

Das kutane Mikrobiom: Ausblick für neue Therapieansätze beim atopischen Ekzem

Cutaneous Microbiome: New Therapeutic Options in Atopic Dermatitis

Autor

A. Kolb-Mäurer

Institut

Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Würzburg

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0043-119266> |

Akt Dermatol 2017; 43: 518–523

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Dr. Annette Kolb-Mäurer, Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Würzburg, Josef-Schneider-Straße 2, 97080 Würzburg
kolb_a@ukw.de

ZUSAMMENFASSUNG

Die Sichtweise auf die Pathogenese und Therapie des atopischen Ekzems hat sich durch fortlaufend neue Erkenntnisse über das kutane Mikrobiom geändert. Untersuchungen zum Mikrobiom erkrankter Patienten bestätigten einen Anstieg von *Staphylococcus aureus* sowie parallel dazu die Abnahme insbesondere der gram-negativen bakteriellen Vielfalt in den betroffenen Regionen. Die Interaktion der Haut mit dem Mikrobiom hat Konsequenzen für Immunität und Toleranz des Wirts. Veränderungen der mikrobiellen Zusammensetzung können somit die Entwicklung und den Verlauf des atopischen Ekzems beeinflussen. Aus diesen aktuellen Erkenntnissen der Relevanz des Hautmikrobioms ist neben der gestörten Hautbarriere und den Entzündungsreaktionen auch das Hautmikrobiom mit in die Therapie des atopischen Ekzems einzubeziehen. Neben der anti-inflammatorischen Behandlung sollte die Therapie auch auf einen positiven Einfluss auf das Mikrobiom abzielen. Lokale oder systemische antibiotische und antiseptische Behandlungen können zwar die Kolonisationsdichte von *S. aureus* vermindern, verbessern jedoch nicht zwangsläufig das Mikrobiom. Interessanterweise besitzt Miconazol neben seiner antimykotischen Wirkung zusätzlich antibakterielle Eigenschaften insbesondere gegenüber *S. aureus* und

Corynebakterien. Gram-negative Bakterien werden jedoch durch das Antimykotikum kaum beeinflusst. Eine Lokaltherapie mit Miconazol, gegebenenfalls in Kombination mit einem antientzündlichen Wirkstoff, stellt so eine interessante Alternative zur Behandlung des atopischen Ekzems dar und erweitert das Therapiespektrum anderer bakterieller Hauterkrankungen wie des Erythrasmas und unterschiedlicher Ekzemerkrankungen, die häufig mit Pilzen und Bakterien besiedelt oder infiziert sind.

ABSTRACT

Our views on the pathogenesis and treatment of atopic dermatitis have changed in light of a better understanding of the role of the microbiome.

Investigations of the microbiome in atopic dermatitis patients showed an increase of the proportion of *Staphylococcus aureus* with a parallel decrease of other bacterial strains especially gram-negative species.

The interaction of the skin microbiome with the human host affects both the immunity and the immune tolerance. Thus changes in the composition of the skin microbiome can influence the development and the course of atopic dermatitis.

This is why the microbiome along with the impaired barrier function and the inflammatory reaction need to be targeted in the treatment of atopic dermatitis.

Anti-inflammatory treatment should be combined with a positive alteration of the microbiome.

Local or systemic antibiotic and antiseptic treatment can reduce colonization by *S. aureus* but will not necessarily improve the microbiome.

Miconazol is an antimycotic agent that has also antibacterial properties especially against *S. aureus* and corynebacteria whilst only minimally affecting the gram-negative flora.

Topical treatment with Miconazol in combination with an anti-inflammatory is a valuable therapeutic alternative for atopic dermatitis, and can represent a novel approach in managing other bacterial skin conditions such as erythrasma or various eczemas with frequent fungal and bacterial colonization or infection.



► **Abb. 1** Atopisches Ekzem im Kindesalter: Beugeneckzem mit Nachweis von *S. aureus*.

Atopisches Ekzem

Das atopische Ekzem ist eine der häufigsten chronisch rezidivierenden Erkrankungen des Kindes- und Jugendalters. In Deutschland leiden etwa 13% der Kinder (entspricht der Lebenszeitprävalenz bis zum Alter von 17 Jahren) zumindest zeitweise unter dieser Hauterkrankung [1]. Beim atopischen Ekzem handelt es sich um eine entzündliche, nicht-kontagiöse, multifaktorielle, oft mit starkem Juckreiz einhergehende Hauterkrankung von großer medizinischer und ökonomischer Bedeutung (► **Abb. 1**). Die genetische Prädisposition zusammen mit zahlreichen Auslösefaktoren spielt für die Manifestation der Hauterkrankung eine wichtige Rolle. Die Haut des Neurodermitis-Patienten weist ein Defizit an Ceramiden auf. Zusätzlich liegt bei 20 bis 40% der Patienten eine Mutation im Filaggrin-Gen vor. Das Protein Filaggrin ist an der Bildung der Keratinschicht und somit der Barriere und Hydratation der Haut beteiligt. Der Verlauf des atopischen Ekzems wird durch eine Reihe von Auslösefaktoren wie Infektionen, Kontakt mit Allergenen und Irritantien, Klima und psychische Faktoren beeinflusst. Pathophysiologisch stellt die gestörte Hautbarriere, die mit einer erhöhten Penetration von Allergenen und einem gesteigerten trans-epidermalen Wasserverlust einhergeht, die Grundlage für die Irritabilität und die Entzündungsneigung der Haut dar. Neben der eingeschränkten Barrierefunktion spielen die veränderte Aktivierung des angeborenen Immunsystems und die erhöhte

Suszeptibilität gegenüber *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) eine entscheidende pathogenetische Rolle [2].

Bei der Therapie der atopischen Dermatitis sind die zahlreichen Auslösefaktoren zu berücksichtigen und in einen individuellen Behandlungsplan einzupassen. Die Behandlung des atopischen Ekzems erfolgt stadienadaptiert. Die Grundlage besteht in einer regelmäßigen Basispflege, die in Abhängigkeit der Ausprägung der Entzündungsschübe durch antiinflammatorische Wirkstoffe ergänzt wird. Es kommen sowohl topische Steroide und Immunmodulatoren als auch antiseptische Wirkstoffe zum Einsatz. Die antimikrobielle Therapie besteht aus einer topischen Applikation von Antiseptika (z. B. mit Triclosan, Chlorhexidin oder Octenidin). Topische Antibiotika sollten jedoch aufgrund der befürchteten Gefahr einer Resistenzbildung und auch wegen einer Sensibilisierungsgefahr zurückhaltend eingesetzt werden. Eine Therapie mit systemischen Antibiotika wird bei Ekzemen mit ausgeprägten klinischen Zeichen einer bakteriellen Infektion empfohlen. Dabei sollten gegen *S. aureus* gerichtete selektive antibakterielle Schmalspektrumantibiotika wie Cephalexin oder andere Cephalosporine der ersten Generation zum Einsatz kommen [3].

Mikrobiom – Mensch: Einfluss der Interaktion auf das Immunsystem

Das humane Mikrobiom, auch Mikroflora genannt, ist die Summe aller den Körper besiedelnden Mikroorganismen im Darm, auf der Haut und anderen Lokalisationen wie dem Urogenitaltrakt. Die Diversität des Mikrobioms mit dem Vorhandensein großer Mengen verschiedener Kommensalen umfasst unterschiedliche Bakterien-, Viren- und Pilzarten. Die komplexe Gemeinschaft der Mikroorganismen beeinflusst die Physiologie und die Immunität der unterschiedlich besiedelten Organe. Interaktionen zwischen den verschiedenen Mikroorganismen untereinander und den humanen Zellen sind zum Erhalt einer Homöostase von großer Bedeutung. Bereits in der frühen Kindheit prägt die Wechselwirkung des Immunsystems mit dem Mikrobiom den späteren Verlauf von Immunreaktionen und beeinflusst die Neigung zu Allergie und Autoimmunerkrankungen. Ein funktionierendes Mikrobiom, das sich in einem Gleichgewicht befindet, ist die Voraussetzung für eine normale Entwicklung und die Erhaltung der Gesundheit. Ein Ungleichgewicht der mikrobiellen Flora zu Gunsten von Pathogenen kann Erkrankungen auslösen oder verstärken [4].

Die Haut ist das größte Organ an der Grenze zwischen Wirt und Umwelt und schützt als erste physische Barriere gegen eindringende Pathogene. Die kutane bakterielle Besiedelung beträgt bis zu 1 Milliarde Bakterien pro Quadratzentimeter und übertrifft damit bei weitem die Anzahl unserer eigenen Hautzellen. Neben einer reichlichen Anzahl an Bakterien ist der Hefepilz *Malassezia spp.* als führender Pilz Bestandteil der physiologischen humanen Hautflora. Eine quantitative Kultur-unabhängige Bestimmung bakterieller Keimbesiedlung unterschiedlicher Lokalisationen wird durch die Gensequenzierung der 16s-Untereinheit des bakteriellen Ribosoms ermöglicht.

Einerseits greifen Wirtsfaktoren wie Geschlecht, Alter, Umweltfaktoren, Hygiene und die Anwendung von verschiedenen Hautpflegeprodukten auf das Mikrobiom ein, andererseits beeinflusst das Mikrobiom die Wirtsimmunität und die Kolonisation mit pathogenen Mikroorganismen [4]. Hautbesiedelnde bakterielle Kommensalen wie *Staphylococcus epidermidis* sind in der Lage, sowohl ortständige dendritische Zellen und T-Lymphozyten zu aktivieren [5], um eindringende Bakterien zu bekämpfen, als auch Immuntoleranz zu induzieren [6]. Das Erkennen hoch konservierter molekularer Muster (pathogen-associated molecular patterns, PAMP) auf der zellulären Oberfläche der Mikroorganismen erfolgt durch Mustererkennungsrezeptoren (pattern-recognition receptors, PRR) des angeborenen Immunsystems. Toll-ähnliche Rezeptoren (TLR) sind eine gut charakterisierte Klasse unter den PRR. TLR-2 spielt eine besondere Rolle in der Interaktion mit gram-positiven Bakterien wie *S. aureus*. Die Bindung des PAMP an den Rezeptor verursacht unter anderem in Abhängigkeit verschiedener Ko-Rezeptoren unterschiedliche Immunreaktionen. Die Rezeptorbindung kann sowohl eine Verstärkung der Entzündungsreaktion als auch eine Immunsuppression induzieren. Lipoproteine von *S. aureus* verursachen beispielsweise über die Freisetzung von Interleukin-6 eine Immunsuppression. Diese wiederum kann im Fall der Kolonisierung atopischer Haut zur Ausbreitung von Hautinfektionen führen und letztendlich zur Verstärkung der Entzündung. Die Interaktion von ortständigen Zellen der Haut mit dem Mikrobiom hat somit weitreichende Konsequenzen für Immunität und Toleranz. Ferner beeinflussen sich die Zusammensetzung des kutanen Mikrobioms und die Funktion der epidermalen Barriere gegenseitig. Veränderungen der mikrobiellen Zusammensetzung werden mit der Entstehung unterschiedlicher Krankheiten in Zusammenhang gebracht. Dominiert ein Bakterium oder Pilz, so kann dies auf einen pathologischen Zustand hindeuten [6].

Die Relevanz der *S. aureus*-Kolonisierung für die Pathogenese des atopischen Ekzems

Unterschiedliche Untersuchungen und deren Ergebnisse deuten auf eine mikrobielle Beteiligung an der Pathogenese des atopischen Ekzems hin. In betroffener Haut der Patienten liegt ein verändertes Mikrobiom mit Besiedlung durch *S. aureus* vor [7]. Die Prävalenz der Hautbesiedelung mit *S. aureus* beim Vorliegen eines atopischen Ekzems zeigt im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe den größten Unterschied im Bereich läsionaler Haut. Entzündete Haut des atopischen Ekzems ist zu 70 % mit *S. aureus* kolonisiert, gefolgt von der Nasenschleimhaut (62 % Kolonisierung mit *S. aureus*) und nicht-läsionaler Haut (39 % Kolonisierung mit *S. aureus*) [8]. Aufgrund des Kratzens kann es zum Eindringen der Bakterien in tiefere Hautschichten kommen, was häufig zu nässenden, *S. aureus*-infizierten Ekzemen mit akuter Verschlechterung des Krankheitsbildes führt. Eine Komplikation der bakteriellen Kolonisierung durch *S. aureus* stellt die disseminierte Impetiginisation dar (► **Abb. 2**).



► **Abb. 2** Impetiginisation mit gelben Krusten durch *S. aureus* bei atopischem Ekzem.

Das Vorliegen eines atopischen Ekzems wurde auch als Risikofaktor für eine Besiedlung mit Methicillin-resistenten *S. aureus* (MRSA) identifiziert [9]. Darum sollte das atopische Ekzem bei MRSA-Screeningprogrammen berücksichtigt werden. In Anbetracht der hohen Kolonisationsraten mit *S. aureus* ist das Risiko einer MRSA-Besiedelung erhöht.

Atopische Haut zeigt eine andere mikrobielle Besiedlung als gesunde Haut. Insbesondere während eines Ekzemschubs verliert sich die Diversität des Mikrobioms zu Gunsten einer Dominanz von *S. aureus* und *S. epidermidis*. Diese wiederum kann zum Übergang einer bakteriellen Besiedlung zur Infektion führen und letztendlich zur Verstärkung der Entzündung. Nach erfolgreicher Therapie reduziert sich der Anteil an *S. aureus* und die bakterielle Diversität als Zeichen einer gesunden Haut normalisiert sich [10]. Das Ausmaß der *S. aureus*-Kolonisierung korreliert mit dem Schweregrad des atopischen Ekzems. Da bekannt ist, dass die Reduktion der Besiedlung mit *S. aureus* an den betroffenen Hautstellen eine Linderung der Entzündung bewirkt, sollte eine Therapie auf die Reduktion von *S. aureus* abzielen. Interessanterweise dominiert bei der atopischen Dermatitis ein *S. aureus*-Stamm mit einem single nucleotide-Polymorphismus im Lipase-Gen [11]. Ein spezifisches Targeting gegen *S. aureus*-Stämme könnten den Erfolg einer antibakteriellen Behandlung möglicherweise verbessern.

Weitere Untersuchungen zum Hautmikrobiom zeigten eine geringere Besiedelung der atopischen Haut mit gram-negativen Bakterien wie *Acinetobacter* sowie den gram-positiven

Corynebakterien spp. und *Propionibacterium acnes*. Insbesondere während eines Ekzemschubs verringert sich die Besiedelung mit *Corynebakterien* [10]. Nach einem Schub steigt die Zahl erneut an. Die Dysbiose des atopischen Ekzems beruht somit nicht nur auf der erhöhten *S. aureus*-Anzahl. Eine Beeinflussung des Mikrobioms als Therapieziel des atopischen Ekzems sollte somit nicht nur die Verringerung der Kolonisierung mit *S. aureus*, sondern auch eine Zunahme gram-negativer Bakterien berücksichtigen. Hierin liegt auch der Vorteil einer selektiven antibakteriellen Therapie mit dem Fokus auf *S. aureus*.

In einer irischen longitudinalen Geburtenkohorte mit insgesamt 50 Kindern wurde das Mikrobiom im Bereich vier unterschiedlicher Hautareale (Ellenbeugen, Kniekehle, Nasenspitze, Wangen) zu drei verschiedenen Zeitpunkten während der ersten sechs Lebensmonate bestimmt. Im Verlauf entwickelten zehn der Kinder ein atopisches Ekzem. Im Vergleich zu den hautgesunden Kindern zeigte sich bei den Atopikern bereits im zweiten Lebensmonat eine signifikant unterschiedliche Hautbesiedelung in den Beugen. In diesem Bereich waren weniger kommensale Staphylokokken nachweisbar [12]. Möglicherweise beeinflusst ein mutiertes Filaggrin-Protein bereits in der Neugeborenenperiode das kutane Mikrobiom. Diese Daten lassen vermuten, dass eine kutane Dysbiose eine Rolle in der Initiierung eines atopischen Ekzems spielen könnte. Eventuell schützen kommensale Staphylokokken in der Neugeborenenperiode vor der Entwicklung eines atopischen Ekzems. Im Mausmodell konnte kürzlich gezeigt werden, dass eine Exposition der Haut mit kommensalen Bakterien im frühen Leben Toleranz gegenüber diesen Bakterien induziert [13]. Ob das veränderte Hautmikrobiom einen primären oder sekundären Pathogenitätsfaktor des atopischen Ekzems darstellt, ist bis zum jetzigen Zeitpunkt weiterhin unklar. Dass eine mikrobielle Dysbiose Schübe und die Ausprägung der atopischen Dermatitis beeinflusst, ist jedoch aus den aktuellen Daten zu erwarten.

Über das Potenzial eines therapeutischen Benefits durch Modulation des Mikrobioms ist bisher noch wenig bekannt. Die Idee eines kritischen Fensters im frühen Leben, in dem die Hautexposition gegenüber definierten Mikroben für die Entwicklung des Immunsystems und allergischer Erkrankungen entscheidend ist, wird durch Studien unterstützt, die eine reduzierte mikrobielle Diversität im Darm vor der Entstehung eines Asthma bronchiale zeigen [14]. Daten über den Einfluss des kutanen Mikrobioms auf die Initiierung eines atopischen Ekzems sind aktuell noch limitiert.

Eine prospektive, randomisierte, placebo-kontrollierte Studie konnte zeigen, dass eine kutane Exposition entzündeter Haut atopischer Patienten mit einem Lysat des gram-negativen, nichtpathogenen Bakteriums *Vitreoscilla filiformis* zur Abnahme des Juckreizes und des Krankheitscores führte [15]. In einer aktuellen Studie wurde der Einfluss von kultivierbaren hautbesiedelnden gram-negativen Bakterien von Hautgesunden und Patienten mit atopischem Ekzem untersucht. In unterschiedlichen zellulären Modellen zeigten sich positive Effekte gram-negativer Bakterien von Hautgesunden auf die Hautbarriere, auf Mechanismen des angeborenen Immunsystems sowie auf die Kolonisierungsdichte von *S. aureus*. Zusätzlich konnte in einem Mausmodell der atopischen Dermatitis eine lokale An-

wendung gram-negativer Bakterien von Gesunden auf der entzündlichen Haut zur Besserung der Symptome führen [16]. Interaktionen dieser therapeutisch eingesetzten Bakterien mit den Zellen der Haut, aber auch mit anderen Bakterien wie *S. aureus*, eröffnen ein großes Forschungsfeld mit therapeutischen Perspektiven.

Antimykotika: Eine therapeutische Alternative zu Antibiotika und Antiseptika

Aus diesen aktuellen Erkenntnissen zum Hautmikrobiom bei atopischem Ekzem ist neben der gestörten Hautbarriere und den Entzündungsreaktionen auch das Hautmikrobiom in die Therapie des atopischen Ekzems mit einzubeziehen. Lokale oder systemische, antibiotische und antiseptische Behandlungen können zwar die Kolonisationsdichte von *S. aureus* vermindern, verbessern jedoch nicht zwangsläufig das Mikrobiom. Somit stellt die positive Beeinflussung des kutanen Mikrobioms eine neue therapeutische Strategie dar. Da bekannt ist, dass die Reduktion der Besiedelung mit *S. aureus* und der Anstieg gram-negativer Bakterien an den betroffenen Hautstellen eine Linderung der Symptome bewirkt [10], werden alternative Strategien gesucht, um die „gesunde“ Diversität der entsprechenden Mikroflora wiederherzustellen.

Topische antimikrobielle Behandlungen stellen eine wichtige alternative Therapieoption zur systemischen antibakteriellen Therapie, nicht nur beim infizierten atopischen Ekzem, sondern auch bei anderen impetiginisierten Ekzemen und oberflächlichen bakteriellen Infektionen dar. Im Unterschied zur systemischen Therapie liegen die Vorteile einer antimikrobiellen Lokalthherapie in einem raschen Wirkungseintritt, hohen Wirkstoffkonzentrationen und einem niedrigeren Risiko für das Auftreten systemischer Nebenwirkungen. Lokale Antibiotika sind jedoch aufgrund der Gefahr der Kontaktsensibilisierung, der verzögerten Wundheilung und Resistenzbildung kritisch zu beurteilen. Antiseptika entfalten ihre Wirkung über physikalische und chemische Destruktion der Zellwände oder Denaturierung von Proteinen. Neben ihrer schmalen therapeutischen Breite mit toxischen Effekten und Wundheilungsstörungen bei hohen Konzentrationen ist die antibakterielle Wirkung kaum selektiv und kann das kutane Mikrobiom in seiner Gesamtheit negativ beeinflussen [17]. Umso interessanter sind die In-vitro- und In-vivo-Beobachtungen antibakterieller Wirkungen gegen gram-positive Bakterien von Azol-Antimykotika wie z. B. Miconazol, ein lokal anzuwendendes Breitspektrum-Antimykotikum [18]. In einer aktuellen Untersuchung von Nenoff et al. wurde die minimale Hemmkonzentration von Miconazol auf gram-positive und gram-negative Bakterien untersucht [19]. Dabei wurde ein antibakterieller Effekt gegen gram-positive aerobe Bakterien wie *S. aureus*, *Streptococcus spp.* und *Enterococcus spp.* bei Konzentrationen des Azols zwischen 0,78 und 6,25 µg/ml nachgewiesen, während sich keinerlei Hemmung auf das Wachstum von gram-negativen Bakterien innerhalb einer getesteten Konzentration über 200 µg/ml zeigte. Interessanterweise ergab sich kein Unterschied in der Suszeptibilität gegenüber Miconazol zwischen Methicillin-sensiblen (MSSA), Methicillin-resisten-



► **Abb. 3** „Head-Neck-Form“ des atopischen Ekzems mit Nachweis von *Malassezia furfur*.

ten (MRSA) und Fusidinsäure-resistenten *S. aureus*-Isolaten. Da das Vorliegen eines atopischen Ekzems als Risikofaktor für eine Methicillin-resistente *S. aureus* (MRSA)-Besiedelung identifiziert wurde [9], eröffnet die Lokaltherapie mit Miconazol eine sehr interessante Behandlungsmöglichkeit. Aber auch *Corynebakterien spp.*, die als bakterielle Ursache des Erythrasmas angesehen werden, zeigten ein exzellentes Ansprechen auf Miconazol. Die Behandlung des Erythrasmas erfolgt schon sehr lange empirisch mit topischen Antimykotika aus der Gruppe der Imidazole. Die aktuellen In-vitro-Daten stützen die Effektivität einer Miconazol-Behandlung bei Hauterkrankungen durch *Corynebakterien* wie Erythrasma, bakterielle Intertrigo und Keratoma sulcatum.

Die antimykotische Wirkung entfaltet Miconazol über die Hemmung der Lanosterol-14-Demethylase, ein essentielles Enzym zur Ergosterolsynthese. Der antibakterielle Effekt gegenüber Staphylokokken gelingt möglicherweise über ein homologes bakterielles Enzym, die 14-alpha-Sterol-Demethylase. Zusätzlich korreliert die antibakterielle Aktivität mit der Hemmung eines bakteriellen Flavohämoglobins, eines NO-entgiftenden bakteriellen Enzyms [20]. Die lokale Anwendung der Azole mit ihren kombinierten antimikrobiellen Effekten u. a. gegen Staphylokokken, Streptokokken, Dermatophyten und Hefepilze erweitert die Therapiestrategien bei den nicht selten vorkommenden bakteriellen und mykotischen Mischinfektionen der Haut. Entscheidende Vorteile im Vergleich zu den antibakteriellen Substanzen lägen auch in der geringen Gefahr einer Resistenzentwicklung und Auslösung einer Kontaktallergie. Kombiniert mit topischen Kortikosteroiden stellt Miconazol insbesondere bei infizierten Ekzemen wie der atopischen Dermatitis eine interessante Therapieoption dar [21]. Eine Sonderform des atopischen Ekzems mit ausgeprägter Entzündungsreaktion im Bereich des Gesichts und Nackens wird als „Head-Neck-Form“ des atopischen Ekzems bezeichnet (► **Abb. 3**). Diese schwere, oftmals therapierefraktäre Variante wird häufig durch eine IgE-Sensibilisierung gegenüber dem fakultativ pathogenen Mikroorganismus *Malassezia spec.* hervorgerufen. Eine Sensibilisierung gegen mikrobielle Antigene soll dafür verantwortlich

sein. Bei dieser Variante des atopischen Ekzems stellt die kombinierte antimykotische und antiinflammatorische Lokaltherapie ebenfalls eine effektive Behandlungsoption dar [22].

Weitere Ekzeme wie das nummuläre Ekzem, die mit Pilzen und Bakterien besiedelt sein können, stellen in der Praxis ein häufiges therapeutisches Problem dar. Die Superinfektion kann den Verlauf der Ekzeme komplizieren. Die topische Kombinationstherapie aus Antimykotikum und Kortikosteroid kann jedoch zur raschen Wiederherstellung der defekten Hautbarriere und der Normalisierung des Hautmikrobioms führen.

Interessenkonflikt

Die Autorin erhält ein Honorar zur Erstellung des Manuskripts von der Firma Almirall Hermal.

Literatur

- [1] Schmitt J, Schmitt NM, Kirch W et al. Outpatient care and medical treatment of children and adults with atopic eczema. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009; 7: 345–351
- [2] Leung DY. New insights into atopic dermatitis: role of skin barrier and immune dysregulation. *Allergo Int* 2013; 62: 151–161
- [3] Werfel T, Schwert N, Hansen G et al. The diagnosis and graded therapy of atopic dermatitis. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 509–520
- [4] Rosenthal M, Goldberg D, Aiello A et al. Skin microbiota: microbial community structure and its potential association with health and disease. *Infect Genet Evol* 2011; 11: 839–848
- [5] Naik S, Bouladoux N, Wilhelm C et al. Compartmentalized control of skin immunity by resident commensals. *Science* 2012; 337: 1115–1119
- [6] Volz T, Kaesler S, Skabyska Y et al. The role of the innate immune system in atopic dermatitis. *Hautarzt* 2015; 66: 90–95
- [7] Wollina U. Microbiome in atopic dermatitis. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2017; 10: 51–56
- [8] Totte 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: 687–695
- [9] Daeschlein G, von Podewils S, Bloom T et al. Risk factors for MRSA colonization in dermatologic patients in Germany. *JDDG* 2015; 13: 1015–1022
- [10] Kong HH, Oh J, Deming C et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res* 2012; 22: 850–859
- [11] Chng KR, Tay AS, Li C et al. Whole metagenome profiling reveals skin microbiome-dependent susceptibility to atopic dermatitis flare. *Nat Microbiol* 2016; 1: 16106
- [12] Kennedy EA, Connolly J, Hourihane JO et al. Skin microbiome before development of atopic dermatitis: Early colonization with commensal staphylococci at 2 months is associated with a lower risk of atopic dermatitis at 1 year. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 166–172
- [13] Scharschmidt TC, Vasquez KS, Truong HA et al. A wave of regulatory T cells into neonatal skin mediates tolerance to commensal microbes. *Immunity* 2015; 43: 1011–1021
- [14] Arrieta MC, Stiemsma LT, Dimitriu PA et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Sci Transl Med* 2015; 7: 307
- [15] Gueniche A, Knaut 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 – 1363
- [16] Myles IA, Williams KW, Reckhow JD et al. Transplantation of human skin microbiota in models of atopic dermatitis. *JCI Insight* 2016; 1: 1 – 10
- [17] Höger PH. Topische Antibiotika und Antiseptika – Agentien, Spektren, Nebenwirkungen. *Hautarzt* 1998; 49: 331 – 347
- [18] Alsterholm M, Karami N, Faergemann J. Antimicrobial activity of topical skin pharmaceuticals – an in vitro study. *Acta Derm Venereol* 2010; 90: 239 – 245
- [19] Nenoff P, Koch D, Krüger C et al. New insights on the antibacterial efficacy of miconazole in vitro. *Mycoses* 2017: 1 – 6
- [20] Helmick RA, Fletcher AE, Gardner AM et al. Imidazole antibiotics inhibit the nitric oxide dioxygenase function of microbial flavohemoglobin. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 1837 – 1843
- [21] Mayser P. Treatment of dermatoses: significance and use of glucocorticoids in fixed combination with antifungals. *Hautarzt* 2016; 67: 732 – 738
- [22] Nenoff P, Krüger C, Mayser P. Cutaneous Malassezia infections and Malassezia associated dermatoses: An update. *Hautarzt* 2015; 66: 465 – 484