. Novak N, Bieber T, Hoffmann M, et al. Efficacy and safety of subcutaneous allergen-specific immunotherapy with depigmented polymerized mite extract in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130:925-31.e4.
553. Tam H, Calderon MA, Manikam L, et al. Specific allergen immunotherapy for the treatment of atopic eczema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2:Cd008774.
554. Tan EK, Millington GW, Levell NJ. Acupuncture in dermatology: an historical perspective. *International journal of dermatology.* 2009;48:648-52.
555. Langevin HM, Churchill DL, Cipolla MJ. Mechanical signaling through connective tissue: a mechanism for the therapeutic effect of acupuncture. *Faseb j.* 2001;15:2275-82.
556. Pfab F, Athanasiadis GI, Huss-Marp J, et al. Effect of acupuncture on allergen-induced basophil activation in patients with atopic eczema: a pilot trial. *J Altern Complement Med.* 2011;17:309-14.
557. Pfab F, Huss-Marp J, Gatti A, et al. Influence of acupuncture on type I hypersensitivity itch and the wheal and flare response in adults with atopic eczema - a blinded, randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Allergy.* 2010;65:903-10.
558. Jiao R, Yang Z, Wang Y, et al. The effectiveness and safety of acupuncture for patients with atopic eczema: a systematic review and meta-analysis. *Acupunct Med.* 2020;38:3-14.
559. Beretta S, Fabiano V, Petruzzi M, et al. Fermented rice flour in pediatric atopic dermatitis. *Dermatitis.* 2015;26:104-6.
560. Sgouros D, Katoulis A, Rigopoulos D. Novel topical agent containing superoxide dismutase 100 000 IU and 4% of plant extracts as a mono-therapy for atopic dermatitis. *J Cosmet Dermatol.* 2018;17:1069-1072.
561. Abbasi S, Kamalinejad M, Babaie D, et al. A new topical treatment of atopic dermatitis in pediatric patients based on *Ficus carica* L. (Fig): A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Complement Ther Med.* 2017;35:85-91.
562. Hon KL, Tsang YC, Pong NH, et al. Patient acceptability, efficacy, and skin biophysiology of a cream and cleanser containing lipid complex with shea butter extract versus a ceramide product for eczema. *Hong Kong Med J.* 2015;21:417-25.
563. Ernst E. Adverse effects of herbal drugs in dermatology. *Br J Dermatol.* 2000;143:923-9.
564. Cho SM, Kim ME, Kim JY, et al. Clinical efficacy of autologous plasma therapy for atopic dermatitis. *Dermatology.* 2014;228:71-7.

565. Cho SM, Kim ME, Kwon B, Nahm DH. Immunomodulatory effects induced by intramuscular administration of autologous total immunoglobulin G in patients with atopic dermatitis. *Int Immunopharmacol*. 2017;52:1-6.
566. Nahm DH, Ye YM, Shin YS, et al. Efficacy, Safety, and Immunomodulatory Effect of the Intramuscular Administration of Autologous Total Immunoglobulin G for Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2020;12:949-963.
567. Gu S, Yang AW, Li CG, et al. Topical application of Chinese herbal medicine for atopic eczema: a systematic review with a meta-analysis. *Dermatology*. 2014;228:294-302.
568. Gu S, Yang AW, Xue CC, et al. Chinese herbal medicine for atopic eczema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;Cd008642.
569. Ring J, Zink A, Arents BWM, et al. Atopic eczema: burden of disease and individual suffering - results from a large EU study in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33:1331-1340.
570. Spuls PI, Gerbens LAA, Simpson E, et al. 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.
571. Williams HC, Schmitt J, Thomas KS, et al. The HOME Core outcome set for clinical trials of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149:1899-1911.
572. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. 1996;312:71-2.
573. Barbarot S, Stalder JF. Therapeutic patient education in atopic eczema. *Br J Dermatol*. 2014;170 Suppl 1:44-8.
574. Arents BWM. Eczema treatment: it takes time to do no harm. *Br J Dermatol*. 2017;177:613-614.
575. Andreassen TH, Christensen MO, Halling AS, et al. Placebo response in phase 2 and 3 trials of systemic and biological therapies for atopic dermatitis-a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:1143-1150.
576. Hughes R, Ward D, Tobin AM, et al. The use of alternative medicine in pediatric patients with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2007;24:118-20.
577. Hamann CR, Egeberg A, Wollenberg A, et al. Pregnancy complications, treatment characteristics and birth outcomes in women with atopic dermatitis in Denmark. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33:577-587.
578. Chi CC, Wang SH, Wojnarowska F, et al. Safety of topical corticosteroids in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;Cd007346.
579. Agency EM. Neoral Soft Gelatin Capsules - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (emc). In).
580. French AE, Soldin SJ, Soldin OP, Koren G. Milk transfer and neonatal safety of tacrolimus. *Ann Pharmacother*. 2003;37:815-8.
581. Kociszewska-Najman B, Mazanowska N, Borek-Dzięcioł B, et al. Low Content of Cyclosporine A and Its Metabolites in the Colostrum of Post-Transplant Mothers. *Nutrients*. 2020;12:
582. Thamm R, Poethko-Müller C, Hüther A, Thamm M. Allergische Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland—Querschnittergebnisse aus KiGGS Welle 2 und Trends. 2018;
583. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32:850-878.
584. Rudikoff D, Cohen SR, Scheinfeld N. *Clinical aspects and differential diagnosis of atopic dermatitis*. In: *Atopic dermatitis and eczematous disorders*. CRC Press; 2014.

585. Marrs T, Perkin MR, Logan K, et al. Bathing frequency is associated with skin barrier dysfunction and atopic dermatitis at three months of age. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8:2820-2822.
586. Nwaru BI, Takkinen HM, Kaila M, et al. Food diversity in infancy and the risk of childhood asthma and allergies. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:1084-91.
587. Roduit C, Frei R, Depner M, et al. Increased food diversity in the first year of life is inversely associated with allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:1056-64.
588. Turati F, Bertuccio P, Galeone C, et al. Early weaning is beneficial to prevent atopic dermatitis occurrence in young children. *Allergy*. 2016;71:878-88.
589. Schäfer T, Bauer C-P, Beyer K, et al. S3-Leitlinie Allergieprävention—Update 2014. *Allergo Journal*. 2014;23:32-47.
590. Bauer A, Rönsch H, Elsner P, et al. Interventions for preventing occupational irritant hand dermatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;4:Cd004414.
591. Ruff SMD, Engebretsen KA, Zachariae C, et al. The association between atopic dermatitis and hand eczema: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Dermatology*. 2018;178:879-888.
592. Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:2717-2744.
593. Bregnhøj A, Sosted H, Menne T, Johansen JD. Healthy worker effect in hairdressing apprentices. *Contact Dermatitis*. 2011;64:80-4.
594. Wei J, Gerlich J, Vogelberg C, et al. Do young adults with atopic dermatitis avoid harmful workplace exposure at their first job? A prospective cohort study. *International archives of occupational and environmental health*. 2016;89:397-406.
595. Nyrén M, Lindberg M, Stenberg B, et al. Influence of childhood atopic dermatitis on future worklife. *Scandinavian journal of work, environment & health*. 2005;31:474-8.
596. Holm EA, Esmann S, Jemec GB. The handicap caused by atopic dermatitis--sick leave and job avoidance. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20:255-9.
597. Bandier J, Ross-Hansen K, Carlsen BC, et al. Carriers of filaggrin gene (FLG) mutations avoid professional exposure to irritants in adulthood. *Contact Dermatitis*. 2013;69:355-62.
598. Lammintausta K, Kalimo K. Does a patient's occupation influence the course of atopic dermatitis? *Acta Derm Venereol*. 1993;73:119-22.
599. Whiteley J, Emir B, Seitzman R, Makinson G. The burden of atopic dermatitis in US adults: results from the 2013 National Health and Wellness Survey. *Curr Med Res Opin*. 2016;32:1645-1651.
600. Fowler JF, Duh MS, Rovba L, et al. The direct and indirect cost burden of atopic dermatitis: an employer-payer perspective. *Manag Care Interface*. 2007;20:26-32.
601. Zuberbier T, Orlow SJ, Paller AS, et al. Patient perspectives on the management of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:226-32.
602. Fivenson D, Arnold RJ, Kaniecki DJ, et al. The effect of atopic dermatitis on total burden of illness and quality of life on adults and children in a large managed care organization. *J Manag Care Pharm*. 2002;8:333-42.
603. van Os-Medendorp H, Appelman-Noordermeer S, Bruijnzeel-Koomen C, de Bruin-Weller M. Sick Leave and Factors Influencing Sick Leave in Adult Patients with Atopic Dermatitis: A Cross-Sectional Study. *J Clin Med*. 2015;4:535-47.
604. Yano C, Saeki H, Ishiji T, et al. Impact of disease severity on work productivity and activity impairment in Japanese patients with atopic dermatitis. *J Dermatol*. 2013;40:736-9.

605. Ibler KS, Jemec GB. Permanent disability pension due to skin diseases in Denmark 2003-2008. *Acta Dermatovenereol Croat*. 2011;19:161-4.
606. Landeck L, Visser M, Skudlik C, et al. Clinical course of occupational irritant contact dermatitis of the hands in relation to filaggrin genotype status and atopy. *Br J Dermatol*. 2012;167:1302-9.
607. Malkonen T, Alanko K, Jolanki R, et al. Long-term follow-up study of occupational hand eczema. *Br J Dermatol*. 2010;163:999-1006.
608. Agner T, Andersen KE, Brandao FM, et al. Contact sensitisation in hand eczema patients-relation to subdiagnosis, severity and quality of life: a multi-centre study. *Contact Dermatitis*. 2009;61:291-6.
609. Lerbaek A, Kyvik KO, Ravn H, et al. Clinical characteristics and consequences of hand eczema - an 8-year follow-up study of a population-based twin cohort. *Contact Dermatitis*. 2008;58:210-6.
610. Meding B, Lantto R, Lindahl G, et al. Occupational skin disease in Sweden--a 12-year follow-up. *Contact Dermatitis*. 2005;53:308-13.
611. Cvetkovski RS, Rothman KJ, Olsen J, et al. Relation between diagnoses on severity, sick leave and loss of job among patients with occupational hand eczema. *Br J Dermatol*. 2005;152:93-8.
612. Dickel H, Bruckner TM, Schmidt A, Diepgen TL. Impact of atopic skin diathesis on occupational skin disease incidence in a working population. *J Invest Dermatol*. 2003;121:37-40.
613. Holm JO, Veierod MB. An epidemiological study of hand eczema. III. Characterization of hairdressers with and without hand eczema, regarding demographic factors and medical histories. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1994;187:15-7.
614. Lysdal SH, Sosted H, Andersen KE, Johansen JD. Hand eczema in hairdressers: a Danish register-based study of the prevalence of hand eczema and its career consequences. *Contact Dermatitis*. 2011;65:151-8.
615. Cvetkovski RS, Zachariae R, Jensen H, et al. Prognosis of occupational hand eczema: a follow-up study. *Arch Dermatol*. 2006;142:305-11.
616. Eckert L, Gupta S, Amand C, et al. Impact of atopic dermatitis on health-related quality of life and productivity in adults in the United States: An analysis using the National Health and Wellness Survey. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017;77:274-279.e3.
617. Eckert L, Gupta S, Gadkari A, et al. Burden of illness in adults with atopic dermatitis: Analysis of National Health and Wellness Survey data from France, Germany, Italy, Spain, and the United Kingdom. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019;81:187-195.
618. Ariëns LFM, van Nimwegen KJM, Shams M, et al. Economic Burden of Adult Patients with Moderate to Severe Atopic Dermatitis Indicated for Systemic Treatment. *Acta Derm Venereol*. 2019;99:762-768.
619. Kwak Y, Kim Y. Associations between prevalence of adult atopic dermatitis and occupational characteristics. *International journal of nursing practice*. 2017;23:
620. Theodosiou G, Montgomery S, Metsini A, et al. Burden of Atopic Dermatitis in Swedish Adults: A Population-based Study. *Acta Derm Venereol*. 2019;99:964-970.
621. Arima K, Gupta S, Gadkari A, et al. Burden of atopic dermatitis in Japanese adults: Analysis of data from the 2013 National Health and Wellness Survey. *J Dermatol*. 2018;45:390-396.
622. Haufe E, Abraham S, Heratizadeh A, et al. [Decreased professional performance and quality of life in patients with moderate-to-severe atopic eczema : Results from the German atopic eczema registry TREATgermany]. *Hautarzt*. 2018;69:815-824. Verminderte berufliche Leistungsfähigkeit und Lebensqualität bei Patienten mit moderater bis schwerer Neurodermitis : Ergebnisse aus dem Deutschen Neurodermitisregister TREATgermany.
623. Frimat P, Boughattas W, Even D. Atopic dermatitis: professional orientation. *Eur J Dermatol*. 2015;25:3-6.

624. Apfelbacher CJ, Radulescu M, Diepgen TL, Funke U. Occurrence and prognosis of hand eczema in the car industry: results from the PACO follow-up study (PACO II). *Contact Dermatitis*. 2008;58:322-9.
625. Radon K, Nowak D, Vogelberg C, Rueff F. Career Advice for Young Allergy Patients. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113:519-24.

Versionsnummer: 4.3

Erstveröffentlichung: 07/2002

Überarbeitung von: 06/2023

Nächste Überprüfung geplant: 06/2028

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online