

Aktuelle Aspekte der atopischen Dermatitis

In diesem Beitrag wird das Krankheitsbild der atopischen Dermatitis (Neurodermitis) unter verschiedenen aktuellen Gesichtspunkten wie «atopischer Karriere», Atopie-Patchtests, immunologischen Vorgängen, Besiedelung mit *Staphylococcus aureus* und saprophytären Pilzen sowie antimikrobiellen Textilien und Immunmodulatoren in der Behandlung diskutiert.

BRUNELLO WÜTHRICH

Die atopische Dermatitis oder Neurodermitis ist eine entzündliche, multifaktorielle Erkrankung mit verschiedenen Aspekten und assoziierten Störungen. Ihr liegt eine genetische Prädisposition zugrunde, und sie wird durch verschiedene Umweltfaktoren ausgelöst.

Atopische Karriere

Unter «atopischer Karriere» (atopy march) des Kindes mit atopischer Dermatitis versteht man das Hinzutreten einer Nahrungsmittelallergie, einer allergischen Rhinitis und eines Asthma bronchiale im Laufe von Monaten oder Jahren. Wie Studien zeigen, entwickeln im Durchschnitt 40 Prozent der von Pädiatern und Dermatologen nachuntersuchten Patienten später ein Asthma bronchiale. Davon betroffen sind vorwiegend die Kinder, welche bereits im Alter von weniger als zwei Jahren auf Pollen, Hausstaubmilben oder auf Kuhmilch und Ei sensibilisiert waren (IgE-assoziierte Subgruppe), während die

nicht-IgE-assoziierte, «intrinsische» Subgruppe praktisch nie ein Asthma oder eine Pollinose entwickelt (siehe auch *Tabelle* und *Abbildung 1*).

Für eine kausale Behandlung von Kindern mit atopischer Dermatitis ergibt sich somit die Notwendigkeit, frühzeitig und immer wieder Allergietests durchzuführen und – bei IgE-assoziiertem Typ – auf Tierhaltung zu verzichten, Hausstaubmilbensanierungen einzuleiten und allenfalls eine Langzeittherapie mit Antihistaminika durchzuführen, um der Entwicklung eines späteren Asthmas vorzubeugen, wie es die ETAC-Studie demonstrierte.

Atopie-Patchtests

Bei der Ermittlung der klinischen Aktualität einer IgE-Sensibilisierung auf Nahrungsmittel bei Kindern mit atopischer Dermatitis kann heute die Durchführung oraler Provokationstests markant reduziert werden, wenn neben Pricktests und spezifischen IgE-Bestimmungen zusätzlich Atopie-Patchtests verwendet werden. Die hochmolekularen Allergene werden in einer Sonderform des Epikutantests am Rücken appliziert (Ablesung nach 24 und 48 h). Ein positiver Patchtest entspricht – im Gegensatz zur urtikariellen Quaddel beim Pricktest – dem Krankheitsbild des Ekzems. Eine Studie gibt den positiven prädiktiven Wert (PPV) eines positiven Atopie-Patchtests mit 95 Prozent für Kuhmilch, 94 Prozent für Hühnerei und sogar 100 Prozent für Weizen an. Andere Autoren fanden auch niedrigere PPV für Nahrungsmittelallergene, sodass zum Teil trotzdem orale Provokationstests erforderlich waren. Für die wichtigsten Inhalationsallergene stehen kommerzielle Testextrakte zur Verfügung. Ein positiver Patchtest mit Hausstaubmilben oder Pollen ist bei Lokalisation der Neurodermitis im Gesicht (Augenlider) und Halsbereich von klinischer Bedeutung (*Abbildung 2*). Bei einigen Studien ergaben sich positive Atopie-

Tabelle: Atopische Dermatitis (Neurodermitis)

Mit IgE-Sensibilisierung auf Inhalations- oder Nahrungsmittelallergene	Keine spezifische IgE-Sensibilisierung, totales Serum-IgE nicht erhöht
Neurodermitis atopica (IgE-assoziiert)	Neurodermitis (nicht IgE-assoziiert)

Die atopische Karriere

Vom atopischen Ekzem beim Säugling ...



... zum allergischen Asthma und zur allergischen Rhinitis beim Schüler

Abbildung 1: Die Allergiekarriere: vom atopischen Ekzem beim Kleinkind zum Asthma im Schulalter

pie-Patchtests auch bei nicht-IgE-assoziiertes atopischer Dermatitis (Abbildung 3).

Aus den bisherigen Forschungsergebnissen lässt sich ableiten, dass bei jedem Patienten mit atopischer Dermatitis, besonders aber beim nicht-IgE-assoziierten Typ, Atopie-Patchtests durchzuführen sind. Pathophysiologische Untersuchungen der positiven Atopie-Patchtests unterstützen die Hypothese, dass die IgE zumindest für die Amplifikation von Atopie-Patchtest-Reaktionen eine Schlüsselrolle spielen. Andererseits kann ein reiner Typ-IV-Allergiemechanismus nicht ausgeschlossen werden. Eine der wichtigsten Aufgaben gegenwärtig ist die Erforschung der genauen pathogenetischen Vorgänge bei Patienten mit positivem Atopie-Patchtest und bei Patienten mit negativem Pricktest und negativem sIgE.

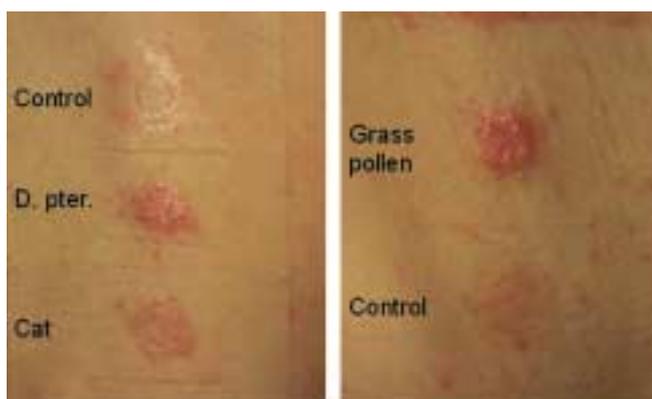


Abbildung 2: Positiver Atopie-Patchtest mit Hausstaubmilben, Katzenepithelien und Graspollen

Immunmechanismen bei IgE-assoziiertes atopischer Dermatitis

Bei der atopischen Dermatitis exprimieren T-Lymphozyten bereits im Blut vermehrt die Antigene CLA (cutaneous lymphocyte antigen). Diese Antigene zusammen mit Chemokinen wie CTACK (T cell attracting chemokine) locken T-Lymphozyten an und bewirken deren «skin homing» in der Haut. Antigen-präsentierende Zellen in der Haut wie Langerhans-Zellen und epidermale dendritische Zellen, die den Lymphozyten entsprechend prozessierte Antigene, beispielsweise

von Allergenen und Mikroorganismen, präsentieren, stimulieren zusammen mit weiteren Faktoren die T-Zellen, worauf diese Zytokine produzieren (Abbildung 4). In der akuten Phase der Neurodermitis entsprechen diese Zytokine eher dem TH-2-Muster und fördern zum einen, mittels der Interleukine-4 und -13, die Bildung von IgE in B-Zellen, und zum anderen die Einwanderung und Aktivierung von Eosinophilen durch Interleukin-5. In dieser Zytokinumgebung wird die Produktion antimikrobieller Proteine wie Cathelizidin und Defensin gehemmt und somit das Wachstum von Mikroorganismen begünstigt.

In der chronischen Phase der atopischen Dermatitis wird die Produktion von Interferon- γ gesteigert, welches die Apoptose der Keratinozyten auslösen kann. Dieser Vorgang ist möglicherweise ein entscheidender Mechanismus, der zu den ekzematösen entzündlichen Prozessen führt.

Akute und chronische Phasen können sich abwechseln, und beide Zytokinmilieus können gleichzeitig vorhanden sein. Untersuchungen legen nahe, dass Eosinophile, Antigen-präsentierende Zellen und T-Zellen möglicherweise über die Produktion von Interleukin-12 den Wechsel zwischen akuten und chronischen Phasen bestimmen (Abbildung 4).

Besiedlung durch Staphylococcus aureus

Keime von Staphylococcus aureus bevorzugen läsionale Haut, finden sich aber auch auf nicht betroffener atopischer Haut und nur bei 5 Prozent der Menschen mit gesunder Haut. Das Wachstum des Bakteriums auf der Haut von Neurodermitispatienten wird gefördert durch die verminderte mechanische Hautbarriere, die Entzündung der oberen Dermis sowie die geschwächte Abwehr und weitere immunologische Vorgänge. Bei über 90 Prozent der Neurodermitiker beträgt die Besiedlungsdichte 107 Bakterien pro cm^2 , welche mit der Krankheitsaktivität korreliert.

Hauptursache der Kolonisation und der Aufrechterhaltung des Entzündungsprozesses ist die gestörte Lipidzusammensetzung im Stratum corneum, in welches ungenügend antimikrobiell wirkende Ceramide eingelagert werden. Studien geben Hinweise, dass auch Staph. aureus selbst die Hydrolyse der Ceramide beschleunigt.

Weiter werden durch das Kratzen und die Zytokinausschüttung (IL-4 und IL-5 aus TH-2-Zellen) in akuten Phasen die Fibronektinsynthese und Plasmaexsudation von Fibrinogen induziert, sodass Staph. aureus mit speziellen Adhesinen leicht an die Dermis andocken kann. In chronischen Phasen der atopischen Dermatitis hingegen ist die Haut lichenifiziert und eine Besiedlung viel seltener, da ein TH-1-Entzündungsinfiltrat vorliegt.

Als dritter Faktor produziert Staph. aureus immunmodulierende Toxine, die mit den T-Zell-Rezeptoren auf den Lymphozyten und den MHC-II-Molekülen auf den Antigen-präsentierenden Zellen sowie mit den Makrophagen interagieren und so eine Antigen-spezifische T-Zell-Proliferation und mas-

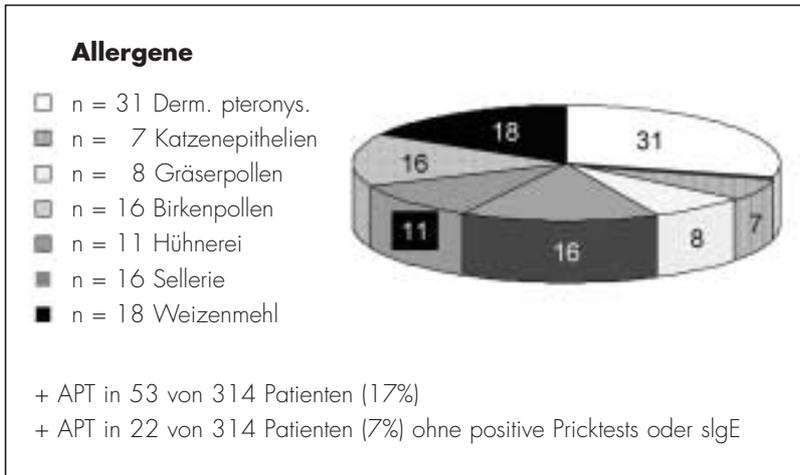


Abbildung 3: Ergebnisse einer multizentrischen Studie mit Atopie-Patchtest (APT) bei atopischem Ekzem (n = 314)

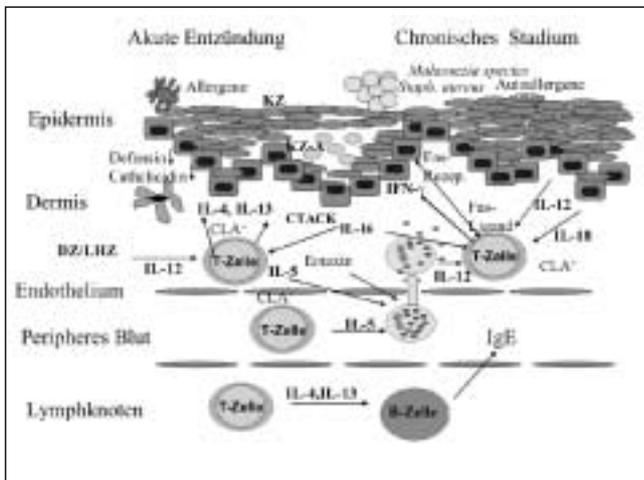


Abbildung 4: Pathophysiologie der IgE-assoziierten atopischen Dermatitis. Immunologisches Netzwerk des akuten und des chronischen Stadiums (siehe [1]).

sive Stimulation der T-Lymphozyten bewirken. Die Toxine können zusätzlich die Bildung spezifischer IgE-Antikörper induzieren, wobei die Menge wiederum von der Krankheitsaktivität bestimmt wird. Es kommt zur Degranulation von Mastzellen und Basophilen oder einer Aktivierung von Langerhans-Zellen und somit zur Zunahme der Gewebsentzündung. Eine Untersuchung zeigte, dass die Stimulation peripherer mononukleärer Zellen mit Staphylococcus-Enterotoxin B (SEB), Hausstaubmilben und Phytohämagglutinin besonders bei SEB eine Ausschüttung von IL-5 ausschliesslich bei den Probanden mit atopischer Dermatitis hervorrief, während IL-4 oder Interferon- γ auch bei den gesunden Probanden und den Atopikern nachgewiesen wurde.

Staph. aureus ist für die atopische Dermatitis sowohl als Infektionserreger als auch als Produzent von bakteriellen Superantigenen von grosser Bedeutung und erfordert deshalb in vielen Fällen eine antiinfektiöse Behandlung. Effizient ist eine Kombinationstherapie mit topischen Steroiden und Kalzineurininhibitoren, wodurch die Bakterienbesiedelung vermindert und die

durch Superantigene ausgelöste Bildung von T-Zellen blockiert wird. Antimikrobiell wirken auch topische Fusidinsäure sowie silberbeschichtete Textilien (siehe auch Abschnitt *Erweiterung der Therapiemöglichkeiten*).

Besiedlung durch saprophytäre Pilze

Auch gegen Pilzallergene wie Coprinus comatus und Malassezia furfur sive sympodialis lassen sich IgE-Antikörper fast ausschliesslich bei Patienten mit Neurodermitis nachweisen. Der lipophile Hefepilz Malassezia findet sich bei fast 90 Prozent der Neurodermitiker, gegenüber 77 Prozent der Normalbevölkerung mit einer Kolonisierung. Eine Sensibilisierung auf Malassezia-Extrakt liegt bei 30 bis 80 Prozent der Neurodermitiker vor und scheint ein krankheitsspezifischer Prozess zu sein. Die IgE-Titerhöhe korreliert mit der Aktivität der atopischen Dermatitis.

In einer Untersuchung wiesen 74 Prozent der Neurodermitikerprobanden mit nachweisbaren sIgE auf Malassezia einen positiven Lymphozytenproliferationstest auf Malassezia-Extrakt auf. Es wird postuliert, dass Malassezia als Allergen durch die gestörte Hautbarriere einzudringen vermag und so eine allergische Reaktion vom verzögerten Typ ausgelöst werden kann. Es konnte auch gezeigt werden, dass eine direkte Sensibilisierung über die Haut möglich ist, indem unreife Langerhans-Zellen Malassezia-Allergene unabhängig von der IgE-vermittelten Route aufnehmen. Sowohl eine topische (Shampoo und Creme) als auch eine systemische Therapie mit Ketoconazol bei Probanden führte zu einer statistisch relevanten Verbesserung der atopischen Dermatitis, besonders beim so genannten Head-and-neck-type (Abbildungen 5a und 5b).

In Untersuchungen in Zusammenarbeit mit dem Schweizerischen Institut für Allergie- und Asthmaforschung (SIAF) in Davos konnte gezeigt werden, dass eine Malassezia-Hautbesiedlung im Laufe der Zeit zu einer Kreuzreaktion mit körpereigenen Substanzen, wie zum Beispiel dem Enzym Mangan-superoxyddismutase, welches in Mikroorganismen und humanen Zellen vorkommt, führen kann. Durch molekulare Mimikry aufgrund der Ähnlichkeit zwischen mikrobiellen und menschlichen Molekülen greifen die Abwehrzellen und Immunoglobuline auch körpereigene Strukturen an. Da diese Antigene permanent im Körper vorhanden sind, wird diese «Autoallergie» kontinuierlich aufrechterhalten. Um diese Komplikation zu vermeiden, ist wiederum ein frühzeitiges, konsequentes antiinflammatorisches und antimikrobielles Therapieren der Neurodermitisschübe notwendig.

Erweiterung der Therapiemöglichkeiten

Eine der wichtigsten lokalen Massnahmen ist die Basistherapie zur Hydratation und ständigen Rückfettung der Haut sowie zur Regeneration der gestörten Hautbarriere. Zur Anwendung kom-

men dem jeweiligen Hautzustand angepasste Pflegeprodukte, Ölbäder und Duschöle. Nach neueren Studien profitieren diejenigen Patienten mit atopischer Dermatitis, deren Haut rau und rissig ist und die an Pruritus leiden, von einer internen hochdosierte Therapie mit Nachtkerzenöl (Epogam 1000®). Bei entzündlichen Läsionen stehen als therapeutische Alternative zu den Kortikosteroiden topische Immunmodulatoren zur Verfügung. Adjuvant können auch antimikrobielle Textilien verwendet werden. Sollte unter Lokalthherapie keine Besserung von Ekzem und Juckreiz erreicht werden, müssen systemische Therapieverfahren oder UV-Therapie in Erwägung gezogen werden. Je früher die Behandlung einsetzt, desto besser stehen die Chancen, die Krankheit unter Kontrolle zu bekommen. Ziel ist eine möglichst lang anhaltende Rezidivfreiheit.

Antimikrobielle Textilien

Zur antimikrobiellen Behandlung von Ekzemschüben eignen sich silberbeschichtete Textilien sowie Seidentextilien.

Der Wirkmechanismus der Silberionen in antimikrobiellen silberbeschichteten Textilien ist noch nicht genau erforscht. Bis heute sind jedoch keine Resistenzentwicklungen bekannt. Es fehlen statistisch relevante, randomisierte, plazebokontrollierte Doppelblindstudien sowie Untersuchungen zur Absorption, um festzustellen, nach wie vielen Waschgängen die Aktivität der Silberionen nachlässt. Seitenvergleichsstudien (silberbeschichtete Armbinde vs. Armbinde aus Baumwolle) zeigten jedoch eine signifikante Hautverbesserung und Reduktion der Staph.-aureus-Kolonisation. Inzwischen ist das Produkt silvertex® im Handel, das Waschttemperaturen von 60 °C erlaubt.

Beim Produkt DermaSilk® wird die antibakteriell und antimykotisch wirkende Substanz durch Polymerisation an die Seidenfaser gekoppelt und somit nicht abgegeben. In einer Pilotstudie, die DermaSilk mit der topischen Kortikosteroid-Standardbehandlung (Mometason) verglich, zeigten Kinder nach einer und zwei Wochen eine signifikante Besserung.

Die Verwendung von Silber- und Seidentextilien ist als Ergänzungstherapie interessant, vor allem auch als Langzeittherapie chronischer Erkrankungen wie der atopischen Dermatitis, bei denen Mikroorganismen pathogenetisch bedeutsam sind. Die hautfreundlichen Textilien wirken auch antipruriginös und sind bei den Patienten gut akzeptiert.

Topische Immunmodulatoren

In umfangreichen, weltweiten Studien hat sich die Behandlung mit den topischen, immunmodulierend wirksamen Makroliden Tacrolimus (Protopic®) und Pimecrolimus (Elidel®) als wirkungsvolle, kortisonfreie und sichere Therapiemöglichkeit sowie Prophylaxe bei milder und mittelschwerer atopischer Dermatitis erwiesen. Die beiden Kalzineurinhibitoren mit antipruritogener Wirkung auf das Immunsystem der Haut führen im Unterschied zu den Kortikosteroiden auch bei längerer Anwendung nicht zur Atrophie der Haut. Die beiden Substanzen haben unterschiedliche molekulare, pharmakologische



Abbildung 5a und 5b: Head-and-neck-type des atopischen Ekzems

und pharmakokinetische Profile und kommen je nach Schweregrad, Aktivität, Ausdehnung und Lokalisation der atopischen Dermatitis und je nach Alter des Patienten zum Einsatz. Beide Wirkstoffe penetrieren ähnlich in die Haut, Pimecrolimus permeiert aber weniger durch die Haut. Initiales Brennen, besonders bei Tacrolimus, wird als einziger Nachteil erwähnt. Die Akzeptanz bei den Patienten ist im Gegensatz zu den Kortikosteroiden gut.

Patientenschulung

Zur Verbesserung der Lebensqualität der Betroffenen wurde in den letzten Jahren die Neurodermitisschulung entwickelt und etabliert.

In der Schweiz bietet die Organisation aha! (Schweizerisches Zentrum für Allergie, Haut und Asthma; siehe auch: www.ahaswiss.ch) ein in dieser Form einzigartiges Netz von Schulungen an, welche speziell auf die Bedürfnisse der Eltern und/oder Bezugspersonen von Kindern mit Neurodermitis zugeschnitten sind. Die regionalen Veranstaltungen werden von interdisziplinären Teams aus den Bereichen Medizin, Psychologie und Ernährung erarbeitet und geleitet. Ebenfalls setzt sich die Neurodermitis Stiftung Schweiz (Internetsite: www.neurodermitis.sns.ch; E-Mail: info@sns.ch) mit Öffentlichkeits- und Aufklärungsarbeit, Förderung von Wissenschaft und Forschung sowie Beratung und Hilfe für Neurodermitispatientinnen und -patienten sowie deren Angehörige ein. ■

*Prof. Dr. med. Brunello Wüthrich
Facharzt FMH für Allergologie und Dermatologie
Spital Zollikerberg
Trichtenhauserstrasse 20, 8125 Zollikerberg
E-Mail: wuethrich@unizh.ch; bs.wuethrich@bluewin.ch*

Literatur:

1. Wüthrich B., Roll A., Fischer B., Senti G. et al.: Aktuelles zur atopischen Dermatitis (Neurodermitis), *Allergologie* 2005; 3: 92-104.
2. Wüthrich B., Roll A., Schmid-Grendelmeier P.: Infektionen auf Atopikerhaut (Teil 1). *Staphylococcus aureus* bei Neurodermitis, *Hautnah dermatologie (D)* 2005; 5: 888-8891.
3. Wüthrich B., Fischer Casagrande B., Schmid-Grendelmeier P.: Infektionen auf Atopikerhaut (Teil 2). Rolle saprophytärer Pilze beim atopischen Ekzem. *Hautnah dermatologie (D)* 2005; 21/6: 297-299.

Übernahme aus «medicos» 1/2006 mit freundlicher Genehmigung.