



INFEKTIONEN

Krankheitsrelevante Infektionen bei der atopischen Dermatitis

von Peter Schmid-Grendelmeier

Bei der atopischen Dermatitis haben sich die mikrobielle Besiedelung und Infektion der Haut als begünstigende Faktoren erwiesen. Insbesondere Staphylokokken sind pathogenetisch bedeutsam. Die aktuellen Erkenntnisse sprechen für eine frühzeitige konsequente antientzündliche und antimikrobielle Behandlung der Ekzemschübe.

Die atopische Dermatitis, eine chronisch entzündliche Dermatose mit typischen ekzematösen Hautveränderungen, ausgeprägtem Juckreiz und trockener Haut, ist eine der häufigsten Hauterkrankungen im Kindesalter. Die Ekzemschübe werden sehr oft durch Hautinfektionen mit Bakterien, Viren oder Pilzen getriggert oder verstärkt (siehe *Tabelle 1*). Die Atopikerhaut scheint ein gutes Milieu für Bakterienwachstum zu bieten, insbesondere für die pathogenetisch bedeutsamen Staphylokokken. Pilzinfekte treten bei Neurodermitikern nicht häufiger auf als bei gesunden Kontrollpatienten. Eine krankheitsverstärkende Wirkung wurde jedoch für *Malassezia sympodialis* festgestellt.

Tabelle 1:
Krankheitsrelevante Mikrobengruppen beim atopischen Ekzem

Bakterien	Staphylococcus aureus
Pilze	Malassezia sympodialis Dermatophyten
Viren	Poxviren (Poxvirus mollusci) VZV HSV 1

Bakterielle Infekte mit Staphylococcus aureus

Bei den meisten Patienten mit atopischer Dermatitis können Bakterien vom Stamm *Staphylococcus aureus* von den ekzematösen Hautläsionen isoliert werden. Die Besiedelung kann bis zu 10^7 Bakterien/cm² betragen. Bei gesunden Kontrollpatienten beträgt diese nur 5 Prozent.

Aus neueren Arbeiten geht hervor, dass bakterielle Proteine und andere bakterielle Bestandteile in der Pathogenese der atopischen Dermatitis eine wichtige Rolle spielen. Bei Atopikern ist die mechanische Hautbarriere gegenüber Bakterien und Bakterienbestandteilen infolge von Kratzverletzungen reduziert. Ein Mangel an gewissen Ceramiden in der Lipidzusammensetzung der Haut führt zu generell trockener Haut und wirkt sich auf die Hautbarrierefunktion ebenfalls nachteilig aus. Somit können die Bakterien leichter siedeln, die Haut penetrieren und ihre pathogenetische Wirkung entfalten.

Durch den Kontakt mit bakteriellen Antigenen kommt es zu einer massiven Ausschüttung von proinflammatorischen

Zytokinen und damit zu einer Vermehrung der extrazellulären Matrixmoleküle. Diese können *Staphylococcus aureus* als Andockstellen dienen, was die atopische Dermatitis noch verstärkt, zu erhöhtem Juckreiz und erneutem Kratzen führt und den Krankheitsprozess aufschaukelt.

Bei Atopikern ist auch die antibakterielle Abwehr in der Haut reduziert. Die Haut ist arm an natürlichen antimikrobiellen Peptiden wie β -Defensinen und Kathelizidinen, welche die erste antibakterielle Abwehr bis zum Aufbau einer spezifischen Abwehrreaktion übernehmen. Bei der Psoriatikerhaut besteht hingegen kein Mangel an diesen Peptiden. Dieser Befund entspricht der klinischen Beobachtung, dass oft die Atopikerhaut, nicht aber die Haut von Psoriatikern bakteriell superinfiziert ist.

In aufwändigen Studien an Mäusen, in Zellkulturen sowie in menschlichen Hautproben konnte nachgewiesen werden, dass die molekularen Gegebenheiten in akuter oder subakuter neurodermitischer Haut die Andockung und Vermehrung von *Staphylococcus aureus* begünstigen. Im so genannten Th-2-Zytokinpektrum sind unter anderem Interleukin 4 und 5 erhöht und Interferon γ erniedrigt. Mit Interleukin 4 vorbehandelte Haut bindet Bakterien *in vitro* besser als mit Interferon γ vorbehandelte Haut. Interferon γ schafft ein Th-1-Milieu in der Haut und hemmt die Produktion von bakteriellen Andockstellen in der Haut, vor allem Fibronectin, in den Fibroblasten. Vergleicht man wiederum mit der Psoriatikerhaut, so weist diese ein Th-1-Entzündungsinfiltrat auf. Dieses generiert ein für *Staphylococcus*-Infektionen ungünstiges Milieu. Auch bei chronisch lichenifizierter Haut von Atopikern dominiert ein Th-1-Entzündungsinfiltrat, und Superinfektionen sind viel seltener.

Dieser feine molekulare Unterschied spielt offenbar nicht nur in der klinischen Form der Hauterkrankung eine entscheidende Rolle, sondern ist auch für zusätzliche Komplikationen im Sinne von Superinfektionen massgebend. Mit *Staphylococcus aureus* assoziierte Proteine und Antigene, insbesondere Exotoxine (Superantigene und α -Toxin), können eine Entzündungskaskade auslösen. Sobald sie einmal in der Haut eines Patienten mit akutem oder subakutem Ekzem sind, werden dendritische Zellen (T-Zellen) und Mastzellen aktiviert, welche die atopische Dermatitis unterhalten. Bereits durch das Bestreichen der neurodermitischen Haut mit Exotoxinen kann eine Ekzemreaktion provoziert werden. Die aktive Bekämpfung von *Staphylococcus*-Hautinfektionen ist dementsprechend als ursachenorientierte Therapie indiziert.

Reduktion der Staphylokokken-Kolonisation als therapeutisches Prinzip

Die Bekämpfung der Staphylokokken-Besiedelung als Trigger der atopischen Dermatitis sollte sowohl zu einer Restitution der Hautbarriere als auch zu einer zumindest vorübergehenden Eradikation der Bakterien führen.

Grundsätzliche Massnahmen sind eine gute Rehydrierung der Haut sowie die Bekämpfung der akuten

Tabelle 2:

Faktoren, welche die Kolonisation/Infektion der Haut mit *Staphylococcus aureus* fördern

- Mechanische Hautbarriere durch Kratzen reduziert
- Suboptimale Lipidzusammensetzung der Haut durch Mangel an Ceramiden
- pH-Änderung der Haut: sie ist zu alkalisch
- Erhöhte Produktion von molekularen Andockstellen für Bakterien durch Fibronectin und Fibrinogenablagerungen in der Haut (nicht erwähnt)
- Verminderte Produktion von antimikrobiellen Peptiden wie β -Defensinen und Kathelizidinen durch Keratinozyten

entzündlichen Veränderungen, welche die Bakterienkolonisation fördern. Bei akuten Entzündungen mit Vesikeln ist eine Farblösung/Schüttelmixtur zu verwenden. Bei krustöser, trockener Haut ist eine Creme (Öl-in-Wasser-Emulsion) geeignet und bei sehr trockener und lichenifizierter Haut eine Salbe (Wasser-in-Öl-Emulsion).

Wird eine bakterielle Infektion mit *Staphylococcus aureus* vermutet oder nachgewiesen, dann empfiehlt sich eine Kombination von topischer antibakterieller Behandlung und lokaler Steroidtherapie, zum Beispiel mit Sicorten Plus® oder Fucicort®. Bei multiplen Herden kann auch eine systemische Antibiose indiziert sein. Die topische Anwendung von potenziell immunsupprimierenden Steroiden reduziert die bakterielle Besiedelung nachweislich, was wahrscheinlich auf eine kortikoidbedingte Verminderung des Th-2-Entzündungsinfiltrats in der Atopikerhaut zurückzuführen ist.

Mehrere Studien belegen eine ähnliche Wirkung der neuen topischen Calcineurin-Inhibitoren (Tacrolimus, Pimecrolimus), die aufgrund ihrer Hemmung der Produktion von Th-2-Zellen die Bakterienkolonisation eindämmen. Zusätzlich scheinen diese Calcineurin-Inhibitoren auch die von den Staphylokokken-Superantigenen getriggerte T-Zellen-Produktion effizient zu blockieren, was bei der herkömmlichen Kortikosteroid-Therapie nicht der Fall ist.

Die Behandlung mit immunsupprimierenden Medikamenten ist also bei Staphylokokken-Infekten nicht prinzipiell kontraindiziert, da es sich in diesem Fall eher um eine immunmodulierende Therapie handelt, die eine bakterienbegünstigende Immunlage verändert. Bei kurz nacheinander auftretenden Rezidiven oder hartnäckigem Therapieverlauf lohnt sich eine mikrobiologische Untersuchung typischer Foci (Leisten, Analregion, Axillen, Nasenausgänge, Ohrausgänge). Beim Nachweis einer *Staphylococcus*-Besiedelung kann der Focus lokal mit Bactroban®-Salbe (Nase) behandelt werden. Weiter können Badezusätze wie Betadine®- und Procutol®-Seife verwendet werden. Triclosan-Softsalbe (Rp: Triclosanum 1% in Softsalbe gemäss Rezeptur KA) fördert zusätzlich die Rehydrierung der Haut. Speziell beschichtete Unterwäsche (Dermasilk®), die

Mikroorganismen von der Haut fern hält, hat möglicherweise ebenfalls einen günstigen Effekt auf den Hautzustand.

Pilzinfekte mit *Malassezia sympodialis*

Dieser lipophile Hefepilz besiedelt die seborrhoischen Areale der Haut wie Kopf, Gesicht, Nacken und obere Schweissrinnen. Bei Patienten mit atopischer Dermatitis wird dieser Hefepilz in bis zu 90 Prozent der Fälle auf der Haut vorgefunden, aber auch bei 77 Prozent der Normalbevölkerung. 40 bis 65 Prozent der Neurodermitiker sind auf den Extrakt des Pilzes sensibilisiert (spezifische IgE im Serum und/oder positiver Pricktest). Die IgE-Produktion als Reaktion auf *Malassezia sympodialis* scheint ein krankheitsspezifischer Prozess zu sein. Sie kommt praktisch ausschliesslich bei erkrankten Patienten vor und fehlt in der Kontrollgruppe. Bei Patienten mit Befall vor allem von Kopf und Nacken (Head-neck type dermatitis) und erhöhtem IgE gegen *Malassezia sympodialis* konnte mit einer antimykotischen Behandlung eine klinische Besserung erzielt werden. Dieser Ansatz scheint auch für Dermatophyteninfektionen zu gelten, die ebenfalls einer Behandlung bedürfen.

Bei gewissen auf der Haut siedelnden Hefepilzen kann es durch molekulare Mimikry sogar zu einer Allergie auf körpereigene Substanzen kommen, indem die Abwehrzellen und Immunglobuline durch molekulare Ähnlichkeit zwischen mikrobiellen und menschlichen Molekülen auch körpereigene Strukturen angreifen. Da diese Antigene permanent im Körper existieren, wird die Allergie kontinuierlich unterhalten. Diese Komplikation spricht ebenfalls für eine frühzeitige konsequente antientzündliche sowie antimikrobielle Behandlung von Ekzemschüben.

Bewährt hat sich bei Verdacht auf *Malassezia sympodialis* oder dessen Nachweis eine Therapie mit Ektosele[®]- oder Nizoral[®]-Shampoo, allenfalls begleitet durch eine antimykotische lokale Behandlung mit Nizoral[®]-Creme. Auch hier soll die antimikrobielle Therapie mit

einer topischen Steroidbehandlung kombiniert werden, zum Beispiel mit Elocom[®], Emovate[®] und Prednitop[®] als Creme oder Salbe. Im Gesichtsbereich hat sich besonders der Gebrauch von Emovate[®] bewährt.

Fazit und Ausblick

Die mikrobielle Besiedelung sowie Infektion der Haut von Atopikern trägt ohne Zweifel zum Schweregrad der Erkrankung bei und bedarf der frühzeitigen Behandlung. Bei bakteriellen Infekten sind topische Steroide oder die neue Medikamentengruppe der Calcineurin-Inhibitoren einzuschliessen. Als therapeutisch interessantes Gebiet könnte sich die Mikroflorauntersuchung des Gastrointestinaltraktes erweisen. Patienten mit atopischer Dermatitis scheinen weniger Bifidobakterien-, dafür mehr Staphylokokken-Besiedelung zu zeigen. Den Bifidobakterien wird eine Stimulation der Th1-Immunantwort attestiert. Einzelne Studien zeigen einen positiven Effekt bei oraler Verabreichung von Laktobazillen an gewisse Patienten mit positivem Hautpricktest sowie erhöhten IgE-Werten. Die Rolle der Probiotika in der Therapie der atopischen Dermatitis muss jedoch noch in weiteren Studien an grösseren Patientenkollektiven genauer eruiert werden, damit Empfehlungen abgegeben werden können. ●

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. Peter Schmid-Grendelmeier

Leiter der Allergiestation

Dermatologische Klinik

UniversitätsSpital Zürich

Gloriastrasse 31

8091 Zürich

E-Mail: peter.schmid@usz.ch

Literatur beim Verfasser

Interessenskonflikte: keine