

Atopisches Ekzem: Genetische Ursache oder umweltbedingt?

TEIL 2: VERÄNDERTE HAUTSTRUKTUR, IMMUNOLOGISCHE ABWEICHUNGEN UND UMWELTFAKTOREN

Von Brunello Wüthrich und Regula Patscheider

Der erste Teil dieses Beitrags, in [medicos] 1/2008, thematisierte die genetischen Ursachen des atopischen Ekzems. Der zweite Teil befasst sich mit den Folgen der veränderten Hautstruktur und gestörten epidermalen Barrierefunktion sowie den veränderten immunologischen Faktoren. Aufgrund einer Infektabwehrschwäche wird die Besiedlung mit Staphylococcus aureus und Malassezia-Hefepilz-Arten begünstigt. S.-aureus-Enterotoxine mit Superantigenwirkung führen zu einer Zunahme der Gewebezündung. Es werden weitere Triggerfaktoren diskutiert, die einen Krankheitsschub auslösen können. Neben Emollients, topischen Kortikosteroiden und antiinfektiösen Massnahmen haben topische Immunmodulatoren die Therapie substantiell verbessert.

Störung der Hautbarriere

Die epidermale Barriere schützt den Organismus vor der Austrocknung und verhindert die uneingeschränkte Penetration von Fremdstoffen. Ähnlich dem Prinzip einer Backsteinmauer entsprechen die proteinreichen Korneozyten den Bausteinen und die interzelluläre, lamellär angeordnete, lipophile Matrix dem Mörtel. Die interzellulären Stratum-corneum-Lipide bestehen im Wesentlichen aus Ceramiden, die mit der Matrix von Strukturproteinen verbunden sind. Ceramide stabilisieren nicht nur die interzellulären Lipidlamellen, sondern können auch Wasser speichern. Beim atopischen Ekzem ist die Barrierefunktion der Haut gestört. Charakteristisch ist eine sehr trockene, fettarme Haut, auch im nichtläsionalen Bereich, und ein erhöhter transepidermaler Wasserverlust. Dies ist die Folge eines Defektes im Stoffwechsel essenzieller Fettsäuren, einer veränderten Zusammensetzung von zellulären Matrixproteinen und von Enzymen (z.B. stratum corneum chymotryptic enzyme) sowie einer verringerten Ceramidaseaktivität. Bei Patienten mit atopischem Ekzem wird aufgrund des daraus folgenden Ceramidmangels weniger Sphingosin gebildet, das durch Abspaltung von Fettsäuren aus den Ceramiden im Stratum corneum gebildet wird. Dies wurde sowohl bei Neurodermitispatienten mit läSIONALER als auch bei solchen mit nichtläSIONALER Haut beobachtet (1). Unter normalen Umständen hat Sphingosin auf Staphylococcus aureus eine stark antimikrobielle Wirkung. Durch den Sphingosinmangel bei Patienten

mit atopischem Ekzem wird die Besiedlung mit diesen Bakterien begünstigt. Es besteht inzwischen Evidenz dafür, dass *S. aureus* selbst in der Atopikerhaut durch bakteriell abgespaltene Ceramidase die Hydrolyse der Ceramide stimuliert und dadurch die bakterielle Besiedlung noch erhöht.

Der hydrophile Anteil des Hydrolipidfilms wirkt aufgrund der leicht sauren Bestandteile als Säureschutzmantel, welcher dazu dient, auf der Haut Mikroorganismen wie Bakterien, Viren und Pilze sowie negative Umwelteinflüsse abzuwehren. Veränderungen des Säuremilieus im Stratum corneum können den Lipidmetabolismus in der Haut beeinträchtigen (2). Typisch für das atopische Ekzem ist die kutane Hyperreagibilität gegenüber Irritantien und Allergenen, welche leichter in die Haut eindringen und entzündliche Prozesse triggern können. Die erhöhte Empfänglichkeit für Irritantien bei Patienten mit atopischem Ekzem stellt zusammen mit entzündungsbedingter Hautschädigung einen primären Defekt der epidermalen Differenzierung dar.

Hautinfektionen bei atopischem Ekzem

Sowohl die gestörte epidermale Barrierefunktion als auch immunologische Defekte sind verantwortlich, dass die Haut des Neurodermitikers massiv mit *S. aureus* kolonisiert ist. Die Erkrankung kann durch daraus resultierende sekundäre Infektionen erschwert werden (Impetiginisierung und oberflächliche Pusteln) (3–5). In den letzten Jahren bestand grosses Interesse an den Mechanismen und Triggerfaktoren, welche der erhöhten mikrobiellen Kolonisierung der Atopikerhaut zugrunde liegen oder die Exazerbation des atopischen Ekzems begünstigen (Review in [6–8, 9]).

Zum einen können *S. aureus*-Zellwandkomponenten eine spezifische Antikörperbildung induzieren. Zum anderen besteht eine dermal lokalisierte Infektabwehrschwäche. Aufgrund immunologischer Prozesse fehlen antimikrobiell wirkende Peptide wie Kathelizidin und Beta-Defensin-2, welche normalerweise von den Keratinozyten exprimiert werden (1). Dadurch wird das Eindringen der Bakterien in die Atopikerhaut erleichtert.

Als wichtiger Faktor konnte bei Patienten mit atopischem Ekzem eine erhöhte Adhärenz von *S. aureus* nachgewiesen werden. Die bakterielle Adhäsion wird über verschiedene Zellwandproteine vermittelt. Die Adhäsionsmoleküle aus der Zellmembran von *S. aureus* docken an epidermales und dermales Laminin und Fibronectin an. Diese haben in läsionaler Haut eine exponierte Lage, was das kutane Andockungsvermögen von *S. aureus* noch verstärkt. Die genauen Mechanismen sind noch nicht be-

Tabelle:

Bedeutung von *S. aureus* beim atopischen Ekzem

- *S. aureus*-Hautkolonisierung bei fast allen Patienten
- Schweregrad, Exazerbation korreliert mit quantitativer *S. aureus*-Besiedlung
- Auftreten von Superinfektionen bei impetiginisierter Haut
- Gründe für das unkontrollierte Wachstum von *S. aureus*-Kolonien:
 - erhöhte Adhärenz der *S. aureus*-Bakterien beim atopischen Ekzem
 - *S. aureus* besitzt die Fähigkeit, sich mit einer Art Bioschutzmantel zu umgeben
 - es fehlen Sphingosine beziehungsweise Defensine oder Kathelizidine
- Sekretion von Exotoxinen/Superantigenen führt zu massiver T-Zell-Aktivierung und induziert spezifische Immunantwort (Exazerbation des Ekzems); kann eine Steroidrezeptorresistenz induzieren
- Antikörper gegenüber *S. aureus*-Zellwandprodukten korrelieren mit Schweregrad, Exazerbation

kannt, doch es wird angenommen, dass durch Kratzen der Haut und durch Interleukin-4-Ausschüttung von Th-2-Zellen die Fibronektinsynthese und Plasmaexsudation von Fibrinogen induziert wird. Dies erleichtert das Andocken von *S. aureus* an die Dermis. Zudem besitzt *S. aureus* die Fähigkeit, sich mit einer Art Bioschutzmantel aus einer hydratisierten Matrix von Polysacchariden (Glykokalix) und Proteinen zu umgeben, welcher die Anhaftung unterstützt (6). Dadurch können *S. aureus*-Kolonien unkontrolliert wachsen (Tabelle).

Immunologisches Netzwerk bei IgE-assoziiertem atopischem Ekzem

In *Abbildung 1* sind die komplexen immunologischen Prozesse beim atopischen Ekzem zusammengefasst. Bei den Betroffenen exprimieren T-Zellen im Blut vermehrt das kutane Lymphozytenantigen (CLA), welches in Verbindung mit dem ebenfalls vorhandenen, die T-Zellen aktivierenden Chemokin CTACK zur Einwanderung von Lymphozyten in die Haut (Skin-homing) führt. In Anwesenheit von antigenpräsentierenden Zellen (APC) der Haut, das heisst dendritischen Zellen und Langerhanszellen,

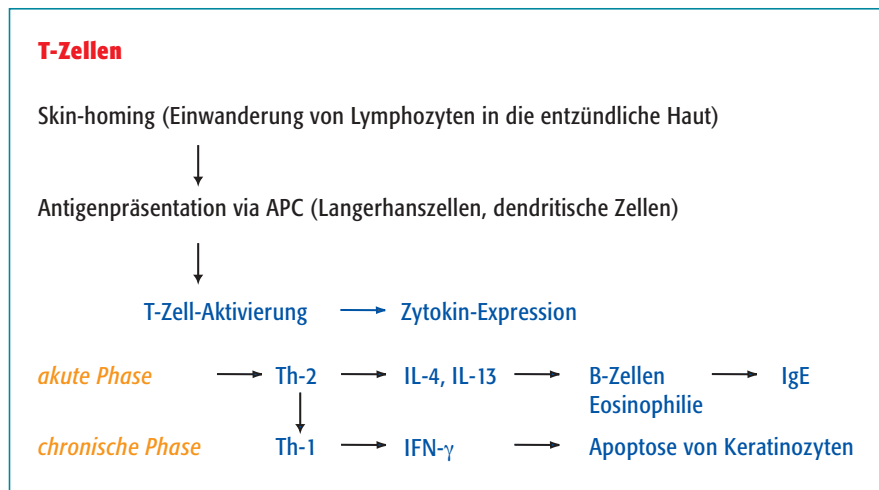


Abbildung 1:
Immunologische Prozesse
beim atopischen Ekzem

können die T-Zellen aktiviert werden. In der nachfolgenden einleitenden Phase exprimieren die aktivierten T-Zellen die Th-2-Zytokine IL-4 und IL-13. Zusätzlich können eosinophile Granulozyten angezogen und durch IL-5-Zytokine aktiviert werden. Diese Th-2-dominierte Immunantwort führt zu einer verminderten Expression von antimikrobiellen Katalysidinen und Beta-Defensinen. Dadurch entsteht die Gefahr einer unkontrollierten Besiedlung der Haut mit Bakterien, Viren und Pilzen. In einem späteren, chronischen Stadium ist IFN- γ das vorherrschende Zytokin, welches das Gleichgewicht der Immunantwort in Richtung Th-1-Typ verschiebt. IFN- γ kann zur Apoptose in Keratinozyten führen, was ein Schlüsselereignis im ekzematösen Prozess des atopischen Ekzems sein kann. Wichtig ist der Umstand, dass sich eine Th-2- und eine Th-1-dominierte Immunantwort nicht gegenseitig ausschließen. Vielmehr handelt es sich um eine biphasische Erkrankung, wie das Auftreten einer akuten Krankheitsverschlimmerung beim chronischen Verlauf eines atopischen Ekzems zeigt. Es wurde postuliert, dass der Wechsel der Th-2- in eine Th-1-Immunantwort via Interleukin-12 durch eosinophile Granulozyten, antigenpräsentierende Zellen und T-Zellen begünstigt wird.

Staphylococcus-aureus-Superantigene

In bis zu 65 Prozent der Fälle produziert *S. aureus* immunmodulierende Toxine wie die Staphylococcus-Enterotoxine A und B sowie das Toxic-Shock-Syndrom-Toxin1. Es handelt sich um Proteine mit hohem Molekulargewicht und Superantigen-Eigenschaften (Review in [9]). *S.-aureus*-Exotoxine/Superantigene binden an die MHC-Klasse-II-Moleküle (major histocompatibility complex) und lösen eine Stimulation der T-Zellen aus (Abbildung 2). Sie indu-

zieren die Einwanderung von T-Zellen mittels Hochregulierung der kutanen lymphozytenassoziierten Antigene (CLA) und Differenzierung durch Zytokinproduktion (IL-4 und IL-10). Dies löst eine Entzündung der Haut aus oder kann eine bestehende verstärken. Es wurde gezeigt, dass beim atopischen Ekzem regulatorische T-Zellen signifikant häufiger zugegen sind. Diese verlieren jedoch ihre immunsuppressive Tätigkeit, wenn sie durch die bakteriellen Antigene aktiviert werden. In Haut, die mit super-

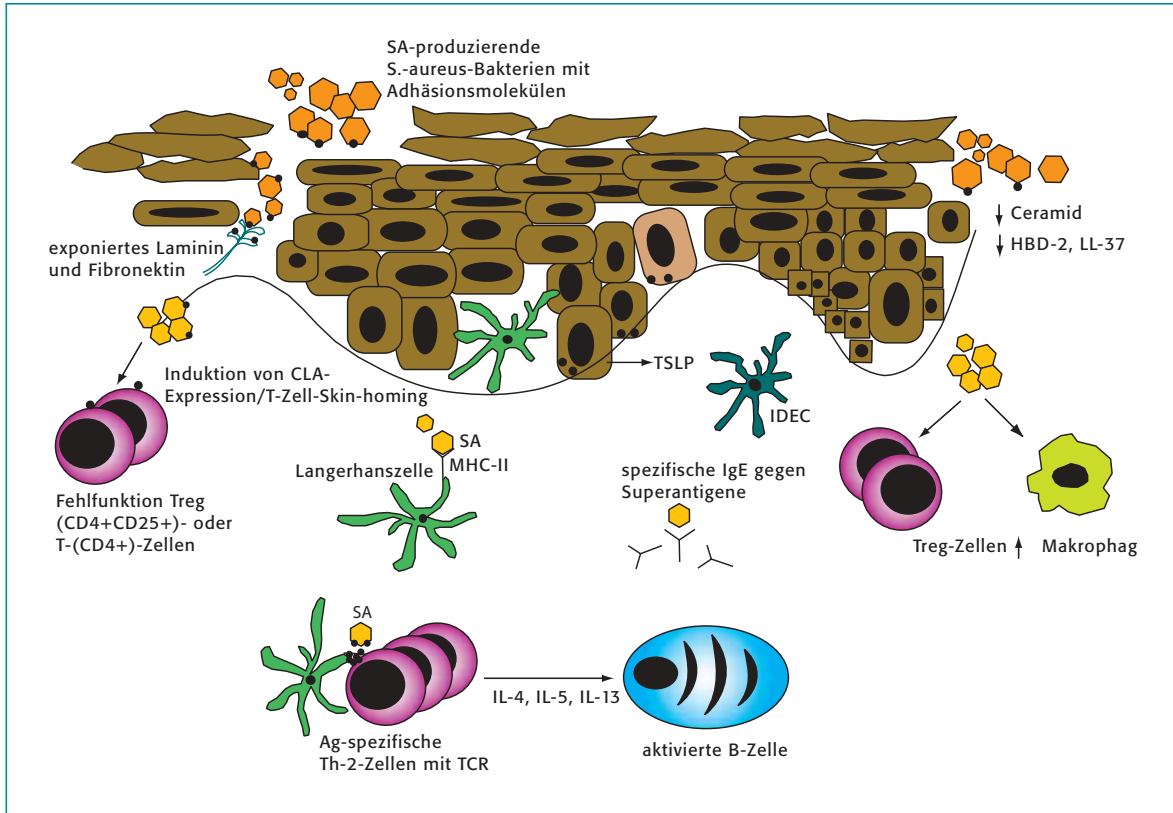


Abbildung 2: Einfluss von bakteriellen Superantigenen auf Atopikerhaut
 SA: bakterielle Superantigene; IDEC: inflammatorische, dendritische epidermale Zellen; HBD-2: Beta-Defensin-2; LL-37: Kathelizidin; MHC-II-Rezeptor: Haupt-Histokompatibilitäts-Komplex II; CLA: lymphozytenassoziiertes Antigen; TSLP: Thymus-Stroma-Lymphopoetin (nach [33])

antigeneproduzierenden *S. aureus*-Bakterien besiedelt ist, funktionieren solche regulatorische T-Zellen nicht adäquat und können zusätzlich weitere T-Zell-Aktivität auslösen sowie die Entzündungsreaktion des atopischen Ekzems verstärken. Zudem können Superantigene eine Resistenz gegenüber Glukokortikosteroiden induzieren. Dieser Vorgang umfasst eine Reihe von Mechanismen, in welche die Superantigene involviert sind und dabei das atopische Ekzem verschlimmern. Diese Vorgänge liefern eine Erklärung für die Schwierigkeiten, die beim Management des atopischen Ekzems auftreten. Darüber hinaus induziert *S. aureus* bei etwa 57 Prozent der Patienten mit atopischem Ekzem die Synthese spezifischer IgE-Antikörper gegen Staphylokokken-Superantigene, während diese IgE-Antikörper bei gesunden Probanden äusserst selten vorkommen. Der Schweregrad des atopischen Ekzems korreliert eher mit den toxinspezifischen IgE-Werten als mit dem Gesamt-IgE der Patienten (7, 10, 11).

Besiedlung durch *Malassezia*-Hefepilze

Der lipophile Hefepilz *Malassezia* siedelt auf der menschlichen Haut in erster Linie in den seborrhoischen

Hautarealen wie Kopf und Nacken. Bevorzugt kommen die Arten *Malassezia sympodialis*, *Malassezia globosa* und *Malassezia restricta* vor. Hefepilze werden bei bis zu 90 Prozent der Patienten mit atopischem Ekzem und nur bei 34 Prozent der gesunden Personen gefunden (Review in [8, 12, 9, 13–15]). Bemerkenswert ist die Beobachtung, dass ausschliesslich Patienten mit atopischem Ekzem (61% von 55 Patienten) gegenüber *M. sympodialis* sensibilisiert waren, hingegen keiner mit Asthma, allergischer Rhinitis, Urtikaria, Nahrungsmittelallergie und auch kein gesunder Teilnehmer (12, 13, 15). Daraus lässt sich schliessen, dass eine IgE-Sensibilisierung gegenüber *M. sympodialis* als immunologischer Marker des atopischen Ekzems dienen könnte. Mögliche Hauptursache für diese spezifische Sensibilisierung scheint die geschädigte Hautbarriere zu sein, die Allergenen den Zugang erleichtert. Bisher wurden 13 *Malassezia*-Allergene charakterisiert (Mal s1–13). Von diesen wurden 8 mittels rekombinanter Technologien zu diagnostischen Zwecken reproduziert (rMal s1, rMal s5–11) (14, 15). Fischer und Autoren führten Atopiepatchtests und Hautpricktests mit verschiedenen dieser rekombinanten Allergene bei Patienten mit atopischem Ekzem durch

und stellten dabei eine bevorzugte Sensibilisierung gegenüber rMal s5, rMal s6 und rMal s9 fest (12). Interessanterweise wurden beim «intrinsischen» Typ des atopischen Ekzems zudem IgE- und T-Zell-medierte Sensibilisierungen gegenüber *M. sympodialis* beobachtet: Sensibilisiert waren 7 von 15 Patienten (47%), die mittels ImmunoCAP-Test untersucht worden waren, sowie 5 von 15 mit Hautprick- und Atopietest untersuchte Patienten und schliesslich 6 von 15 Patienten, bei denen PBMC-Proliferationstests (peripheral blood mononuclear cell proliferation assays) durchgeführt worden waren (12).

Autoreaktivität beim atopischen Ekzem – Hautpilze als Auslöser?

Bei der Pathogenese des atopischen Ekzems können körpereigene Proteine als Autoallergene eine Rolle spielen. In-vitro-Untersuchungen zu IgE-Sensibilisierungen gegenüber verschiedenen Proteinen zeigten das Auftreten von Kreuzreaktionen zwischen den auf der Haut lebenden Pilzen und humanen Proteinen (15). In einer Untergruppe von Patienten

mit atopischem Ekzem spielt die humane Mangansuperoxiddismutase (hMnSOD) eine wichtige Rolle. Es handelt sich hierbei um ein antioxidativ wirkendes Enzym, das die DNA der Mitochondrien vor oxidativem Stress schützt. Mangansuperoxiddismutase ist für die Autoreaktivität bei allergischer bronchopulmonärer Aspergillose bekannt. Betroffene Patienten zeigten in Atopiepatchtests mit rekombinanter hMnSOD deutliche ekzematöse Reaktionen (16, 15). In einer Untersuchung von 69 Patienten mit atopischer Dermatitis wiesen 29 (36 %) eine IgE-spezifische Immunantwort auf hMnSOD auf. Eine solche Reaktivität fand man auch bei Patienten mit nicht atopischem Ekzem. Die spezifischen IgE-Antikörper korrelierten hochgradig mit dem Schweregrad der Erkrankung. Sämtliche auf hMnSOD sensibilisierten Patienten zeigten eine deutlich positive Hauttestreaktion auf den Hefepilz *Malassezia sympodialis*. Die Sensibilisierung auf hMnSOD wird vermutlich durch strukturell ähnliche und somit kreuzreagierende MnSOD von verschiedenen Pilzen wie *Aspergillus fumigatus* und *Malassezia sympodialis* ausgelöst. Diese kommt durch eine sogenannte

molekulare Mimikry zustande: Durch eine (zufällige) molekulare Ähnlichkeit zwischen mikrobiellen und menschlichen Molekülen greifen Abwehrzellen und Immunglobuline auch körpereigene Strukturen an. Es entwickeln sich also Allergien auf körpereigene Bestandteile, und die entzündlichen Hautreaktionen werden kontinuierlich aufrechterhalten (16, 14).

Weitere Triggerfaktoren des atopischen Ekzems

Gemäss «Consensus Report» der EAAI (European Academy of Allergology and Clinical Immunology), der AAAAI (American Academy of Allergy Asthma and Immunology) und der Konsensgruppe PRACTALL (Practical Allergy) können folgende endogene und exogene Faktoren das atopische Ekzem auslösen oder verschlimmern (2):

Stress

Bei Patienten mit atopischem Ekzem ist die stress-induzierte Immunmodulation verändert. Die genauen Mechanismen sind jedoch noch ungenügend erforscht. Möglicherweise spielen neuroimmunologische Faktoren eine Rolle. Im Blut und in den epidermalen Nervenfasern der Patienten findet man zum Beispiel Neuropeptide, die in enger Verbindung mit den Langerhanszellen stehen. Die erhöhten Konzentrationen von Nervenwachstumsfaktor (NGF) und Substanz P im Plasma der Patienten korrelieren eindeutig mit der Aktivität der Erkrankung. Auch die Konzentration an BDGF (brain-derived growth factor) in Blut und Plasma ist erhöht. BDGF schwächt einerseits die Apoptose und verstärkt andererseits die Chemotaxis der Eosinophilen, wie In-vitro-Versuche gezeigt haben.

Nahrungsmittelallergene

Bei einer Untergruppe von Kleinkindern und Kindern mit atopischem Ekzem können Nahrungsmittelallergene nicht nur Typ-I-Soforttypreaktionen wie Urtikaria, Angioödem, Koliken, Asthma und Anaphylaxie, sondern auch ekzematöse Hautausschläge auslösen. Dies geht aus Studien hervor, bei denen plazebokontrollierte Nahrungsmittelprovokationstests durchgeführt wurden (17). Bei einigen dieser Patienten können urtikarielle Reaktionen den für die Erkrankung typischen Kreislauf von Juckreiz – Kratzen – Entzündung in Bewegung setzen. Evidenz für das Konzept, dass Nahrungsmittel zu einer Immunantwort der Haut beitragen können, brachten geklonte nahrungsmittelallergen-spezifische T-Zellen aus Hautläsionen von Patienten mit atopischem Ekzem. Zusätzlich steht fest, dass Nahrungsmittel das

atopische Ekzem sowohl durch allergische als auch nicht allergische Überempfindlichkeitsreaktionen (zum Beispiel Histaminintoleranz) verschlimmern können. Weiter könnte der direkte Hautkontakt mit dem Nahrungsmittel, zum Beispiel beim Zubereiten einer Mahlzeit oder Füttern der Kleinkinder, ein wichtiger Verschlimmerungsfaktor des atopischen Ekzems sein (Protein-Kontaktdermatitis) (18).

Inhalationsallergene

Ab dem dritten Lebensjahr ist die Nahrungsmittelallergie bei Kindern häufig ausgewachsen, doch gewöhnlich kommt es zur Sensibilisierung gegenüber Inhalationsallergenen.

Bereits in den Sechzigerjahren wurde bei Patienten mit atopischem Ekzem mittels Provokationstests gezeigt, dass nach intranasaler oder bronchialer Inhalation mit Aeroallergenen Juckreiz und Hautläsionen auftreten. Ebenso kann eine Pollenexposition eine saisonale Verschlimmerung des Ekzems bewirken (19). Bei einer Untergruppe von Patienten mit atopischem Ekzem konnten ekzematöse Reaktionen ausgelöst werden, indem im Atopiepatchtest auf nicht involvierter Haut Aeroallergene zum Beispiel von Hausstaubmilben, Unkraut oder Tierhautschuppen aufgebracht wurden (20). Gemäss dieser Studie berichteten die Probanden von Ekzemschüben nach Kontakt mit spezifischen Aeroallergenen: 30 Prozent hatten zuvor bereits auf Katzenepithel, 34 Prozent auf Hausstaubmilben (*Dermatophagoides pteronyssinus*) reagiert. Durch Birken- oder Graspollen ausgelöste saisonale Schübe wurden bei 17 bis 20 Prozent beobachtet. Dass Inhalationsallergene bei Patienten mit atopischem Ekzem eine Immunreaktion der Haut auslösen können, zeigten ebenfalls Untersuchungen, bei welchen aus Hautläsionen und Atopiepatchtests gewonnene T-Zellen selektiv auf *D. pteronyssinus* (Der p 1) und andere Aeroallergene reagierten (21, 22).

Reizerzeugende Faktoren

Häufig führen Kleider grober Textur oder aus Wolle zu mechanischer Irritation der Haut und somit zu einer Verschlimmerung des Ekzems. Auch chemische Substanzen, wie sie zum Beispiel bei der Gesichtereinigung verwendet werden, sollten als Reizfaktoren in Betracht gezogen werden. Doch erst wenn nach Weglassen der Substanz die Hautreizung verschwindet, kann der Wirkstoff zufriedenstellend als Reizfaktor identifiziert werden.

Kontaktallergene

Die Rolle des atopischen Ekzems als Risikofaktor für die Entwicklung einer allergischen Kontaktdermatitis sowie dessen Einfluss auf die Resultate der

Atopiepatchtests aufgrund der erhöhten Irritabilität wird kontrovers diskutiert. Die Autoren einer neueren Studie untersuchten die Struktur von positiven Patchtestresultaten der häufigsten Kontaktallergene bei Patienten mit atopischem Ekzem (n = 9020) und gleichaltrigen Nichtatopikern (n = 15 263) (23). Im Vergleich unterschieden sich Reaktionsmuster und Häufigkeit der Sensibilisierungen nicht wesentlich. Eine Ausnahme bildete Bufexamac, bei dem Sensibilisierungen bei Patienten mit atopischem Ekzem dreimal häufiger vorkamen. Die Häufigkeit von einfacher, zweifacher oder mehrfacher Sensibilisierung war bei beiden Gruppen wiederum nahezu identisch. Hinsichtlich Ekzemlokalisationen zeigten sich hingegen Unterschiede: Bei der ersten Gruppe waren Gesicht (7,2%) und Hände (6,6%) häufiger, die Beine (4%) seltener betroffen. Der Vergleich von Beruf, vermuteter Allergenquelle und Begleitfaktoren in beiden Gruppen ergab keine grossen Unterschiede. Was die Sensibilisierung gegenüber Kontaktallergenen betrifft, sind die Unterschiede zwischen Personen mit beziehungsweise ohne atopisches Ekzem jedoch überraschend klein.

Mögliche Langzeittherapeutika und Massnahmen gegen die Entzündung

Die **Basistherapie** des atopischen Ekzems besteht darin, dem Hautbarrieredefekt möglichst gut entgegenzuwirken. Dies geschieht zum einen durch eine optimale und täglich konsequent durchgeführte Hautpflege unter Verwendung von Emollients und Feuchthaltemitteln. Zum andern sollten spezifische und nicht spezifische Triggerfaktoren identifiziert und reduziert werden (2).

Zur **antientzündlichen Therapie** kommen topische Kortikosteroide zur Anwendung. Für eine Langzeitbehandlung sind diese jedoch aufgrund der zahlreichen Nebenwirkungen und des hohen Risikos der Entwicklung einer Glukokortikoidresistenz durch *S. aureus* nicht geeignet.

Die neueren Calcineurininhibitoren Tacrolimus und Pimecrolimus hemmen die Transkription verschiedener Zytokingene der Th-1- und Th-2-Helferzellen. Sie scheinen durch *S. aureus*-Superantigene getriggerte T-Zellen zu blockieren und die Besiedlung mit *S. aureus* wirksam zu reduzieren. Weiter gelten sie als sicher für die Anwendung bei Ekzemen im Gesicht und an den Augenlidern (24–37, 38).

Topische Fuzidinsäure reduziert das Vorkommen und die Populationsdichte von *S. aureus*, ohne dass es dabei zur Resistenzbildung kommt (28).

Ein neuer Behandlungsansatz sind **silberbeschichtete Textilien und Seidenfasern**. Sie reduzieren

wirkungsvoll sowohl die Besiedlung mit *S. aureus* als auch den Schweregrad des atopischen Ekzems (39).

Eine **antimykotische Therapie** mit oralem Itraconazol wurde in einer randomisierten, plazebo-kontrollierten Doppelblindstudie mit Patienten durchgeführt, die an atopischem Ekzem im Kopfhals-Bereich litten (40). Das Ergebnis der systemischen antimykotischen Behandlung war eine signifikante Reduktion auf dem Scoring-Atopic-Dermatitis-(SCORAD-)Index, unabhängig davon, ob eine IgE-Sensibilisierung vorlag oder nicht. Ketocanazol oder Itraconazol inhibieren beide die Produktion von IL-4 und IL-5 sowie die Ergosterolsynthese. Ihre Verwendung bei Patienten mit atopischem Ekzem vermag die Malassezia- und *C. albicans*-spezifischen IgE und das Gesamt-IgE zu senken, was mit einer Verbesserung der klinischen Symptome einhergeht (Review in [15]). Obwohl diese und weitere Studien die Wirksamkeit von antimykotischen Behandlungen sowohl gegen *Malassezia* als auch *C. albicans* bei einem Patientenkollektiv belegen, sind weitere kontrollierte Studien erforderlich, um den tatsächlichen Nutzen solcher Therapien bei breiter Anwendung beurteilen zu können.

Bis anhin gilt die **Hyposensibilisierung** beim atopischen Ekzem nicht als anerkanntes Therapieverfahren. Kontrollierte Doppelblindstudien scheiterten beim Versuch, ein konsistentes Ergebnis und somit einen allgemeinen Nutzen der spezifischen Immuntherapie für diese Patienten nachzuweisen (2). Neulich erschien eine randomisierte Multizenterstudie mit Patienten mit atopischem Ekzem, die gegen Hausstaubmilben sensibilisiert waren. Während eines Jahres wurde die Wirksamkeit einer allergenspezifischen Immuntherapie gegen Hausstaubmilben erprobt. Das Ergebnis zeigte eine dosisabhängige Wirkung auf die Erkrankung (41).

Trotz dieser Fortschritte in der pharmakologischen Behandlung des atopischen Ekzems ist es von grundlegender Bedeutung, dass jeder Patient individuell über die verschiedenen Aspekte der Erkrankung aufgeklärt wird (2). Aus ökonomischen und praktischen Gründen sind strukturierte **Schulungen** anzubieten, die auf Patienten mit moderatem und schwerem atopischem Ekzem und ihre Eltern beziehungsweise Betreuungspersonen abgestimmt sind. Patient und Eltern sollen erlernen, wie sie sich in einen Prozess der Problemlösung hineinbegeben und sich bei der Umsetzung im Alltag realistische kurzfristige Ziele setzen können. Sie sollen darin unterstützt werden, das Leben mit der Erkrankung zu akzeptieren, die angebotenen sozialen Hilfeleistungen adäquat zu nutzen sowie ihre Eigenmotivation zum Durchführen der Therapie zu

stärken. Da das Management der Erkrankung oft einen unvorhersagbaren Verlauf nimmt, hat die Patientenschulung bis heute hohe Priorität (42). ●

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Brunello Wüthrich

Facharzt FMH für Allergologie und Dermatologie

Spital Zollikerberg

Trichtenhauserstrasse 20

8125 Zollikerberg

E-Mail: bs.wuethrich@bluewin.ch

Interessenkonflikte: keine

Literatur:

- Ong P.Y., Ohtake T., Brandt C., et al.: Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *New England J Medicine* 2002, 347, 1151–1160.
- Akdis C.A., Akdis M., Bieber T., et al. for the European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Group: Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Immunology/PRACTALL Consensus Report. *Allergy* 2006; 61, 969–987.
- Grize L., Gassner M., Wüthrich B. et al., on behalf of the Swiss Surveillance Programme on Childhood Allergy and Respiratory symptoms with respect to Air Pollution (SCARPOL): Trends in prevalence of asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis in 5–7 year old Swiss children from 1992 to 2001. *Allergy* 2006, 61, 556–562.
- Hauser C., Wüthrich B. et al.: Staphylococcus aureus skin colonization in atopic dermatitis patients. *Dermatologica* 1985, 170, 35–39.
- Hauser C., Wüthrich B. et al.: Immune response to staphylococcus aureus in atopic dermatitis. *Dermatologica* 1985, 170, 114–120.
- Akiyama H., Hamada T., Huh W.K. et al.: Confocal laser scanning microscopic observation of glycocalyx production by Staphylococcus aureus in skin lesions of bullous impetigo, atopic dermatitis and pemphigus foliaceus. *Br J Dermatol* 2003, 148, 526–532.
- Boguniewicz M., Leung D.Y.M.: Atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006, 117 (suppl), S. 475–480
- Boguniewicz M., Schmid-Grendelmeier P., Leung D.Y.M.: Atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006, 118, 40–43.
- Roll A., Cozzio A., et al.: Microbial colonization and atopic dermatitis. *Curr. Opin. Allergy Immunol* 2004, 4, 373–378.
- Leung D.Y.M., Bieber T.: Atopic dermatitis. *Lancet* 2003; 361, 151–160.
- Leung D.Y.M., Boguniewicz M. et al.: New insights in atopic dermatitis. *J Clin Invest* 2004, 113, 651–657.
- ETAC Study Group: Allergic factors associated with the development of asthma and the influence of cetirizine in a double-blind, randomized, placebo-controlled trial: first results of ETAC. *Pediatr Allergy Immunol* 1998, 9, 116–124.
- Schmid-Grendelmeier P., Fischer B., Wüthrich B.: IgE to Malassezia furfur/M. sympodialis. *ACI International* 2002, 14, 140–142.
- Schmid-Grendelmeier P., Flückiger S. et al.: IgE-mediated and T cell-mediated autoimmunity against manganese superoxide dismutase in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2005, 115, 1068–1075.
- Schmid-Grendelmeier P., Scheynius A., Cramer R.: The role of sensitization to Malassezia sympodialis in atopic eczema. In: Cramer R (Ed). *Allergy and Asthma in the Modern Society: The Scientific Approach*. Chem Immunol Allergy. Basel, Karger, 2006, vol. 91, pp. 98–109.
- Leung D.Y.M., Nelson H.S. et al.: The editors' choice: Autoreactivity in atopic Dermatitis – induced by skin fungi? *J Allergy Clin Immunol* 2005, 115: 895–896.
- Werfel T., Breuer K.: Role of food allergy in atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004, 4, 379–385.
- Wüthrich B.: Contact urticaria and protein contact dermatitis to food. In: Marone G (Ed) *Clin Immunology and Allergy in Medicine*, JGC Editions, Naples, Italy, 2003, pp. 175–182.
- Wüthrich B.: Atopic dermatitis flare provoked by inhalant allergens. *Dermatologica* 189, 178, 51–53.
- Darsow J., Laifaoui U., Kerschenlohr K. et al.: The prevalence of positive reactions in the atopy patch test with aeroallergens and food allergens in subjects with atopic eczema: a European multicenter study. *Allergy* 2004, 59, 1318–1325.
- van Reijssen F.C., Bruijnzeel-Koomen C.A.F.M., Kalthoff F.S.: Skin-derived aeroallergen-specific T-cell clones of Th2 phenotype in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1992, 90, 184–192.
- Sager N., Feldmann A., et al.: House dust mite-specific T cells in the skin of subjects with atopic dermatitis: frequency and lymphokine profile in the allergen patch test. *J Allergy Clin Immunol* 1992. 89, 801–810.
- Hauser C., Wüthrich B. et al.: The Immune response to S. aureus in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1985, Suppl. 114, 101–104.
- Hudson T.J.: Skin barrier function and allergic risk. *Nature Genetics* 2006, 38, 399–400.
- Hultsch T., Kapp A., Spergel J.: Immunomodulation and safety of topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis. *Dermatology* 2005, 211, 174–187.
- Irvine A.D., McLean W.H.I.: Breaking the (un)sound barrier. *J Invest Dermatol* 2006, 126, 1200–1292.
- Johansson S.G.O., Th. Bieber, R. Dahl, et al.: Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organisation, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004, 113, 832–836.
- Leung D.Y.M., Bieber T.: Atopic dermatitis. *Lancet* 2003; 361, 151–160.
- Leung D.Y.M., Boguniewicz M. et al.: New insights in atopic dermatitis. *J Clin Invest* 2004, 113, 651–657.
- Leung D.Y.M., Nelson H.S. et al.: The editors' choice: Autoreactivity in atopic Dermatitis – induced by skin fungi? *J Allergy Clin Immunol* 2005, 115: 895–896.
- Marenholz I., Nickel R. et al.: Filaggrin loss-of-function mutations predispose to phenotypes involved in the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2006, 118, 866–871.
- Novembre E., Cianferoni A. et al.: Natural history of «intrinsic» atopic dermatitis. *Allergy* 2001; 56, 452–453.
- Ong P.Y., Ohtake T. et al.: Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *New England J Medicine* 2002, 347, 1151–1160.
- Palmer C.N., Irvine A.D. et al.: Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2006, 38, 441–446.
- Ravenscroft J.C., Layton A.M. et al.: Short-term effects of topical fusidic acid or mupirocin on the prevalence of fusidic acid resistant (FusR) Staphylococcus aureus in atopic eczema. *Br J Dermatol* 2003, 148, 1010–1017.
- van Reijssen F.C., Bruijnzeel-Koomen C.A.F.M. et al.: Skin-derived aeroallergen-specific T-cell clones of Th2 phenotype in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1992, 90, 184–192.
- Reitamo S., Wollenberger A. et al.: Safety and efficacy of 1 year of tacrolimus ointment monotherapy in adults with atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2000, 136, 999–1006.
- Simon D., Lübke J., Wüthrich B. et al.: Benefits from use of a pimecrolimus-based treatment in the management of atopic dermatitis in clinical practice. *Dermatology* 2006, 213, 313–318.
- Senti G., Steinmann L.S. et al.: Antimicrobial silk clothing in the treatment of atopic dermatitis proves comparable to topical corticosteroid treatment. *Dermatology* 2006, 213, 228–233.
- Svejgaard E., Larsen P.O. 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, 445–449.
- Werfel T., Breuer K. et al.: Usefulness of specific immunotherapy in patients with atopic dermatitis and allergic sensitization to house dust mites: a multicentre, randomized, dose-response study. *Allergy* 2006, 61, 202–205.
- Wüthrich B., Roll A. et al.: Aktuelles zur atopischen Dermatitis (Neurodermitis). *Allergologie* 2005, 28, 92–104.