

Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik im
Dr. von Haunerschen Kinderspital
Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Christoph Klein

**PRÄVALENZ VON MRSA BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN
MIT ATOPISCHER DERMATITIS IN DER
PÄDIATRISCHEN REHABILITATIONSKLINIK SANTA-MARIA**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von
Jakob Krämer
aus Mainz
2022

**MIT GENEHMIGUNG DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN**

Berichterstatter: _____
Prof. Dr. med. Josef Rosenecker

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Andreas Wollenberg
Univ. Prof. Dr. rer. nat. Rainer Haas

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 06.10.2022

ZUSAMMENFASSUNG

In allen Stadien der atopischen Dermatitis (AD) kann eine erhöhte Prävalenz von *Staphylococcus aureus* nachgewiesen werden. Weltweit finden sich abhängig vom örtlichen Antibiotikagebrauch große Unterschiede in der Prävalenz von MRSA („*Methicillin-resistenter-Staphylococcus aureus*“). Für die MRSA-Rate ($\frac{MRSA}{(MRSA+MSSA)}$) in der ambulanten Pädiatrie ist bei vergleichsweise niedrigen MRSA-Raten von 2008 (3,9%) bis 2016 (5,1%) jedoch ein steigender Trend zu verzeichnen. Obwohl die AD im Speziellen nach den Vorgaben des Robert-Koch-Institutes (RKI) in Deutschland nicht als Risikofaktor gilt, wird in vielen MRSA-Screening Tools nach dieser Diagnose gefragt. Weltweit ist kein eindeutiger Trend in Richtung einer inversen oder gleichgerichteten Korrelation von MRSA-Besiedelung und AD festzustellen. Sowohl zu vermehrtem als auch verringertem Risiko einer MRSA-Besiedelung bei AD gibt es diverse Theorien. In dieser Studie sollte die Prävalenz von MRSA bei Kindern mit AD in der Rehaklinik Santa-Maria gemessen werden. Gleichzeitig sollte ein Screening-Tool mit vom RKI veröffentlichten Risikofaktoren für eine MRSA-Besiedelung evaluiert und die MRSA-Besiedelung mit dem SCORAD-Wert in Korrelation gesetzt werden. Obwohl für unser Patientenkollektiv außerordentlich viele MRSA-Risikofaktoren galten und eine Vergleichsstudie bei erwachsenen Patienten mit AD eine erhöhte MRSA-Prävalenz nachgewiesen hat, konnte kein Fall von MRSA-Besiedelung festgestellt werden. Die MRSA-Prävalenz bei AD im Kindesalter ist demnach mit einer Wahrscheinlichkeit von 99,99% geringer als 2% (MRSA-Rate 0–0,5%; 99%–KI). Die Sensitivität des angewendeten Screeningtools kann ohne MRSA-Nachweis nicht umfassend bewertet werden. Da zum aktuellen Zeitpunkt Superinfektionen von MRSA bei AD nicht zu gängigen Komplikationen der Erkrankung gehören, ist die Suche nach der exakten MRSA-Prävalenz eher im Hinblick auf die Ansteckung anderer Patienten von Interesse. Weitere Studien mit großen Fallzahlen (n: >1000) sind deshalb nötig, um valide nachzuweisen, ob Kinder mit AD eine MRSA – Quelle für andere Patienten darstellen und somit die Rechtfertigung für die Frage nach AD im MRSA-Screening zu geben. Solange diese Daten nicht vorliegen, sollte davon abgesehen werden, pädiatrische Patienten mit AD in Screening-Fragebögen ohne Sachgrundlage als scheinbares MRSA-Risiko zu stigmatisieren, um psychische Belastungen, die sich nachweislich negativ auf den Krankheitsverlauf auswirken können zu vermeiden.

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	8
1.1 Allgemeine Grundlagen der atopischen Dermatitis.....	8
1.1.1 Definitionen	8
1.1.2 Historie	9
1.1.3 Epidemiologie.....	9
1.1.4 Klinik.....	9
1.1.5 Immunologische und genetische Grundlagen.....	12
1.1.6 Externale Einflüsse und Umweltfaktoren	15
1.1.7 Pathomechanismus	18
1.1.8 Diagnostische Grundlagen	19
1.1.9 Therapeutische Grundlagen	22
1.1.10 Komplikation, Verlauf und Prognose	26
1.2 Allgemeine Grundlagen der Hautflora.....	28
1.2.1 Mikrobiologische Effekte auf Immunabwehr und Hautaufbau	28
1.2.2 Hautflora bei AD.....	30
1.2.3 <i>Staphylococcus aureus</i> bei AD.....	32
1.3 Grundlagen zu „ <i>Methicillin Resistenter Staphylococcus aureus</i> “	37
1.3.1 Definition.....	37
1.3.2 Grundlagen zur MRSA – Prävalenz & – Rate	37
1.3.3 MRSA-Prävalenz in Deutschland.....	38
1.3.4 MRSA Eradikation.....	42
1.4 Fragestellung.....	42
1.4.1 Studienziel.....	42

2. METHODEN	43
2.1 Studienort.....	43
2.2 Definition der Studienpopulation	43
2.3 Anonymisierung	45
2.4 Studienablauf	45
2.5 Abstriche	46
2.5.1 Mikrobiologische Auswertung	46
2.6 SCORAD	46
2.7 Fragebogen – Risikofaktoren einer MRSA-Besiedelung	48
2.8 Statistische Auswertung	49
3.6.1 Stichprobengrößenberechnung.....	49
3. ERGEBNISSE	50
3.1 Studienpopulation	50
3.2 Prävalenz von MRSA bei AD	52
3.3 Risikofaktoren einer MRSA-Besiedelung	52
3.3.1 Sensitivität & Spezifität der Risikofaktoren einer MRSA-Besiedelung	53
3.3.2 Korrelation von SCORAD und Risikofaktoren einer MRSA-Besiedelung.....	54
4. DISKUSSION	56
4.1 MRSA-Prävalenz Klinikum Santa-Maria	56
4.2 MRSA-Prävalenz bei pädiatrischen AD-Patienten	58
4.2.1 Deutschland	58
4.2.2 Weltweit	59
4.3 MRSA-Prävalenz bei atopischer Dermatitis – Erklärungsansätze	62
5.3.1 Erhöhte MRSA-Prävalenz bei atopischer Dermatitis	62

4.3.2 Verringerte MRSA-Prävalenz bei atopischer Dermatitis.....	64
4.4 Fragebogen zur Risikostratifizierung einer MRSA-Besiedelung.....	66
4.5 Zusammenfassende Beurteilung.....	67
QUELLENANGABE	70
EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	80
CURRICULUM VITAE.....	81

1. Einleitung

1. EINLEITUNG

1.1 ALLGEMEINE GRUNDLAGEN DER ATOPISCHEN DERMATITIS

Die atopische Dermatitis ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen im Kindesalter, die bis zu 20% der Bevölkerung in den Industrieländern betrifft.[11] Sie beginnt meistens in der frühen Kindheit und ist mit vielen weiteren Erkrankungen des s.g. atopischen Formenkreises assoziiert.[12] Die folgende Dissertation befasst sich vorwiegend mit Zusammenhängen von *Staphylococcus aureus* - Besiedelung und atopischer Dermatitis bei Kindern und Jugendlichen. Auf Unterschiede zur selteneren „Late-Onset-AD“, die im Erwachsenenalter beginnt, wird aufgrund des unterschiedlichen Patientenkollektivs nicht näher eingegangen.[13]

1.1.1 Definitionen

Atopie bedeutet eine Überempfindlichkeit gegenüber Umwelteinflüssen, die beim durchschnittlichen Menschen keine Reaktion hervorrufen. Der Begriff entstand ursprünglich aus dem Griechischen. „Atopos“ bedeutet „Fehl am Platz“. [163, S.549] Diese Übersetzung lässt sich nur orientierend auf die pathophysiologischen Vorgänge einer AD beziehen, da die „Überempfindlichkeit“ viel mehr als Fehlregulation an zu sehen ist, die direkte Übersetzung „Fehl am Platz“ jedoch eine Fehlbildung suggeriert.

Synonyme

Seit das Krankheitsbild 1808 von Robert Willan erstmals beschrieben wurde haben sich viele verschiedene Synonyme in der medizinischen Fachsprache etabliert: Atopisches Ekzem, Neurodermitis, Neurodermatitis, endogenes Ekzem, konstitutionelles Ekzem, Prurigo Besnier
In dieser Dissertation wird der Begriff der „atopischen Dermatitis“ (AD) verwendet. [163, S.549]

1.1.2 Historie

Obwohl das Krankheitsbild schon von Robert Willan 1808 beschrieben wurde, bezeichneten Brocq und Jacquet 1891 den Symptomkomplex erstmalig als „Neurodermitis“ bzw. „Neurodermatitis“. Hiermit war eines der Hauptmerkmale der Erkrankung, also die Beziehung aus psychischen Faktoren („Neuron“) und einer entzündlichen Reaktion der Haut („Dermatitis“) hergestellt. Die Beziehung zu anderen Erkrankungen wie Heuschnupfen und Asthma wurde auch bereits vor über 100 Jahren ab 1892 von Besnier beschrieben. [163, S.550]

1.1.3 Epidemiologie

Nach den aktuellen (2014 – 2018) Daten der 2. Erhebungswelle der KIGGS- Studie beträgt die Lebenszeitprävalenz aller Kinder – und Jugendlichen in Deutschland an einer Neurodermitis zu erkranken 12,8% (KI:12,1 – 13,6) [171]. 2–10% aller Erwachsenen weltweit entwickeln außerhalb der Kindheit eine atopische Dermatitis. Diese wird als Late-Onset-AD bezeichnet. [14, 15] 45% der betroffenen Kinder entwickeln die AD innerhalb der ersten 6 Lebensmonate. Bis zum ersten Lebensjahr sind 60% [11] und bis zum vollendeten 5. Lebensjahr 85% der Betroffenen erkrankt. Über die letzten 30 Jahre kann vor allem in den Industrieländern ein Anstieg der Prävalenz beobachtet werden.[11] Von Patienten, die in den ersten beiden Lebensjahren erkranken, fehlen bei über 50% von der Norm abweichende IgE Spiegel [16], wie sie bei vielen AD-Patienten in allen Altersklassen gemessen werden können.[17] Bis zu 70% dieser Patientengruppe mit fehlender initialer IgE-Beteiligung weist eine Remission bis zur Adoleszenz auf.[12] Obgleich ca. 70% der pädiatrischen Patienten mit AD sich ab der Adoleszenz in Remission zeigen, entwickeln viele eine überreaktive sensitive Haut.[19]

1.1.4 Klinik

Die atopische Dermatitis ist geprägt durch eine chronische Entzündung der Haut, Störungen der Hautbarriere mit Austrocknung („*Xerosis Cutis*“) und IgE vermittelter Hypersensitivität gegenüber Nahrungsmittel – und Umweltallergenen.[67] Die Inflammation der Haut variiert in verschiedenen Altersgruppen und kann chronisch oder akut verlaufen. Man unterscheidet eine intrinsische Form ohne IgE-Beteiligung und eine extrinsische Form mit IgE-Erhöhung. Die extrinsische Form geht mit konsekutiver Sensibilisierung gegenüber Nahrungsmittel-, Aeroallergenen und/ oder allergischen Erkrankungen (Rhinokonjunktivitis, allerg. Asthma) einher. [163, S.550]

1. Einleitung

Ekzemmorphologie und Atopiestigmata

Im Akutstadium imponieren unscharf begrenzte Erytheme, Ödeme, intraepidermale Bläschen, Erosionen und Krusten. Häufig treten Infektionen mit *Staphylococcus aureus* (S.a.) auf (Impetiginisierung). Mit der Zeit entwickeln sich durch chronische Entzündungsprozesse infiltrierte Erytheme und Lichenifikation. Durch ständiges Kratzen polierte Fingernägel werden als „Glanznägel“ bezeichnet. [163, S.554]

Es können 3 Phasen unterschieden werden:

- Säuglingsalter: Ekzeme an Wangen und Kopf, Juckreiz mit durch physische Einwirkung verkrusteten, superinfizierten Arealen
- Frühkindliches Alter: Ekzeme betont in Armbeugen, dem Nacken und Streckseiten der Gliedmaßen
- Kindheit/ Adoleszenz: Lichenifikation in Armbeugen, Nacken und Kopf

Neben den Hautveränderungen bei AD können bei manchen Patienten charakteristische Befunde ohne Krankheitswert, sogenannte „Atopiestigmata“ beobachtet werden. [163, 554 – 557]

Hierzu gehören:

- Hyperlinearität der Handflächen
- Dennie – Morgan – Falte (doppelte Unterliedfalte)
- Hertoghe – Zeichen (Rarefizierung der lateralen Augenbrauen)
- Gesichtsbülse
- Halonierete Augen
- Weißer Demografismus (nach Bestreichen der Haut kommt es zu einer reflektorischen Vasokonstriktion)
- Keratitis pilaris (streckseitenbetonte folliculäre, keratotische Knoten)

Neurogene Aspekte der AD

In jeder Phase führt Juckreiz („*Pruritus*“) tagsüber zu Kratzen und konsekutiv zu großflächigen Exkorationen mit superinfizierten Arealen. Nachts führt der *Pruritus* zu Schlafstörungen, die eine starke emotionale Belastung für die Patienten und deren Eltern darstellen, die bis zu manifester Depression führen kann. [12, 67] Wie die Bezeichnung „Neurodermitis“ suggeriert, besteht ein enger Zusammenhang zwischen Stressoren und der Krankheitslast der AD. Durch den ständigen Juckreiz ausgelöster Schlafmangel, soziale Deprivation aufgrund der auffälligen Hautläsionen und notwendige häufige Therapien bedingen eine emotionale Belastung, die als solche den Fortschritt der Erkrankung fördern kann.

In akuter Inflammation konnte bei Patienten mit AD vermehrt IL-31 nachgewiesen werden, dass bei Mäusen zur Induktion von Juckreiz und Dermatitis führt. Auch der Nachweis von „Substanz P“, „nerve growth factor“ oder „Neurotrophin-4“, die direkt auf sensorische Nervenzellen wirken können, legt die enge Beziehung von Nervensystem und Haut in der Entstehung und dem Fortschreiten der AD nahe. [163, S. 552 – 553]

Lokalisierte Ekzeme und Sonderformen der AD

Eine häufige Sonderform der AD ist die auch als „Sandbox Dermatitis“ bezeichnete „Dermatitis papulosa juvenilis“, die bevorzugt in Sommermonaten zu kleinen, gruppierten, Papeln mit lichenoidem Aspekt an Ellbogen und Knien führen. Diese Hautveränderungen heilen meist spontan und ohne Folgeerscheinungen wieder ab, können jedoch saisonal rezidivieren. Auch die Pityriasis alba als Folge von verringerter UV-Exposition durch Schuppung der Oberhaut hat keinen besonderen Krankheitswert. Im Gegensatz zur Vitiligo sind die weißen Herde meist nicht glatt begrenzt und zeigen die ursächliche feine Schuppung. Beim Erwachsenen kann die AD sich als sogenannte „Head Neck Shoulder Dermatitis“ ausprägen. Hier können *Malassezia*-Hefen eine große Rolle spielen. Diese Form der AD führt häufig langfristig zu juckenden Knoten, die sich als therapieresistent erweisen können.

Schlussendlich kann eine AD sich auch an besonderen Lokalisationen, wie der beharrten Kopfhaut, den Augenlidern, Ohrläppchen, sowie als s.g. Cheilitis sicca mit Juckreiz und Brennen an den Lippen äußern. Isolierte trockene Ekzeme an Fingern- und Zehenkuppen können als Pulpitis sicca bezeichnet werden und treten häufig im Winter auf. Auch eine Beteiligung der Genitalregion kann vorkommen. [163, S.563]

1. Einleitung

1.1.5 Immunologische und genetische Grundlagen

Inside–outside/ Outside–inside – Theorie

Viele verschiedene pathogenetische Theorien wurden in den letzten Jahren aufgestellt und vielfach kontrovers diskutiert. Bis heute ist die Pathogenese der Erkrankung nicht endgültig geklärt.

Die pathogenetischen Mechanismen, die in der Inside–Outside– und Outside–Inside–Theorie zum Ausdruck kommen, gleichen einer „Henne–Ei“-Problematik, da sie dieselben Faktoren in unterschiedlicher kausaler Reihenfolge als ursächlich für die Entstehung einer AD ansehen.

Die Inside–Out–Theorie geht davon aus, dass der pathogenetische Ursprung der AD in einem Defekt des Immunsystems (siehe: „*Genetische Grundlagen bei AD*“, S.13), liegt. Die so entstehende Hyperaktivität des Immunsystems führt zu IgE – Sensibilisierung, konsekutiv zur Entzündungsreaktion mit einer Störung der Hautbarriere und zum Eindringen von Keimen und Antigenen, was zu weiterer Inflammation und Sensibilisierung führt.

Die Outside–Inside–Theorie sieht den pathogenetischen Ursprung in einem Defekt der Hautbarriere (siehe: „*Genetische Veränderungen des Hautaufbaus bei AD*“, S.14), der konsekutiv zum Eindringen von Keimen und Antigenen führt. Hierdurch kommen Immunzellen mit mehr Antigenen (Toxine, LPS) in Kontakt, was zu einer IgE– Sensibilisierung und Inflammation führt.

Elias et al. postulierten vier Argumente (im Folgenden zu dreien zusammengefasst), weshalb die Inside–Out–Theorie von ihrem Standpunkt aus widerlegt ist [31]:

1. Auch Hautabschnitte ohne aktive Entzündung weisen eine Hautbarrierestörung auf: Inflammation geht also immer mit Hautbarrierestörung einher. Hautbarrierestörung zieht jedoch nicht immer Inflammation nach sich.
2. Hautbarrierestörung und Krankheitslast sind direkt korreliert.
3. Allgemeine rückfettende Therapie und spezielle (Ceramid–basierte) Austauschtherapie, die auf die Veränderungen im Fettaufbau der Haut zielen, normalisieren den Hautaufbau und führen in den meisten Fällen zu verringerter Entzündung.[32] In den Augen der Autoren ist dies nur mit primär– und nicht sekundärpräventivem Einfluss vereinbar. (vgl. „*Primärprävention*“, S.23)

Genetische Grundlagen bei AD

Die Konkordanzrate monozygoter Zwillinge in Bezug auf AD beträgt 77%. Dass diese sich bei dizygoten Zwillingen auf 15% reduziert, unterstützt die s.g. Inside-Out Theorie.[20] Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass assoziierte Erkrankungen des atopischen Formenkreises wie allergische Rhinitis und allergisches Asthma bei den Eltern, das Auftreten von AD bei den Kindern begünstigen.[21] In Studien konnten bis heute mindestens 32[11] verschiedene Genloki mit der Entstehung einer AD in Verbindung gebracht werden, die sich zum einen in Veränderungen des Immunsystems und zum anderen in Veränderungen des Hautaufbaus äußern. [11, 12]

Genetische Veränderungen des Immunsystems bei AD

Eine übergeordnete Rolle in Bezug auf Veränderungen des Immunsystems scheint hierbei das Chromosom 5q3133 zu spielen, das u.a. für mehrere Interleukine (Il-4, Il-5, Il-12, Il-13, GM-CSF) codiert, die die IgE – Ausschüttung beeinflussen.[21, 22] Die Ausschüttung und Produktion von IgE und Antikörper-Switch von Ig-M zu IgE durch B-Lymphozyten wird unmittelbar positiv durch Il-4, Il-5 und Il-13 beeinflusst, welche ihrerseits durch Th2-Zellen produziert werden. Th1-Zellen unterdrücken dagegen über Il-31 und Interferon- γ die IgE-Produktion von B-Lymphozyten.[12] Bei atopischer Dermatitis findet sich ein Ungleichgewicht zwischen Th1- und Th2-Zellen, und zwar in Richtung Th-2-Zellen mit konsekutiv höherer IgE Produktion (s.g. „*Th-2-Shift*“).

Polymorphismen im Il-18 – Gen, die bei AD-Patienten nachweisbar sind und zur Hochregulierung der Il-18-Ausschüttung führen, stehen im Verdacht, maßgeblich für diesen „Th-2-Shift“ verantwortlich zu sein, da Il-18 die Ausschüttung von Il-4/ Il-13 und damit letzten Endes die IgE-Produktion verstärkt. [23]

Ahmad-Nejjad et al. Konnten darüber hinaus zeigen, dass Mutationen in den Rezeptoren des angeborenen Immunsystems (Polymorphismen in den TLR = Toll-Like-Rezeptoren), die für andere Erkrankungen (Lepra, Septischer Schock, LPS Hyposensibilität) bereits nachgewiesen werden konnten, auch bei 23,5% der Patienten mit AD zu finden waren, wohingegen die Kontrollgruppe (n=39) nur 5% bemaß. [24, 25]

Ob diese Veränderungen Ursache oder Folge der atopischen Dermatitis sind, bleibt fraglich, da epigenetische Mechanismen auch bei atopischer Dermatitis denkbar sind.

1. Einleitung

Genetische Veränderungen des Hautaufbaus bei AD

Il-4, das wie bereits angesprochen bei AD durch die TH1-/Th2 – Dysbalance vermehrt produziert wird, hat darüber hinaus einen suppressiven Einfluss auf die Bildung von Filagrin [26] und Desmoglein 3[27], die einen wichtigen Bestandteil der extrazellulären Matrix darstellen. Durch die übermäßige Produktion kommt es bei AD zur strukturellen Schwäche im Hautaufbau.

Bei 30% der AD-Patienten in Europa lässt sich außerdem eine Mutation des Filagrin-Gens nachweisen [28, 29]. Ein Zusammenhang zwischen einem Filagrin-Defekt auf Chromosom 1q21.3, allergischem Asthma und atopischer Dermatitis konnte bereits nachgewiesen werden.[12] Eine Nullmutation des Filagrin (FLG)-Gens kann dagegen zu Ichthyosis vulgaris, einer semidominanten Hauterkrankung, führen, die sich durch Xerosis und Hyperlinearität der Handflächen auszeichnet. Das Risiko dieser Patienten, eine AD zu entwickeln ist um das Dreifache gegenüber der Normalbevölkerung erhöht.[11] Jedoch hat der FLG-Gendefekt nur eine Penetranz von 40%, weshalb er weder als suffizient noch als notwendig in der Pathogenese der AD angesehen werden kann. [30, 31]

Neuere Studien lassen darauf schließen, dass weitere Defekte des Hautaufbaus wie „*Trypsin des Stratum Corneum*“ [28] und „*new epidermal collagen*“ [29] eine große Rolle in der polykausalen Entstehung einer atopischen Dermatitis spielen.[11, 12]

1.1.6 Externale Einflüsse und Umweltfaktoren

Auch wenn genetische/ immunologische Faktoren einen großen Einfluss auf die Entstehung der AD haben, liefern sie – unabhängig ob Inside–Outside oder Outside–Inside – keine ausreichende Erklärung für den selektiven Anstieg der Prävalenz der AD in den westlichen Industrienationen. [33, 34] Im Folgenden möchte ich auf eine Reihe von äußeren Faktoren eingehen, die in der Ätiopathogenese der AD eine Rolle spielen könnten.

Hygiene-Hypothese

Schon im Jahr 1989 postulierten Strachan et al. die Hygiene-Hypothese.[35] Seitdem wurde sie von vielen Autoren aufgegriffen und ausgebaut. Studien haben ermittelt, dass das Leben in Städten das Risiko für AD erhöht.[36] Sogenannte „Migrantenstudien“ konnten darüber hinaus belegen, dass aus Schwellenländern in die westlichen Industrienationen zugezogene Individuen demselben (höheren) Risiko unterliegen wie Ansässige, was (abgesehen von epigenetischen Faktoren) eine genetische Beteiligung in den Hintergrund rückt.[37, 38] Auch kleine Familien und höherer sozioökonomischer Status stellen einen Risikofaktor dar.[39, 40] Bei Müttern, die während der Schwangerschaft direkten Kontakt zu Farmen hatten, konnte eine absolute Risikoreduktion um 42% für die Entwicklung einer AD des Kindes gemessen werden. Wurden die Kinder postnatal weiterhin der Farm ausgesetzt, führte dies zu höheren Risikoreduktionen.[41] Auch der Konsum unpastorisierte Milch wirkt protektiv. [41–43] Des Weiteren reduziert sich das Risiko um bis zu 28%, wenn ein Hund gehalten wird. Es ist anzumerken, dass sich das Risiko in der betreffenden Studie [41] nur für Patienten ohne FLG-Mutation verringerte. Bei Patienten mit dieser Mutation erhöht sich das Risiko sogar, was auf einen protektiven Faktor durch die hierdurch entstehende Hautflora schließen lässt, solange keine Hautbarrierestörung vorliegt. [44, 45]

1. Einleitung

Heute wird in vielen Studien von der „revised“ – also der überarbeiteten – Hygiene-Hypothese gesprochen, wonach es durch hohe Hygienestandards zu einer „Unterforderung“ der regulatorischen T-Zellen und konsekutiv zu einer Überaktivität von T-Helferzellen (Th-1/Th-2 – Dysbalance) mit folgender Atopie kommt. [46–49] Es gibt Hinweise, dass Unterschiede in der Darmflora von Neonaten hier eine entscheidende Rolle spielen (siehe: „*Primärprävention*“, S.23). Jedoch zeigen Studien zu diesem Thema und zur Wertigkeit des Einsatzes von Pro-, Pre- und Symbiotika zur Prävention und Behandlung von AD so divergente Ergebnisse, dass hier von keiner Evidenz gesprochen werden kann. [96]

Infektionen

Inwiefern Infektionen der Kindheit sich auf die Prävalenz der AD auswirken, unterliegt starken therapeutischen Einflüssen. So konnten Schmitt et al. nachweisen, dass die Antibiotika und nicht die Keime für eine Risikoerhöhung in Bezug auf die Entwicklung einer AD verantwortlich sind.[50] Widersprüchliche Studien liegen zu Windpocken [51, 52], pränatalen Infektionen [53, 54] und *Helicobacter pylori* [55, 56] vor. Eine Kohortenstudie aus Uganda (N:104) konnte einen protektiven Faktor (ARR 74%) von Wurminfektionen bei Schwangeren im letzten Trimenon auf eine Entstehung der AD des Säuglings bis 15 Monate messen.[57] Eine doppelblinde, randomisierte und kontrollierte klinische Studie mit 2507 Schwangeren aus einem Parasiten – endemischen Gebiet (hauptsächlich Ancylostomatidae und Schistosomen) behandelte daraufhin alle Patienten prophylaktisch mit Albendazol oder Praziquantel und konnte für beide Medikamente einen signifikanten Anstieg der AD – Prävalenz bei den Säuglingen bis zum 1. Lebensjahr im Vergleich zur Kontrollgruppe feststellen.[58] Dies könnte aufgrund der hohen ARR auf einen protektiven Faktor durch pränatale Wurminfektionen hinweisen. Jedoch sind auf Grund der kurzen Nachbeobachtung bis zum 1. Lebensjahr statistisch gesehen nur 60% der möglichen AD-Fälle abgedeckt (vgl. „1.1.3 Epidemiologie“, S.9).

Antibiotika

Laut einer Metaanalyse von Flohr et al. korreliert der frühkindliche (auch pränatale) und häufige Antibiotikakonsum mit Early-Onset-AD (OR: 1,43; CI 1,36-1,49). Der Zusammenhang ist am deutlichsten für Makrolide und Cephalosporine nachweisbar, wohingegen der Effekt für Schmalspektrum-Antibiotika wie Penicilline geringer ausfällt. Die meisten Autoren machen eine Veränderung der gastralen Mikroflora für die Entstehung der AD verantwortlich. Im Vergleich zu gesunden Kindern finden sich bei AD-Patienten weniger *Lactobacilli* (vgl. S.15) und mehr *Staphylococcus aureus*. Diese Veränderungen können einer atopischen Dermatitis vorausgehen. [59-61]

Impfungen

Ein weiterer wichtiger Faktor, der das Immunsystem in der frühen Kindheit beeinflussen könnte, sind Impfungen. Da nach den aktuellen Empfehlungen der STIKO [62] („ständige Impfkommision des Robert-Koch-Institutes“) 74% aller Standardimpfungen in Deutschland in den ersten zwei Lebensjahren durchgeführt werden und sich im selben Zeitraum das kindliche Immunsystem entscheidend entwickelt, könnte ein Zusammenhang mit atopischen Erkrankungen bestehen.

Eine dänische Querschnittsstudie (N: 9744) [63] konnte bei Kindern (3-15 Jahre), die nach damaligem Impfschema (2003) zweimal MMR-Impfstoff (15-Monate & 12 Jahre) erhalten hatten („Mumps-Masern-Röteln“), ein nahezu 2-fach erhöhtes Risiko für eine AD messen. Dies würde der Hygiene-Hypothese widersprechen, da es sich um Lebendimpfungen handelt, die somit einem Erregerkontakt ähneln. Jedoch unterlag die Studie einem beträchtlichen „Selection Bias“, da vornehmlich höher gebildete Eltern an der Umfrage teilnahmen, was als eigenständiger Risikofaktor für die Entwicklung einer AD angesehen wird [39, 40]. Aus rechtlichen Gründen war es der Studiengruppe nicht erlaubt, diese sozioökonomischen Faktoren in die statistische Analyse einzubeziehen.

1. Einleitung

Eine große englische Studie (2004, n: 29.238) [64] konnte neben einer gleichgerichteten Korrelation zwischen MMR-Impfstoff und AD-Risiko zusätzlich auch einen signifikanten Zusammenhang mit der Diphtherie-, Pertussis-, Polio-, Tetanusimpfung herstellen. Jedoch konnte diese Korrelation nur in der Patientengruppe mit dem niedrigsten Arzt-Patienten-Kontakt gemessen werden, was das Ergebnis insofern beeinflusst, dass nur die ärztliche Diagnose AD zu einem positiven Voting führte. Eine Querschnittsstudie der Charité Berlin [65] konnte dagegen einen protektiven Effekt von Impfungen auf AD-Risiko messen. Auch in dieser Studie fand der sozioökonomische Status in der Confounderanalyse keine Beachtung. Nach den Autoren ist jedoch davon auszugehen, dass Impfungen das Risiko auf AD zumindest nicht erhöhen.

Allgemein lässt sich sagen, dass zum heutigen Zeitpunkt ein Großteil der Literatur keine Korrelation zwischen AD und Impfungen herstellen konnte und dass die meisten Studien aufgrund der hohen Impfraten einen Mangel an Kontrollgruppen aufweisen. Außerdem ist es aus organisatorischen, rechtlichen und ethischen Gründen nahezu unmöglich, alle relevanten Confounder (sozioökonomischer Status, Ernährung, Bildung) auszuklammern.

Die S2k-AWMF Leitlinie atopische Dermatitis empfiehlt nicht während eines Ekzemschubs und nicht in Hautarealen, die mit Pimecrolimus und/ oder Tacrolimus behandelt wurden, zu impfen, da dies ähnlich wie virale Infektionen zu Exzazerbation bzw. zu systemischen Wirkungen der Dermatika führen kann.[66]

1.1.7 Pathomechanismus

Grundmerkmal der AD ist eine Störung der Hautbarriere mit daraus resultierendem Wasserverlust. Die Austrocknung der Haut („Xerosis Cutis“) führt zu Juckreiz, der zum Kratzen und damit verbundener erneuter Schädigung der Hautbarriere führt. Diese mechanische Irritation führt schlussendlich zu Entzündungsprozessen und zum Einbringen von Irritantien und Allergenen in tiefere Hautschichten, die dort multiple hochkomplexe Reaktionen hervorrufen, die in ihrer Gesamtheit die AD direkt, aber auch assoziierte atopische Erkrankungen negativ beeinflussen. Die Erkrankung ist durch ein verändertes Gleichgewicht von Immunzellen geprägt, die unter 1.3.2 näher erläutert werden. Die Veränderungen des Hautaufbaus werden 1.3.5 beschrieben. [163, S.551]

Histopathologie und Hautbarrierestörung

Ein klinisches Hauptmerkmal der AD ist die Xerosis Cutis. Verschiedene Mechanismen werden als hierfür zugrundeliegend diskutiert. Zum einen führt die Dysregulation der Ceramid-Zusammensetzung in atopischer Haut zu einer verminderten Kapazität Wasser zu speichern. Darüber hinaus ist der Haut-PH-Wert durch mehrere Faktoren erhöht, was zum einen direkte Entzündungsreaktionen innerhalb des Stratum corneum auslösen und zum anderen über fehlerhafte Sekretion von Lamellen Körperchen die Hydratation direkt negativ beeinflussen kann. Eine Synthesedefekt oder Reduktion von Filaggrin, wie er bei manchen Patienten mit AD nachweisbar ist, scheint hier eine Schlüsselrolle zu spielen.

Im Gegensatz zum makroskopischen Bild können histopathologische Veränderungen während der Inflammation weniger deutlich imponieren. So finden sich intra – und interzelluläre Ödeme (Spongiose) bei meist noch bestehender Orthokeratose des Stratum corneum. In tieferen Hautschichten zeigt sich ein lymphohistiozytäres Infiltrat. Im Verlauf der Erkrankung kommt es meist zu Epidermishyperplasie mit Parakeratose und Einwanderung von inflammatorischen dendritischen Zellen (IDEC). [163, S.552]

1.1.8 Diagnostische Grundlagen

Die Diagnose einer atopischen Dermatitis wird meist durch das typische klinische Erscheinungsbild, einer evtl. bestehenden atopischen Diathese und vorhandenen allergischen Begleiterkrankungen gestellt. Eine histologische Untersuchung ist höchstens zur Abgrenzung zu anderen Dermatosen notwendig. In der Vergangenheit wurden viele Scoring Systeme entwickelt, die die Diagnosestellung vereinfachen sollen. Da sich jedoch meistens ein sehr eindeutiges klinisches Bild zeigt, steht in der Diagnostik bei AD die frühe Erkennung von Begleiterkrankungen des atopischen Formenkreises (Asthma bronchiale, Rhinokonjunktivitis, Allergie) und Provokationsfaktoren (Passivrauchen, psychische Belastungen, Aeroallergene, Freizeitverhalten, Hormonelle Faktoren) im Vordergrund. [163, S.561]

1. Einleitung

UK Diagnostics Criteria

In der Vergangenheit wurden viele verschiedene diagnostische Kriterien entwickelt, um eine atopische Dermatitis zu erkennen und gleichzeitig möglichst von anderen Dermatosen abgrenzen zu können. Weltweites Ansehen erreichten Hanifin et al., die 1980 27 Kriterien einer atopischen Dermatitis entwickelten.[68] Mit 78% Spezifität zeigten sich diese Kriterien zur Abgrenzung von anderen Dermatosen nicht valide.[66] Eine britische Arbeitsgruppe entwickelte in den 90er Jahren ein Haupt- und fünf Nebenkriterien (siehe S.8, Tabelle 1) Im Unterschied zu vielen weiteren Scores haben sich diese „*UK Diagnostics Criteria*“ im internationalen Raum als valide und spezifisch durchgesetzt.[69] In Deutschland findet der Erlanger-Atopie-Score von Diepgen et al. (1996) bei berufsdermatologischen Fragestellungen Anwendung. [163, S.561]

UK – Diagnostics Criteria

Hauptkriterium	Nebenkriterien
Juckreiz	Hautfalten sind beteiligt (<i>insbesondere Flexorenseiten, Knöchel, Arm-/Kniebeugen, periorbital oder Nacken (Wangen bei Kindern < 10. Lebensjahr)</i>)
	Asthma oder allerg. Rhinitis (<i>oder pos. Familienanamnese bei Kindern < 4. Lebensjahr</i>)
	Symptome < 2. Lebensjahr
	Trockene Haut in letzten 2 Jahren
	sichtbare Dermatitis
	> 4. LJ: Flexorenseiten
	< 4. LJ: Wangen, vorderer Kopfbereich oder Extensorenseiten

Tabelle 1: 1 HK und mind. 3 NK müssen für die Diagnose atopische Dermatitis erfüllt sein. (Sensitivität: 80%/Spezifität 97%) [70, 71]

Allergologie

Da bei Patienten mit AD eine Allergiediagnostik häufig auf viele Stoffe positiv ausfällt, ist die Bestimmung der Relevanz einzelner Allergene für die AD von besonderer Bedeutung. Andernfalls kann ein Leben mit multiplen, zum Teil unnötigen, Entbehungen eine große psychische Belastung bedeuten, die sich ihrerseits negativ auf den Krankheitsverlauf auswirkt. Es ist also von elementarer Bedeutung, apparative Befunde in der Praxis durch klinische Provokationstestung zu beweisen, bzw. die negativen Auswirkungen bestimmter Allergene durch geplante und dokumentierte Karenzmaßnahmen am verbesserten Krankheitsbild darzustellen.

1. Einleitung

Ungezielte Diäten können nicht nur zu Mangelerscheinungen, sondern durch einen Verlust der Toleranz auch zu Nahrungsmittelallergien führen. Zur Ermittlung der Soforttyp-Sensibilisierungen kann ein Prick – oder Intradermaltest verwendet werden. Ein Epikutantest sollte zur Ermittlung von Kontaktallergien genutzt werden. Der Atopie-Patch-Test kann zur Erkennung von Aeroallergenen die Diagnostik erweitern, da er auch in Abwesenheit von IgE T-zelluläre Sensibilisierungen erfasst. Die Bestimmung von Gesamt-IgE-Spiegeln und patientenindividuellen allergenspezifischen-IgE-Spiegeln kann für eine Allergie wegweisend sein. [163, S.562 - 563]

1.1.9 Therapeutische Grundlagen

Die Therapie der AD erfordert ein multimodales, interdisziplinäres und stufenbasiertes Vorgehen. Die Patientenedukation spielt in Bezug auf die konsequente Vermeidung individueller Irritanzen (Provokationsfaktoren wie Baumwolle, Seifen, Pflaster) und die Compliance gerade für rückfettende Basispflege eine wichtige Rolle.[74] Auf allen Behandlungsebenen kann es erforderlich sein, interdisziplinär (beinhaltet klassischerweise Psychotherapie, Arbeitsmedizin, Dermatologie) vorzugehen. Da Dermatika für die Basispflege in den Kosmetikbereich fallen, sind zum einen bis heute fast keine randomisierten klinischen Studien durchgeführt worden und zum anderen werden die Kosten hierfür selten von den Krankenkassen übernommen, was sich auf die Compliance der Patienten auswirken kann. [66]

Die topische Therapie besteht je nach Schweregrad der AD in der Kombination von rückfettender Basispflege, antiinflammatorischen Substanzen wie Glukokortikoiden und/ oder Calcineurininhibitoren wie Pimecrolimus und antibakteriellen Substanzen wie Fusidinsäure.[66] Eine Kombination von Glukokortikoiden und Keratolytika wie Harnstoff kann die Penetranz und damit antiinflammatorische Wirkung von Glukokortikoiden verbessern.[75] In den letzten Jahren wurden auch Biologika entwickelt die Th2-assoziierte Entzündungswege (Dupilumab, Tralokinumab, Lebrikizumab) bzw. den IL-31 vermittelten Juckreiz (Nemolizumab) hemmen sollen.

Primärprävention

Simpson et al. konnten in einer prospektiven Kohortenstudie (n= 124) bei Neugeborenen mit Atopie in der Familienanamnese eine ARR für die Entwicklung einer AD um 50% in einer Patientengruppe messen, wenn sie unabhängig vom Hautbefund konsequent ab der 3. Lebenswoche bis zum 6. Lebensmonat topische Basispflege erhielten.[76] Dieses Ergebnis unterstützt die Outside-inside Theorie, da durch die verbesserte Hautbarriere eine AD erfolgreich verhindert werden kann. (siehe: „*Inside-outside/ Outside-inside - Theorie*“; S.12) Es kann also davon ausgegangen werden, dass grundsätzlich eine rückfettende Basispflege als protektiver Faktor für die Entwicklung einer AD bei allen Neugeborenen anzusehen ist.

Eine Metaanalyse von Pelucchi et al. (2012) verglich 14 RCT's (2001–2011), in denen mehrere Probiotika der Mutter, während der Schwangerschaft, und/oder dem Neugeborenen, in der frühen Kindheit, verabreicht und das Auftreten der atopischen Dermatitis bis max. zum 5. Lebensjahr gemessen wurde. Diese Metaanalyse zeichnete sich vor allem durch hohe Selektivität der Studien in Bezug auf PRISMA-Leitlinien („*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*“)[77], der Datengüte (große Stichproben, Power, Möglichkeit der Bildung von Subgruppen durch Erhebung mehrerer Faktoren) und der Vergleichbarkeit aus. Hierdurch war es möglich statistisch valide Aussagen über mehrere Subgruppen (u.a. AD mit und ohne IgE; AD-Schwere; Therapieunterschiede) zu treffen. Weitestgehend unabhängig von der Therapie- oder Studiendauer, den behandelten Patienten (Mutter und/oder Kind) oder dem Therapiezeitpunkt (Schwangerschaft und/oder Kindheit) konnte durch Probiotika eine ARR um 20% für die Entwicklung einer AD gemessen werden.[2] Die meisten Studien verabreichten Lactobazillen. Jedoch gibt es Beweise, dass die Verabreichung mehrerer verschiedener Probiotika den protektiven Effekt zusätzlich erhöht.[78] Diese Aussage würde die Hygiene-Hypothese unterstützen, nach der eine „Flora protektiver Keime“ und nicht einzelne Stämme zu einer Risikoreduktion für die Entwicklung einer AD führt. [79]

Es ist wichtig zu betonen, dass es neben dieser Studie mehrere Untersuchungen mit divergenten Ergebnissen veröffentlicht wurden.[96] Weitere Studien werden benötigt, um die Rolle verschiedener Probiotika und den genauen Wirkmechanismus klären zu können. Nach heutiger Studienlage gibt es jedoch Hinweise, dass Probiotika einen protektiven Effekt auf die Entwicklung einer AD im Sinne einer Primärprävention haben könnten. [2, 80, 81]

1. Einleitung

Sekundärprävention & Standardtherapie:

Rückfettende Basispflege

Eine schwedische Studie untersuchte den Zusammenhang zwischen einer Urea haltigen Basispflege und der Zeitspanne bis zu einem Krankheitsrezidiv der AD. 32% der mit Basispflege behandelten Patienten entwickelten im Mittel nach 180 Tagen ein Ekzem, während 68% der unbehandelten Kontrollgruppe bereits nach 30 Tagen ein Ekzem aufwies. [82] Dementsprechend kann davon ausgegangen werden, dass eine rückfettende Basispflege bei AD-Patienten das Rezidivrisiko um bis zu 36% senkt und die Zeitspanne bis zum Rezidiv auf bis zu einem 6-fachen erhöht.

Glukokortikoide

Topische Glukokortikoide (wie bspw. Fluticasonpropionat, Methylprednisolonaceponat) sollten grundsätzlich nicht dauerhaft verordnet werden. Sie können jedoch im Schub den Hautzustand über eine Hemmung der Immunreaktion verbessern und sollten im Sinne einer Eskalationstherapie einmal täglich eingesetzt werden. Eine einmal pro Woche durchgeführte proaktive Intervalltherapie über 3 Monate kann in schweren Fällen das Rezidivrisiko senken. Im Kopf- und Windelbereich ist aufgrund von verstärkter Resorption (zentrale Wirkung) und Nebenwirkungen auf Calcineurininhibitoren auszuweichen. Im Falle des Therapieversagens sollte die Dosis bzw. der Wirkstoff geändert werden. Außerdem sollten Glukokortikoide der Klasse III bei Säuglingen nur äußerst selten und solche der Klasse IV unabhängig von der Altersgruppe nicht zum Einsatz kommen. [66]

Biologika

In der Therapie der AD ist in Europa seit 2017 nur Dupilumab, ein monoklonaler Antikörper, der IL-4 und IL-13 Signalwege blockiert, ab 12 Lebensjahren zugelassen. Dupilumab wird subkutan 2-wöchentlich über 16 Wochen appliziert. Randomisierte, kontrollierte Studien bei Erwachsenen konnten sowohl für die 4-wöchige als auch für bis zu 16-wöchige mit topischen Glukokortikoiden kombinierter Therapie deutliche Verbesserungen des Hautbefundes, des Juckreizes und des psychischen Befindens messen. Innerhalb des günstigen Nebenwirkungsprofil fallen gehäuft Konjunktivitiden auf. [166-169] Auch nach wöchentlicher Therapie über bis zu 148 Wochen (~2,8 Jahre) konnten keine neuen Nebenwirkungen oder eine verringerte Effektivität nachgewiesen werden. [170]

Eine multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte und doppelverblindete Studie bei Kindern von 6–11 Jahren konnte in 16-wöchiger Therapie vergleichbare Effekte und Nebenwirkungen wie bei Erwachsenen feststellen. [164] Aufgrund des günstigen Nebenwirkungsprofils könnte die Modulation von TH-2 Immunantworten durch Dupilumab, auch im Kindesalter eine nützliche Erweiterung des Therapieregimes bei mittlerer und schwerer AD darstellen. Aufgrund der hohen Kosten und der systemischen Verabreichung sollten Biologika nur bei Patienten mit mittlerer bis schwerer AD als ergänzende systemische Therapie eingesetzt werden. [164, 165]

Calcineurininhibitoren

Topische Calcineurininhibitoren werden seit 2002 bei AD eingesetzt, da sie im Gegensatz zu Glukokortikoiden nicht zu Hautatrophie führen und die Wirksamkeit über längere Zeiträume gleichbleibt. [66, 83] Eine Therapie unterhalb des 3. Lebensjahrs kann in schweren Fällen empfohlen werden, jedoch fehlt hier in Deutschland die Zulassung. Bei Calcineurininhibitoren wird grundsätzlich eine bis zu 3 Monate dauernde proaktive Intervalltherapie (2mal pro Woche) im Anschluss an eine Eskalationstherapie empfohlen. Unter der Therapie kann es bei bis zu 14% der Patienten zu Hautbrennen kommen, welches mit ASS therapiert werden kann. [84–86] Bei Entstehung einer Virusinfektion im Behandlungsareal, sollte die topische Therapie zunächst pausiert werden. [66]

Eine systemische Therapie mit Cyclosporin ist seit 1997 aufgrund der ausgeprägten Nebenwirkungen nur im Erwachsenenalter mit einer maximalen Dauertherapie von 4–6 Monaten empfohlen. [87] Bei sehr schweren Verläufen rechtfertigt die aktuell gültige Leitlinie zur Therapie der AD einen Off-Label Einsatz im Kindesalter. [58]

1. Einleitung

Antibiotische und antiseptische Therapien

Da die AD oft mit einer veränderten (pathologischen) Hautflora zusammenhängt, wird bei offensichtlicher Superinfektion der Ekzeme eine zeitlich begrenzte, topische antimikrobielle Therapie mit bspw. Fusidinsäure empfohlen. Mupirocin steht dagegen im Verdacht vermehrt Resistenzen zu fördern. Da es außerdem für die intranasale MRSA-Eradikation genutzt wird, sollte es bei AD zurückhaltend eingesetzt werden (vgl. S.42,).[88] Systemische Antibiotika (vzgl. Cephalosporine) sind bei klinischen Zeichen einer schweren Superinfektion indiziert. Eine präventive Therapie ist darüber hinaus nicht empfohlen.[66] Kaliumpermanganat-Bäder werden zur antimikrobiellen Therapie der superinfizierten AD eingesetzt. Jedoch fehlen trotz klinisch überzeugender Therapieergebnisse kontrollierte Studien zum Beweis der Wirksamkeit.[66]

Symptomkontrolle

Polidocanol kann als effektives Antipruriginosum (=juckreizhemmendes Arzneimittel) eingesetzt werden. [89, 90] Auch für Schieferöle (Bituminosulfonate) konnte durch Korting et al. (2010) eine signifikante Reduktion des Juckreizes bei AD nachgewiesen werden.[91] Antihistaminika konnten in der klinisch kontrollierten Anwendung nicht überzeugen[92] und werden aufgrund des ungünstigen Nutzen-Risiko-Profiles zur Therapie des Pruritus bei AD nicht empfohlen.[66] Weitere antipruriginöse Medikamente (SSRI's, Naltrexon)[93, 94] und kühlende Umschläge sind Gegenstand der aktuellen klinischen Forschung.

1.1.10 Komplikation, Verlauf und Prognose

Klassische Komplikationen sind bakterielle, virale und/oder mykotische Superinfektionen. Selten tritt Kleinwuchs, Hypoproteinämie und/ oder Alopecia areata auf. Ichthyosis vulgaris ist eine assoziierte Hauterkrankung.[58] Die psychische Belastung der Patienten kann zu manifester Depression mit suizidalen Gedanken oder psychogenem Pruritus führen.

Aufgrund vieler verschiedener Faktoren, die später näher beleuchtet werden ist eine Impetiginisation mit gelber Verkrustung durch *Staphylococcus aureus* eine der häufigsten Komplikationen. Es kann jedoch auch zum heute noch lebensgefährlichen Ekzema herpeticum, einer Superinfektion entzündeter Areale mit Herpesviren kommen. Auch das Ekzema molluscatum, bzw. verrucatum, einer Superinfektion mit *Molluscum contagiosum* -, bzw. HP-Viren ist im Kindesalter beschrieben.

Die bereits erwähnte „*Head Neck Shoulder Dermatitis*“ des Erwachsenen kann durch Überwucherung mit *Malassezia*-Hefen geprägt sein. [163, S.560 – 561]

Die langfristige Anwendung von Glukokortikoiden kann zur Hautatrophie führen. Schwere Verlaufsformen zeichnen sich durch postinflammatorische Hyperpigmentierung aus. Eine Amyloidose der Haut, sowie in seltenen Fällen ein kutanes T-Zell-Lymphom können Folgen der AD sein. [163, S.561]

Der Verlauf und die Krankheitslast variieren stark innerhalb des Patientenkollektivs und in Abhängigkeit von Komorbiditäten. Die Erkrankung kann häufig rezidivieren und bei bis zu 30% verbleibt zumindest eine sensitive Haut mit Neigung zu Ekzemen im Erwachsenenalter.[66] Bis zu 40% der AD-Patienten entwickeln im Sinne des „*atopischen Marsches*“ eine hyperreagible Bronchialerkrankung.[95] Weitere assoziierte Erkrankungen sind allergische Rhinitis und Nahrungsmittelallergien.

1. Einleitung

1.2 ALLGEMEINE GRUNDLAGEN DER HAUTFLORA

Unsere Haut stellt das größte Organ des Körpers und die erste Stufe der Immunabwehr dar. Über 10^6 Bakterien finden sich auf jedem Quadratcentimeter [110]. Obgleich ca. 60% der Hautflora aus Staphylokokken, Propionibakterien und Corynebakterien bestehen, gibt es große interpersonelle, topografische und altersbedingte Unterschiede in der Zusammensetzung der Flora. Die Bakterien leben mit uns in Symbiose und sorgen für die Abwehr anderer pathologischer Keime. Im Folgenden möchte ich genauer auf die Auswirkungen dieser Koexistenz auf das Immunsystem eingehen und die entscheidenden Unterschiede der Hautflora von gesunden Menschen im Vergleich zur atopischen Dermatitis beleuchten.

1.2.1 Mikrobiologische Effekte auf Immunabwehr und Hautaufbau

Unsere funktionelle und mikrobielle Hautbarriere ist eng miteinander verknüpft. Viele Signalwege sind im Einzelnen bekannt und erforscht [113, 115], jedoch erfordert die effiziente Abwehr von pathogenen Erregern ein Zusammenspiel von Immun – und Hautzellen, das bis zum heutigen Stand in seiner Komplexität nicht verstanden ist. Unsere Hautflora kann grundsätzlich sowohl synergistisch als auch antagonistisch auf unsere topische Immunabwehr wirken. Da es keine „sterilen“ Menschen gibt, mit deren Hilfe man direkte Effekte von der Hautflora auf das Immunsystem untersuchen könnte, ist es hilfreich, den Vergleich zu „*Germfree – Mice*“, die keinerlei Darm- oder Hautflora aufweisen, zu ziehen. Hier lassen sich deutliche Unterschiede von „sterilen“ zu normal kolonialiserten Mäusen feststellen.

Mikrobiologische Effekte der Hautflora auf T-Lymphozyten und Interleukine

Während sich keine Unterschiede im Vorkommen von Eosinophilen, Mastzellen, dendritischen Zellen in der Haut von GM-Mäusen zeigen, kann man ein signifikant erhöhtes Vorkommen von regulatorischen T-Lymphozyten und eine signifikant verringerte Produktion von IFN- γ und Interleukin 17A messen.[111] IL-17A wird von T-Helferzellen ausgeschüttet und führt unter anderem zur Rekrutierung von Monozyten und Neutrophilen und ist an dem gezielten Umbau verschiedener Hautstrukturen beteiligt. Ein erhöhter IL-17A – Spiegel tritt bei vielen dermalen und systemischen autoimmunen Erkrankungen (u. a. Psoriasis, Multiple Sklerose, rheumatoide Arthritis und Asthma) auf. [112] Im Gegensatz zu dem erhöhten Vorkommen der regulatorischen T-Zellen bei GM-Mäusen lässt sich die verringerte IL-17A Produktion durch die gezielte Besiedelung der Haut von GM – Mäusen mit *Staph. Epidermidis* wieder beheben.[111]

Die dafür nötige Kommunikation zwischen Hautflora und T-Zellen wird hauptsächlich über den IL-1-Pathway vermittelt.[111] Die verringerte Konzentration von IL-17A bei GM-Mäusen führt bei Infektion mit *Leishmania major*, einem pathogenen Keim, zu einer mess- (verringerte Produktion spezifischer IFN- γ) und sichtbaren (verringerte lokale Entzündungszeichen) Immundefizienz. Beimpft man die Haut dieser Mäuse gleichzeitig mit *Staph. Epidermidis*, ist neben einem normalen IL-17A Spiegel auch die normale Immunreaktion gegen *Leishmania major* wiederhergestellt.[111]

Zusammenfassend lässt sich daraus schließen, dass Naik et al. in ihrem einfachen Mausmodell immunprotektive Effekte von *Staph. Epidermidis* nachweisen konnten, die durch eine Verstärkung des körpereigenen Immunsystems vonstattenging. Neben einer möglichen antimikrobiellen Aktivität von *Staph. Epidermidis* durch Lantibiotika und antimikrobielle Peptide (AMP's) gegen pathogene Keime ist also die Kommunikation zwischen Hautflora und unserem eigenen Immunsystem für dessen einwandfreie Funktion vonnöten.

1. Einleitung

Mikrobiologische Effekte auf Adipozyten

Eine dermale Infektion mit *Staphylococcus aureus* führt im Mausmodell nicht nur zu Reaktionen von Immunzellen. Nachweislich führt sie auch zu einer Migration von Adipozyten. Schaltet man die hierzu nötigen Signalwege aus („BADGE“ = PPAR γ - Inhibitor) verstärkt dies bei nachweislich gleicher Immunkompetenz anderer Zellen die Infektion und das Wachstum der *Staphylococcus aureus* - Kolonien. Diese verringerte Immunkompetenz lässt sich auch bei *Zfp423^{mur12}*-Mäusen nachweisen, bei denen die Adipogenese gestört ist.[114] Diese Untersuchungen unterstreichen, dass auch Adipozyten an einer kompetenten Immunabwehr der Haut beteiligt sind.

AMP

Antimikrobielle Peptide sind „natürliche“ Antibiotika, die als Teil des angeborenen Immunsystems bei Menschen, anderen Säugetieren und sogar bei Pflanzen vorkommen. Humane AMP's können sowohl bakteriostatisch als auch bakteriozid wirken. Außerdem wirken sie oft als Chemotaxine für Immunzellen.[113] Sie haben nicht nur Auswirkungen auf die Hautflora, sondern auch auf den Hautaufbau. Keratinozyten spielen in vielen Kommunikationswegen mit ihren Botenstoffen eine entscheidende Rolle im Zusammenspiel mit Immunzellen.

1.2.2 Hautflora bei AD

Die Hautflora von AD-Patienten unterscheidet sich signifikant von der gesunder Menschen. Allgemein findet sich abhängig von der Krankheitslast eine verringerte Diversität. *Propionibacterium acnes* korreliert invers mit der Krankheitslast.[116]

Antimikrobielle Dysfunktion

Während in der Bevölkerung nur wenige Prozent *Staphylococcus aureus* in der Nase tragen, findet er sich bei durchschnittlich 62%[117] der AD-Patienten in anderen Einrichtungen weltweit und bei 37,2%[17] im Rehaklinikum Santa - Maria. Dem Bakterium werden verschiedenste Rollen in der Krankheitsentstehung und - Entwicklung zugeschrieben. Bevor ich im Speziellen auf *Staphylococcus aureus* eingehe (siehe „1.2.3 *Staphylococcus aureus* bei AD“, S. 32), möchte ich die Ursachen dieser verschobenen Hautflora ansprechen.

Mehrere Studien postulierten, dass eine verringerte antimikrobielle Aktivität anderer Bakterienstämme der Hautflora für das verstärkte Wachstum von *Staphylococcus aureus* bei AD verantwortlich sei. Nakatsuji et al. konnten bei Abstrichen von 49 AD-Patienten im Vergleich zur Normalflora (30 Patienten) neben einer verringerten Diversität der Hautflora (mehr *Staphylococcus aureus*, weniger andere Staphylokokken) zusätzlich ein signifikant verringertes Vorkommen von solchen Staphylokokken mit antimikrobiellen Eigenschaften gegen *Staphylococcus aureus* finden. Die antimikrobiellen Eigenschaften wurden in-vitro auf Agar und in-vivo an Hautpräparaten anhand der signifikanten Reduktion einer vorher beimpften, definierten *Staphylococcus aureus* -Besiedelung nachgewiesen. Das Vorkommen antimikrobiell wirksamer Stämme verringerte sich bereits durch die Diagnose atopische Dermatitis und war am geringsten bei *Staphylococcus aureus* -positiver atopischer Dermatitis. Antimikrobielle Eigenschaften gegen *Staphylococcus aureus* gingen in dieser Studie hauptsächlich von *Staphylococcus epidermidis* und *Staphylococcus hominis* aus.[4]

Die antimikrobiellen Stoffe von *Staph. Hominis* A9 konnten isoliert werden. Neben Epidermin und Pep-5 (Literaturvergl. [118]) konnte das ebenfalls in der Literatur bekannte Sh-Lantibiotikum- α & - β (Literaturvergl. [119]) identifiziert werden. Diese Lantibiotika zeigen in-vivo (Schweinehaut) neben hoher antibiotischer Wirksamkeit gegen *Staphylococcus aureus* auch Sensitivität gegen MRSA (USA 300 – Keim), wohingegen andere Bakterien der gesunden Hautflora (*Propionibacterium acnes*, *Staph. Epidermidis*, *Corynebacterium minutissimum*) von der Wirkung verschont bleiben.[4]

Darüber hinaus war bei Nakatsuji et al. Sh-lantibiotikum- α mit Hilfe von PCR und Westernblot auf der Haut von 9 AD-Patienten signifikant geringer nachweisbar als bei gesunden Patienten. Der klinische Nutzen konnte mit Hilfe einer doppelblinden, placebokontrollierten Applikation von *Staphylococcus Hominis* mit der Fähigkeit Sh-Lantibiotika- α zu produzieren, und der daraus resultierenden Reduktion der *Staphylococcus aureus* -Besiedelung von 5 AD-Patienten innerhalb von 24h nachgewiesen werden. Auch wenn die Stichprobengröße der verschiedenen Untersuchungen von Nakatsuji et al. teilweise sehr klein ausfiel, lieferten sie statistisch gesehen signifikante Ergebnisse. Diese legen die Vermutung nahe, dass die hier nachgewiesene antimikrobielle Dysfunktion als eine Hauptursache für das vermehrte Vorkommen von *Staphylococcus aureus* bei atopischer Dermatitis zu sehen ist und sich diese antimikrobielle Dysfunktion bei AD durch gezieltes Beimpfen der Haut mit solchen Keimen, die anti-Staphylokokken-wirksame Eigenschaften (bspw. Sh-Lantibiotika- α) besitzen, beheben lässt.[4]

1. Einleitung

1.2.3 *Staphylococcus aureus* bei AD

Studien haben ermittelt, dass bis zu 30% der AD-Patienten mit *Staphylococcus aureus*-Besiedelung auf der Haut oder in der Nase mehr Allergien, schlechtere Krankheitsverläufe der AD [120, 121] haben und häufiger an Asthma leiden.[5] Es konnte ein gleichgerichteter Zusammenhang zwischen dem SCORAD – Befund und der Besiedelung mit *Staphylococcus aureus* gemessen werden.[17] Auch die IgE – Level sind bei AD-Patienten mit *Staphylococcus aureus* maßgeblich erhöht. [17, 121]

Ätiologische Aspekte

In einer aktuellen Studie untersuchten Kennedy et al. postconceptionem ätiologische Einflussfaktoren von Staphylokokken auf die Entstehung einer atopischen Dermatitis. Für die Studie wurden 50 Schwangere randomisiert ausgewählt. Post Conceptionem wurde dann an 4 verschiedenen Hautarealen (Wangen, Nasenspitze, Ellbeuge, Kniebeuge) am 2. Lebenstag und dem 2. und 6. Lebensmonat Hautabstriche genommen. Alle Studienteilnehmer durchliefen standardmäßige ärztliche Vorsorgen in den Monaten 2, 6 und 12, in denen auch die Prävalenz von atopischer Dermatitis dokumentiert und in Zusammenhang mit den frühkindlichen Hautabstrichen gebracht wurde. Für 10 Studienteilnehmer, die Hautsymptome einer AD (Prävalenz: 20%) entwickelten, wurde aus dem Gesamtpool eine randomisierte Kontrollgruppe geschaffen (Geschlecht, Wohnort, Geburtsweg, Haustier, Waschgewohnheiten und Hautpflege, Ernährung, Antibiotikagebrauch). Die Abstriche wurden mittels RNA-Analyse untersucht und die statistischen interpersonellen Unterschiede des Mikrobioms mittels Theta – Test analysiert. Es konnten keine FLG – Mutationen nachgewiesen werden.

Kennedy et al. postulierten, dass im Vergleich zur Kontrollgruppe ein statistisch signifikant allgemein verringertes Vorkommen an Staphylokokken mit der Entwicklung einer atopischen Dermatitis korreliert. In der Differenzierung der Gesamtstaphylokokken konnte bei keinem der Patienten *Staphylococcus aureus* nachgewiesen werden. Im 1 Lebensjahr beträgt die Prävalenz von dermalen *Staphylococcus aureus* – Besiedelung jedoch je nach Studie zwischen 21% [122] – 28,6% [17]. Trotz der statistisch signifikanten Ergebnisse für ein verringertes Vorkommen der Gesamtstaphylokokken ist erstens die Stichprobengröße von 10 Studienteilnehmern viel zu klein, um das singuläre Fehlen von *Staphylococcus aureus* signifikant nachzuweisen (siehe S.49; 3.6.1 Stichprobengrößenberechnung – Stichprobengröße >300 bei Prävalenz von 28,6%) und zweitens korreliert das Auftreten von *Staphylococcus aureus* mit der Krankheitslast der Patienten, welche in der Studie nicht angegeben ist. Auf der anderen Seite konnten Nakatsuji et al. bei AD ein verringertes Vorkommen von Anti-*Staphylococcus aureus* – wirksamen Bakterien messen (siehe “Antikmikrobielle Dysfunktion“; S.30). Bei vielen dieser Bakterien handelt es sich um Staphylokokken, womit die in der hier diskutierten Studie von Kennedy et al. postulierte Korrelation von verringerter Prävalenz von Gesamtstaphylokokken (unabhängig von der Prävalenz von *Staphylococcus aureus*) und der Entwicklung einer AD erklärbar wäre. Da keine weiteren Abstriche nach 12 Monaten vorgenommen wurden, bleibt es fraglich, ob dieser Theorie folgend *Staphylococcus aureus* zu einem späteren Zeitpunkt nachweisbar gewesen wäre. Aus Mangel an weiteren Untersuchungen können nach aktueller Studienlage keine signifikanten ätiologischen Einflüsse von *Staphylococcus aureus* auf die atopische Dermatitis nachgewiesen werden.

Pathogenetische Aspekte

Seit über 40 Jahren ist bekannt, dass *Staphylococcus aureus* bei atopischer Dermatitis im Gegensatz zu gesunden Patienten zur Produktion und Ausschüttung spezifischer IgE-Antikörper führt.[123] Über die Hautbarrierestörung können Adhäsionsproteine, s.g. Superantigene (u.a. SEA, SEB, SEC und TSST-1) und Toxine in tiefere Hautschichten als beim gesunden Patienten eindringen und dort Immunantworten triggern. [120, 124]

1. Einleitung

Die Adhäsion findet vorzugsweise über entzündungsbedingt freigesetztes Fibronectin und Fibrinogen statt [125]. Die Triggerung des Immunsystems durch *Staphylococcus aureus* (sichtbar durch Verschlechterung des Hautbildes) führt zu einer vermehrten IL-4 Ausschüttung durch Th2-Zellen, wodurch die Adhäsion von *Staphylococcus aureus* über Fibrinogen und -nectin noch begünstigt wird.[122] So bildet sich ein Kreislauf, der als ein Faktor zu der hohen Prävalenz von *Staphylococcus aureus* bei atopischer Dermatitis führt.

Superantigene und Toxine von *Staphylococcus aureus*

Schon vor 18 Jahren konnte gezeigt werden, dass die für atopische Dermatitis typischen Superantigenproduzierenden *Staphylococcus aureus*-Familien durch vermehrte T-Zell Migration, Bildung spezifischer IgE und konsekutiver Histaminausschüttung die Krankheitslast verstärken.[126] Die exzessive Bildung spezifischer IgE gegen *Staphylococcus aureus* ist langfristig als „Allergie“ zu werten. Die hier besprochenen biochemischen Prozesse wirken im Grunde alle über eine Aktivierung des Immunsystems, abseits der üblichen Kaskaden.

Die Superantigene führen über die MHC II unabhängige Aktivierung von TH-2 Zellen zur Ausschüttung von IL-31. Dies führt zu einer gestörten Differenzierung von Keratinozyten und einer verringerten Fillagrin – Synthese, was vergleichbar mit der Fillagrin Loss-of-Function-Mutation zu einer Hautbarrierestörung und vermehrtem Juckreiz führt.[127] Staphylococcus Enterotoxin B (SEB) bildet mit CD28 dendritischer Zellen einen MHC-II-unabhängigen Komplex, der zu einer exzessiven TH-2-Antwort führt.[128] Bei topischer Anwendung beim gesunden Patienten kommt es nach 24h zu äußerlichen Anzeichen einer Dermatitis. Durchgeführte Punchbiopsien bei AD-Patienten zeigten SEB – spezifische T-Zell Hochregulierung (TCR V β 12 and 17).[129]

Viele *Staphylococcus aureus* – Stämme bei atopischer Dermatitis sind darüber hinaus fähig, spezielle Toxine zu bilden. Bei steroid-refraktärer AD konnten darüber hinaus *Staphylococcus aureus* –Stämme isoliert werden, die mehr Toxine (im Vergleich zu nicht resistenter AD) mit Superantigeneigenschaften produzierten und über unübliche Superantigenkombinationen verfügten.[67] Diese Beobachtung zeigt, dass bei chronischer AD mit der Zeit hochspezielle Keime selektiert werden, die dann in enger Korrelation zur Pathogenese gesehen und therapiert werden müssen.

Im Folgenden möchte ich auf einzelne Toxine und deren Auswirkungen genauer eingehen.

δ Toxin

δ-Toxin (Synonym: „phenollösliches Modulin“; „δ-Hämolysin“) führt beim Menschen zu einer Antigen- und IgE-unabhängigen Entzündungsreaktion durch Degranulation von Mastzellen. Im Gegensatz zu anderen Superantigenen (PSM α 2 und α 3) wird die Histamin Ausschüttung durch einen Einstrom von CA^{++} [130] und den MRGPRX2-Rezeptor (vergleichbar mit dem „Redmans Syndrome“ bei Vancomycin Gabe) [131], und nicht durch Lyse von Mastzellen ausgelöst. Nakamura et al. konnten bei AD-Patienten δ-Toxin auf der Haut nachweisen und im Mausmodell zeigen, dass δ-Toxin produzierender *Staphylococcus aureus* zu Histamin Ausschüttung führte, wohingegen selektiv nicht-produzierender *Staphylococcus aureus* nahezu jede immunmodulatorische Eigenschaft verlor, bis die nötige Erbinformation über ein Plasmid zugeführt wurde. Im Mausmodell führte über 3 Wochen topisch appliziertes δ-Toxin zu allergischer Reaktion gegen Ovalbumin (Produktion spezifischer IgE und IgG).

Des Weiteren konnte nachgewiesen werden, dass δ-Toxin zur Lyse und Freisetzung von IL-18 aus Keratinozyten und damit höchstwahrscheinlich zu einer Hautbarrierestörung führen kann. IL-18 triggert über IL-4/13 die Ausschüttung von IgE. Wie bereits unter „*Genetische Veränderungen des Immunsystems bei AD*“ (S.13) beschrieben besteht bei AD ein s.g. „Th-2-Shift“ der sich u.a. durch IL-4/13 modulierte gesteigerte IgE-Ausschüttung definiert. Durch diese Effekte könnte δ-Toxin verstärkend auf diesen „Th-2-Shift“ auswirken.[132]

Außerdem scheint δ-Toxin eine entscheidende Rolle in der nachhaltigen (weil Lyse-unabhängigen) Mastzelldegranulation bei atopischer Dermatitis zu spielen, womit ein weiterer Effekt, der eindeutig einem Symptom der AD (Juckreiz) zugeordnet werden kann, in Zusammenhang mit *Staphylococcus aureus*-Besiedelung gebracht werden kann.[130] Azimi et al. konnten darüber hinaus mit MRGPRX2-Blockern die Histamin Ausschüttung deutlich hemmen, wodurch neue Therapieoptionen in der Behandlung einer superinfizierten AD entstehen könnten.[131]

1. Einleitung

α Toxin

30% [133] –60% [5] von *Staphylococcus aureus* bei AD sind fähig, s.g. α -Toxin zu bilden. Patienten mit α -Toxin bildendem *Staphylococcus aureus* haben häufiger Asthma (AD=69%; Kontrolle=44%; n:127), eine höhere Krankheitslast und mehr Allergien.[5] Es bildet in höheren Konzentrationen zylindrische Heptamere (Poren), die in-vitro zur Apoptose der T-Helferzellen und Freisetzung verschiedenster Interleukine führen.[133] Niedrige Dosierungen führen in-vitro zur antigenunabhängigen Aktivierung von Th2- Zellen mit konsekutiver Hochregulierung der proinflammatorisch wirkenden IFN- γ -Produktion auf Gen – und Proteinebene.[5]

Sonstige immunmodulatorische Effekte von *Staphylococcus aureus* bei AD

Es ist wahrscheinlich, dass weitere von *Staphylococcus aureus* sezernierte Stoffe Einfluss auf den Verlauf einer atopischen Dermatitis haben. Vieles ist bis heute unverstanden und es bleibt schwierig, die verschiedensten Einflüsse (Toxine, Antigene, genetische Defekte, Therapieschemata) in Studien voneinander klar abgrenzen zu können. Der Vollständigkeit halber möchte ich auf einige kleinere Einflussfaktoren eingehen. Anfang der 2000er Jahre wurden mehrere Studien zum proinflammatorischen Effekt, der von *Staphylococcus aureus* sezernierten Lipoteichonsäure veröffentlicht. Jedoch konnte nachgewiesen werden, dass die Effekte hauptsächlich durch Lipoproteine ausgelöst wurden, welche die Proben verunreinigt hatten. Diese triggern über Toll-Like-Rezeptoren Immunreaktionen.[134] Darüber hinaus schüttet *Staphylococcus aureus* Serin-, Zystein- und Metalloproteasen aus, welche die Hautbarriere zerstören und wahrscheinlich auch der Abwehr anderer Bakterien dienen.[124]

1.3 GRUNDLAGEN ZU „METHICILLIN RESISTENTER STAPHYLOCOCCUS AUREUS“

1.3.1 Definition

MRSA steht für „Methicillin resistenter *Staphylococcus aureus*“. 70–80% von *Staphylococcus aureus* ist gegen β – Laktamase empfindliche Antibiotika resistent, kann jedoch mit β -Laktamase festen Penicillinen (bspw. Methicillin) therapiert werden. Diese Gruppe nennt man MSSA („Methicillin sensibler *Staphylococcus aureus*“). Ist ein *Staphylococcus aureus* Stamm gegen alle β -Laktam Antibiotika (Penicilline und Cephalosporine) incl. dieser β -Laktamase festen Medikamente resistent, wird er MRSA („Methicillin resistenter *Staphylococcus aureus*“) oder synonym ORSA („Oxacillin resistenter *Staphylococcus aureus*“) genannt. Die Resistenz wird dabei häufig durch ein Penicillin bindendes Protein ausgelöst, (s.g. „PBP“). Genetische Grundlage für das PBP2a ist das s.g. MecA-Gen, welches in inaktiver Form und/ oder unvollständig auch bei MSSA vorkommen kann. Je nach epidemiologischer Herkunft wird zwischen einem hospital-acquired (stationäre Versorgung; Synonym: nosokomial), livestock-associated (Nutztierhaltung; seit 2004) und community-acquired (Allgemeinbevölkerung) MRSA unterschieden. Innerhalb dieser Gruppen dominieren bestimmte Bakterienstämme, sodass diese Begriffe mittlerweile synonym für bestimmte Erregerfamilien genutzt werden.[135]

1.3.2 Grundlagen zur MRSA – Prävalenz & – Rate

Grundsätzlich muss bei Studien über den Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) je nach Fragestellung zwischen MRSA – Rate und MRSA-Prävalenz unterschieden werden. Während für die Prävention und Kontrolle von MRSA primär die MRSA – Prävalenz bei atopischer Dermatitis als „Gesamtlast“ von MRSA für die Ansteckungsgefahr und damit für die Verbreitung entscheidend ist, muss für Aussagen über ein krankheitsassoziiertes Risiko jedoch die MRSA – Rate (Anteil von MRSA an gesamter S.a. Besiedelung) herangezogen werden. Sie ist unabhängig von der Prävalenz von *Staphylococcus aureus*, weshalb ein krankheitsassoziiertes Risiko, also eine Aussage über das Risiko des Vorhandenseins von resistentem S.a. getroffen werden kann.

1. Einleitung

1.3.3 MRSA-Prävalenz in Deutschland

Weltweit finden sich abhängig vom örtlichen Antibiotikagebrauch große Unterschiede in der Prävalenz von MRSA [122, 136–145] (siehe S.60, Tabelle 7). Je nach Datenbank unterscheiden sich die MRSA – Raten ($\frac{MRSA}{(MRSA+MSSA)}$) auch in Deutschland stark.[135] Die beiden größten Datenbanken werden durch das ECDC („European Centre for Disease Prevention and Control“) und das ARS („Antibiotika Resistenz Surveillance“) des Robert – Koch – Institutes gestellt.

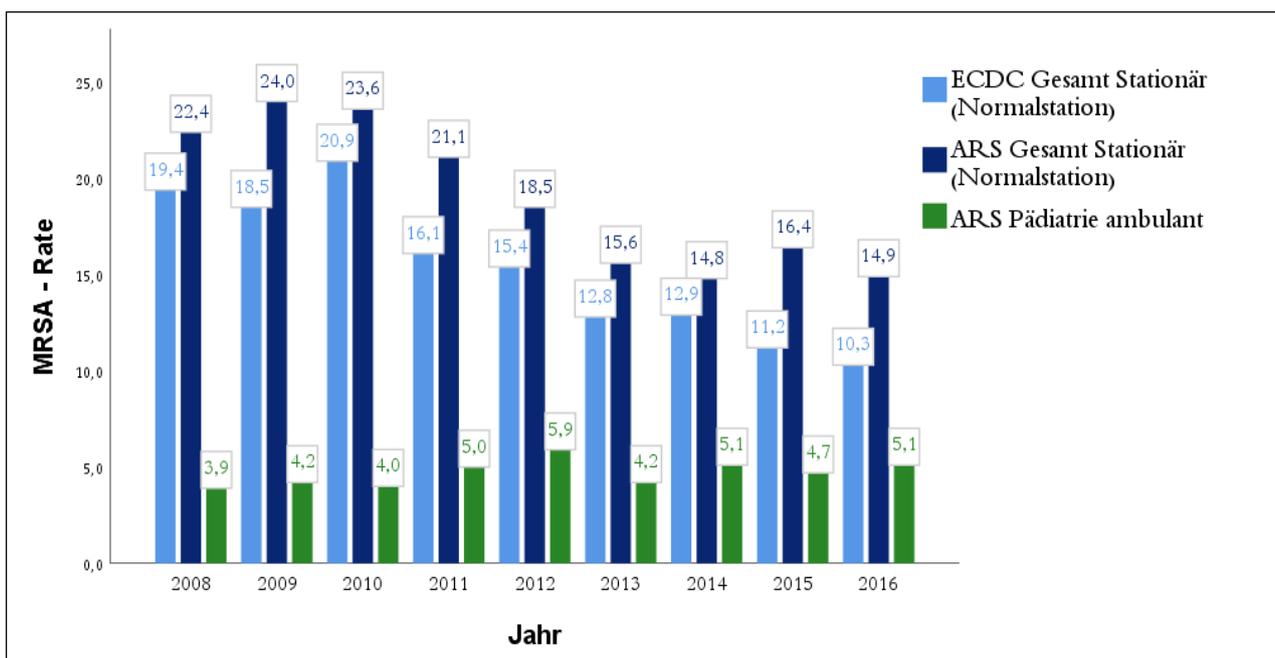


Abbildung 1: Entwicklung der MRSA-Rate in Deutschland nach verschiedenen Datenbanken [6][7]

ECDC („European Centre for Disease Prevention and Control“)

ARS („Antibiotika Resistenz Surveillance“)

Die Daten stammen aus freiwilligen Meldungen verschiedener Labore. Trotz der großen Stichprobengrößen (ARS: $n > 75000$ 2016) bleibt zu beachten, dass es sich hierbei nicht um Screening-Abstriche handelt; diese sind sogar aktiv aus der Bewertung ausgeschlossen. [8, 9] Das genutzte Patientenkollektiv ist also stark selektiert, da ein medizinischer Grund für die mikrobiologische Untersuchung gegeben war

Eine Studie der Universität Münster führte 2011 ein breitaufgestelltes Screening in der Allgemeinbevölkerung durch. Bei 1878 Patienten aus Hausarztpraxen, Zahnarztpraxen und Studenten konnte im Zeitraum 2011 – 2012 eine *Staphylococcus aureus*-Prävalenz von 41% und eine MRSA-Prävalenz von 0,7% gemessen werden. Die MRSA-Rate dieser Studie lag bei 1,7%. [146] Geht man demnach von einer *Staphylococcus aureus*-Besiedelung der Gesellschaft von 41% im Jahr 2011 aus und verrechnet dies mit den zentral gemeldeten MRSA-Raten des ECDC und ARS (siehe Abbildung 1, S. 8), erhält man mit 6,6% (ECDC) bzw. 8,7% (ARS) für alle stationären Patienten in Deutschland eine weit höhere Prävalenz in diesem Zeitraum. Dies unterstreicht, dass Krankenhäuser prinzipiell ein höheres Risiko für eine MRSA – Besiedelung darstellen als die Allgemeinbevölkerung. Für die Prävalenz der pädiatrischen Allgemeinbevölkerung kann aus Mangel an Studien zum aktuellen Zeitpunkt keine genaue Aussage getroffen werden. Es bleibt zu vermuten, dass die Prävalenz, ähnlich wie von Köck et al. gemessen, eher im niedrigen Prozentbereich zu finden ist und dass die Daten des ECDC und ARS aufgrund des Bezuges zu kranken Personen einem erheblichen *Selection Bias* unterworfen sind und deshalb für Vergleiche mit der Allgemeinbevölkerung nicht in Frage kommen. Trotz unterschiedlicher totaler Ergebnisse ist seit 2012 in beiden Datenbanken ein rückläufiger Trend zu beobachten [8, 9, 135]. Da viele deutsche Kliniken erst im letzten Jahrzehnt die MRSA – Prävalenz mit standardisierten Screenings zu reduzieren versuchen, ist dies möglicherweise ein Faktor für die rückläufigen MRSA-Raten in Deutschland. Nach den Daten des ARS ist für die MRSA-Rate in der ambulanten Pädiatrie bei vergleichsweise niedrigen MRSA-Raten von 2008 (3,9%) bis 2016 (5,1%) jedoch ein steigender Trend zu verzeichnen [7] (siehe Abbildung 1, S. 38).

1. Einleitung

Risikofaktoren für eine MRSA-Besiedelung

In Bezug auf den Umgang mit MRSA konnten Taconelli et al. in einer weltweiten Metaanalyse zeigen, dass nicht die möglichst frühe Entdeckung durch moderne Schnelltests (bspw. PCR), sondern das flächendeckende und standardisierte Screening mittels Kultur zu einer signifikanten Reduktion der Infektionsraten mit MRSA führt.[137] Dies deckt sich mit der Empfehlung des RKI zu standardisierten Risikostratifizierung mittels Fragebogen. [136] Das Risiko einer MRSA-Besiedelung ergibt sich nach dem RKI aus der „Invasivität“ der medizinischen Maßnahme, dem „Risikoprofil“ der medizinischen Einrichtung und der „patientenindividuellen“ Risikofaktoren.

Risikofaktoren einer MRSA – Besiedelung

- 1 Patienten mit bekannter MRSA – Anamnese
Patienten aus Regionen/Einrichtungen mit bekannt hoher MRSA-Prävalenz (z. B.
- 2 Einrichtungen in Ländern mit hoher MRSA-Prävalenz oder Einrichtungen mit bekannt hoher MRSA-Prävalenz in Deutschland)
- 3 Dialysepatienten
- 4 Patienten mit einem stationären Krankenhausaufenthalt (> 3 Tage) in den zurückliegenden 12 Monaten (in einem Krankenhaus in Deutschland oder in anderen Ländern)
- 5 Patienten, die regelmäßig (beruflich) direkten Kontakt zu MRSA haben, wie z. B. Personen mit Kontakt zu landwirtschaftlichen Nutztieren (Schweine, Rinder, Geflügel)
- 6 Patienten mit chronischen Haut Läsionen (z. B. Ulcus, chronische Wunden, tiefe Weichgewebeeinfektionen)
- 7 Patienten mit chronischer Pflegebedürftigkeit (z. B. Immobilität, Störungen bei der Nahrungsaufnahme/ Schluckstörungen, Inkontinenz, Pflegestufe) und einem der nachfolgenden Risikofaktoren:
 - Antibiotikatherapie in den zurückliegenden 6 Monaten,
 - liegende Katheter (z. B. Harnblasenkatheter, PEG-Sonde, Trachealkanüle)

Tabelle 2: „patientenindividuellen“ MRSA – Risikofaktoren des Robert Koch Institutes [136]

Eine deutsche Studie aus Greifswald (n:3788; 1,58% MRSA) evaluierte die vom RKI veröffentlichten Risikofaktoren [135] in Bezug auf dermatologische Erkrankungen. Bei einer Prävalenz von 1,6% wiesen diese eine Sensitivität von 65,5% auf. Bei einer vergleichsweise hohen Prävalenz von 3,2% MRSA bei AD konnten sie die ärztliche Diagnose AD als zusätzlichen validen Risikofaktor etablieren und damit eine Sensitivität von 71,7% bei allen Patienten erreichen. Der RF „chronische Wunde“ zeigte sich für ein Screening aufgrund zu geringer Sensitivität als nicht tauglich.[139]

1.3.4 MRSA Eradikation

Ist ein Patient mit MRSA besiedelt, muss er obligat isoliert werden, nachbehandelnde Gesundheitseinrichtungen sind zu informieren und spezielle Desinfektionsmethoden sollten angewandt werden. Eine Sanierung von MRSA erfolgt bei nasalem Befall mit einer dreimal täglichen intranasalen Mupirocintherapie über fünf Tage. Außerdem sollten tägliche Ganzkörperwaschungen mit desinfizierenden Waschmitteln (octinidinhaltig) durchgeführt werden. Nach zwei therapiefreien Tagen erfolgt dann der erste Kontrollabstrich (Nase, Rachen, Wunde). Nach zwei weiteren negativen Befunden kann der Patient als saniert angesehen werden.[136]

1.4 FRAGESTELLUNG

1.4.1 Studienziel

Hauptfragestellung:

1. Prävalenz von MRSA bei pädiatrischen Patienten mit atopischer Dermatitis

Nebenfragestellungen:

1. Wertigkeit der patientenindividuellen Risikofaktoren für MRSA-Besiedelung des Robert – Koch – Institutes in Bezug auf die atopische Dermatitis im Kindesalter
2. Korrelation von MRSA-Besiedelung und Krankheitslast anhand des SCORAD – Befundes

2. METHODEN

2.1 STUDIENORT

Die Studie wurde im Zeitraum 03/2018 – 08/2018 im Alpenklinik Santa Maria in Oberjoch (Deutschland), einer spezialisierten Rehabilitationseinrichtung für pädiatrische Patienten mit einem Schwerpunkt auf atopischen Erkrankungen, durchgeführt. Es sind Kapazitäten für bis zu 180 Patienten und 126 Begleitpersonen verfügbar. Die meisten Patienten verbringen einen 4-wöchigen Aufenthalt in der hausstaubmilbenfreien Hochtallage der Allgäuer Alpen. Neben apparativer Diagnostik und medizinischer Versorgung erhalten die Patienten ein breites Angebot, sozialer und psychotherapeutischer Betreuung.

2.2 DEFINITION DER STUDIENPOPULATION

Einziges Einschlusskriterium war die ärztliche Diagnose „atopische Dermatitis“ durch die behandelnden Ärzte vor Ort. Alle Patienten hatten durch die entsprechenden Kostenträger bereits im Vorhinein eine spezialisierte Rehabilitation für atopische Dermatitis genehmigt bekommen, was den *Selection Bias* zusätzlich verringerte. Einziges Ausschlusskriterium war bekannte Immundefizienz und/oder zystische Fibrose, die als eigenständige Risikofaktoren für eine MRSA – Besiedelung gelten und deshalb mit einem beträchtlichen Bias verbunden gewesen wären.

2. Methoden

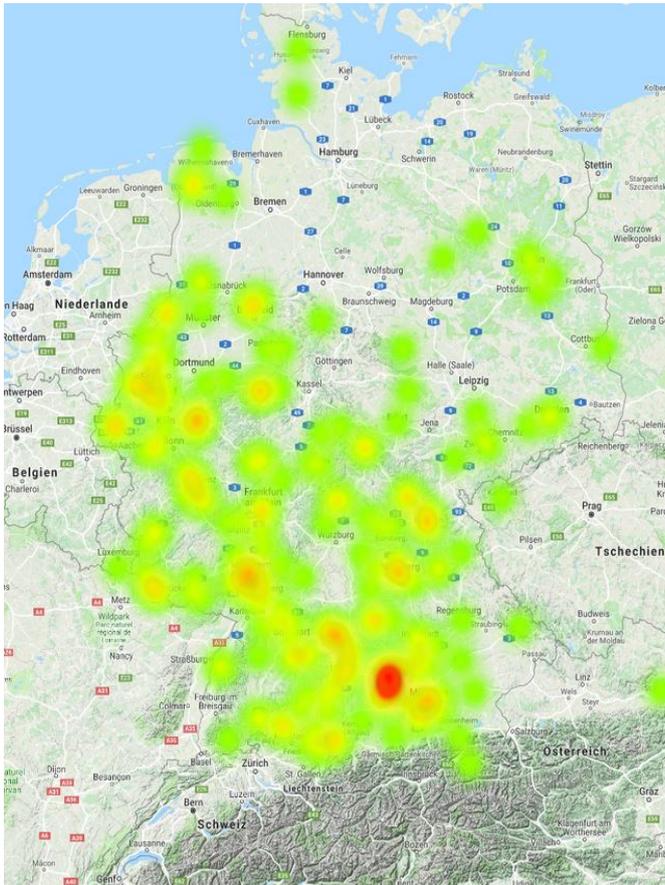


Abbildung 2: Heatmap zur Herkunft des Patientenkollektivs [created by Google Fusion Tables©]

Bundesland	Teilnehmer	
Bayern	77	31,95%
Baden-Württemberg	48	19,92%
Nordrhein-Westfalen	41	17,01%
Rheinland-Pfalz	22	9,13%
Hessen	18	7,47%
Thüringen	7	2,9%
Sachsen	6	2,49%
Niedersachsen	6	2,49%
Saarland	5	2,07%
Brandenburg	5	2,07%
Schleswig-Holstein	2	0,83%
Sachsen-Anhalt	2	0,83%
Luxemburg	1	0,41%
Berlin	1	0,41%
Österreich	1	0,41%
Luxemburg	1	0,41%

Tabelle 3: Studienteilnehmer nach Wohnort

Wie in Abbildung 2 zu erkennen, wurde das Patientenkollektiv aus dem gesamtdeutschen Raum mit Schwerpunkt auf Süd-West-Deutschland rekrutiert. Ein Selection-Bias aufgrund lokaler Phänomene ist dadurch nahezu ausgeschlossen.

2.3 ANONYMISIERUNG

Patienten mit atopischer Dermatitis laufen aufgrund der auffälligen Hautläsionen Gefahr Diskriminierung ausgesetzt zu sein. Die Verarbeitung psychischer Belastungen ist Teil des multimodalen Therapieansatzes. [66] Neben möglichen psychischen Folgen durch Bekanntgabe eines positiven MRSA-Testes für unsere Probanden, war es nicht zuletzt auch aus Gründen der Meldepflicht der Rehabilitationseinrichtung von Vorteil, die Studie in komplett anonymisierter Form umzusetzen. Konsekutiv erhielten alle teilnehmenden Probanden direkt bei Aufnahme eine ID, die weder ihnen selbst noch dem behandelnden Personal bekannt war. Alle erhobenen Daten (Abstriche, Fragebogen, Scoradbefund) mussten sofort und mit passender ID dokumentiert werden, da fehlende Ergebnisse aufgrund der Anonymisierung im Nachhinein keinem Probanden mehr zugeteilt werden konnten. Darüber hinaus konnten erhobene Metadaten (Alter, Geschlecht) im Nachhinein nicht in die Studiauswertung einbezogen werden, da kein Zusammenhang zu den anonymen Ergebnissen (Abstriche, Fragebogen, Scoradbefund) hergestellt werden konnte.

Aufgrund der zu erwartenden niedrigen MRSA-Prävalenz gingen wir nicht davon aus signifikanten Beziehungen von Abstrich Ort und MRSA-Befund herstellen zu können. Dementsprechend wurden alle Abstriche eines Probanden mit derselben ID versehen, sodass der Patient bei mind. einem positiven MRSA-Abstrich als MRSA-positiv galt.

2.4 STUDIENABLAUF

Alle Patienten erhielten kurz nach Anreise in die Rehaklinik einen Termin zum ärztlichen Aufnahmegespräch. In diesem Gespräch wurden die Aufklärungsbögen unterschrieben und die Teilnahme an der Studie bestätigt. Kurz danach wurde der Fragebogen ausgefüllt und mehrere Abstriche im Labor genommen.

Um eine möglichst homogene Auswahl und Durchführung der Abstriche zu erhalten, wurde die Definition eines „Hautdefektes“ und der damit verbundene 3. Abstrich sowie die Durchführung aller sonstigen Abstriche von nur zwei medizinisch-technischen Fachangestellten des Labors übernommen. Patienten, die nach 17:00 anreisen, erhalten einen Termin zum ärztlichen Aufnahmegespräch für den Folgetag. Um das Risiko für eine Besiedelung der Patienten mit MRSA innerhalb des Reha Klinikums zu minimieren, wurden alle Patienten nach 12:00 des Folgetages von der Studie ausgeschlossen.

2. Methoden

2.5 ABSTRICHE

In Vergleichsstudien konnte eine nahezu 100%ige simultane Besiedelung von MRSA in den Nasen – Rachenraum gemessen werden [150, 151], weshalb in unserem Studiendesign in Übereinstimmung mit den Empfehlungen des Robert-Koch-Institutes einzig folgende Abstriche genommen wurden:

- ein Abstrich für beide Nasenvorhöfe
- ein Abstrich für beide Leisten
- ein Abstrich für den größten und dominantesten Hautdefekt (falls vorhanden)

2.5.1 Mikrobiologische Auswertung

Alle Abstriche werden innerhalb von maximal 3 Tagen in das medizinische Labor Gaertner in Ravensburg geschickt. Dort erfolgt ein Dreiösenausstrich auf eine MRSA-Screening-Platte (Firma Biomerieux), die 36–48h inkubiert wird. Mit einer Spezifität von 99,6% und Sensitivität von >90% [152, 153] sind MRSA-Kolonien an einer Farbreaktion (α -Glucosidase – Nachweis) erkennbar, während andere Bakterien farblos wachsen bzw. im Wachstum gehemmt werden. Im Falle eines Verdachtes erfolgt ein Bestätigungstest mittels Maldi TOF Massenspektrometrie (Bruker) und Staph. Plus Test (Diamondial) [154]. Hiermit kann eine Spezifität von nahezu 100% erreicht werden.

Eine Bestimmung der MSSA-Prävalenz war mit dieser Methode nicht möglich. Da in einer Vorstudie [17] des Klinikum Santa-Maria bereits die MSSA-Prävalenz eines vergleichbaren Kollektivs (in Bezug auf Alter, Studienort, SCORAD-Befund) bestimmt wurde, wurde die Verwendung dieser MSSA-Prävalenz zur Berechnung von MRSA-Raten als hinreichend angesehen.

2.6 SCORAD

Zur Bestimmung der Krankheitslast finden in Deutschland hauptsächlich der „SCORAD“ („*Scoring Atopic Dermatitis Index*“) [72] und der „EASI“ („*Eczema Area and Severity Index*“) [73] Anwendung.[66] Aufgrund fehlender Relevanz für die Studie wird der EASI nicht näher erläutert. Die Hautveränderung des SCORAD's wird sowohl qualitativ als auch quantitativ bewertet. Zusätzlich werden subjektive Parameter (Schlaflosigkeit, Juckreiz) in das Testergebnis einbezogen.[72] Es können maximal 103 und minimal 0 Punkte erreicht werden.

SCORAD

Europäische Experten-Gruppe für Atopische Dermatitis

Patient: Name/Vorname Geburtsdatum Besuchsdatum

Eingesetztes topisches Steroid

Wirkstoff (Handelsname, Konzentration) Menge/Monat Anzahl der Erytheme/Monat

Die Zahlen in Klammern gelten für Kinder unter zwei Jahren.

A: Ausmaß

Bitte geben Sie die Summe der betroffenen Hautareale an.

B: Intensität

Bemessungswerte

Angaben zur Intensität (üblicherweise typische Stellen) 0 = keine 1 = leicht 2 = mäßig 3 = stark

Kriterien	Intensität	Kriterien	Intensität
Erytheme	<input type="text"/>	Exkoration	<input type="text"/>
Ödem/Papelbildung	<input type="text"/>	Lichenifikation	<input type="text"/>
Nässen/Krustenbildung	<input type="text"/>	Trockenheit	<input type="text"/>
		Die Hauttrockenheit wird an nicht betroffenen Stellen bewertet.	

C: Subjektive Symptome

Pruritus und Schlaflosigkeit **SCORAD A/5+7B/2+C**

Visuelle Analog-Skala (Durchschnitt für die letzten drei Tage oder Nächte)

Pruritus (0-10) 0 ||| 10

Schlaflosigkeit (0-10) 0 ||| 10

Behandlung Anmerkungen

Abbildung 3: SCORAD nach GPA (Gesellschaft für pädiatrische Allergologie) [1]

2. Methoden

2.7 FRAGEBOGEN – RISIKOFAKTOREN EINER MRSA-BESIEDELUNG

Um die „patientenindividuellen“ Risikofaktoren zu erheben, wurde basierend auf den Empfehlungen des RKI (siehe: „*Risikofaktoren für eine MRSA-Besiedelung*“, S. 40) ein eigener, an das pädiatrische Patientenkollektiv der Rehaklinik angepasste Fragebogen entworfen. So wurde nicht explizit nach Trachealkanülen, Harnblasenkathetern, PEG-Sonden, Störungen der Nahrungsaufnahme, Inkontinenz und Pflegestufe gefragt. [155]

Zusätzlich wurde jedoch der SCORAD erfragt, um eine Korrelation zur Krankheitslast der atopischen Dermatitis herstellen zu können.

ANONYMER FRAGEBOGEN
MRSA-Screening

Alpenklinik Santa Maria
KJF Rehaklinik für Kinder und Jugendliche

1. Ist Ihnen bekannt, ob Ihr Kind derzeit eine Infektion mit MRSA hat oder diese schon einmal in der Vergangenheit hatte? JA NEIN

2. Hatte Ihr Kind Ihres Wissens nach während eines früheren Krankenhausaufenthaltes Kontakt zu Patienten mit einer MRSA-Infektion? JA NEIN

3. Hat Ihr Kind eine chronische (=dauerhafte) Wunde am Körper? JA NEIN

4. Besteht für Ihr Kind einer der folgenden Voraussetzungen?

- 1. Antibiotika-Therapie in den letzten 6 Monaten JA NEIN
- 2. Pflegebedürftigkeit (Immobilität) JA NEIN
- 3. Dialysepflicht („Blutwäsche“) JA NEIN

5. Hat Ihr Kind regelmäßigen Kontakt zu einem landwirtschaftlichen Schweinemastbetrieb? JA NEIN

6. War Ihr Kind in den letzten 6 Monaten länger als 4 Wochen im Ausland?
In welchem Land? _____ JA NEIN

7. Hatte Ihr Kind in den letzten 12 Monaten einen stationären Krankenhausaufenthalt von mindestens 3 Tagen? JA NEIN

Vom Personal auszufüllen!

Studienteilnehmer Arzt SCORAD

Seite 1 von 1 Alpenklinik Santa-Maria

Abbildung 4: Anonymer Fragebogen zur Risikostratifizierung einer MRSA-Besiedelung

2.8 STATISTISCHE AUSWERTUNG

Zur Erhebung der Daten wurde *Microsoft Excel 365*[®] genutzt. Die Auswertung der Metadaten in wurde in irreversibel anonymisierter Form (nur Wohnorte in zufälliger Reihenfolge) mittels *Google Fusion Tables*[®] durchgeführt. Für die statistische Auswertung wurde *SPSS (Version 25)* und für die Fallzahlplanung *R (3.5.1)* herangezogen. Die unter (S.54) berechneten Daten wurden mittels Mann-Whitney-U Test ausgewertet, da keine Standardnormalverteilung vorliegt (siehe S.41 Abbildung 14). Für Korrelationen wurde ein p von 0,05 als signifikant angesehen.

3.6.1 Stichprobengrößenberechnung

Für Querschnittsstudien ist nach Pourhoseingholi folgende Formel zur Berechnung der

$$\text{Stichprobengröße} = \frac{(Z^2 * p(1-p))}{d^2} \quad [147, 148]$$

Stichprobengröße geeignet:

Hierbei muss der anzunehmende α -Fehler niedriger gesetzt werden als die zu erwartende Prävalenz.[148] Für ein Konfidenzintervall von 97,5% bei einer zu erwartenden Prävalenz „p“ von 3,2% (siehe S., [139]) ergibt sich ein Signifikanzniveau „d“ von 0,025 und eine Standardabweichung „Z“ von 1,96[149]. Hieraus lässt sich wiederum eine Stichprobengröße von 190 berechnen.

Über eine numerisch exakte Berechnung mittels Binomialverteilung berechnet man die Menge an Probanden, die für einen signifikanten Unterschied zwischen zwei Gruppen nötig wären. Nimmt man die Prävalenz von 3,2% bei Erwachsenen (vgl. Studie Daeschlein et al.; siehe S.56) und möchte einen Unterschied zum pädiatrischen Segment nachweisen, dessen Prävalenz schätzungsweise weniger als halb so groß und demnach < 2% (siehe Abbildung 1, S. 38) liegt, erhält man bei einem α -Fehler von 5% und β -Fehler von 20% 208 Probanden. Die unter (S.58) aufgeführten Vergleichsstudien zeigen Stichprobengrößen von n=78-281. Ein n > 200 wurde somit als ausreichend für unsere Studie angesehen, um Prävalenzen im Bereich >2% messen zu können.

3. Ergebnisse

3. ERGEBNISSE

3.1 STUDIENPOPULATION

Die Studie fand zwischen dem 21.03.2018 und 08.08.2018 statt. 249 Patienten, auf die die Einschlusskriterien zutrafen, wurden im Vorfeld der pädiatrischen Rehabilitation per Brief über die Studie informiert und vor Ort aufgeklärt. 98,8 % hiervon nahmen am Screening teil. Abstrich-Daten und Fragebögen waren von allen Patienten vollständig – die Metadaten (Geschlecht, Alter, Wohnort) von 2 Patienten sind unbekannt. Abbildung 5 zeigt die Metadaten – Analyse des Patientenkollektivs, die Abbildung 6 die Krankheitslast nach SCORAD und Tabelle 5 Krankheitslast nach Scorad-Gruppen. Insgesamt wurden 148 Jungen und 96 Mädchen aufgeklärt, von denen 2 Jungen und 1 Mädchen nicht teilnahmen. Das Geschlecht von 2 teilnehmenden Patienten ist unbekannt.

Geschlecht	Weiblich		Männlich	
Studienteilnehmer	95	38,9%	146	59,9%
abgelehnt	1	0,8%	2	0,4%
Altersdurchschnitt	7,95		6,99	

Tabelle 4: Studienteilnehmer nach Geschlecht

Das Alter des jüngsten Patienten betrug 1, das des ältesten 19, das mittlere Alter 7,36 Jahre. Abbildung 5 zeigt, dass das Patientenkollektiv sämtliche pädiatrischen Altersklassen abdeckt. 52,85 % der Patienten wiesen mit einem SCORAD von >25 eine mittlere bis schwere atopische Dermatitis auf (siehe: Tabelle 5). Wie man Abbildung 6 bereits grafisch entnehmen kann, liegt nach Kolmogorov-Smirnov und Shapiro-Wilk Test statistisch gesehen keine Normalverteilung vor (Signifikanz < 0,05), weshalb für alle Korrelationsberechnungen der Man-Whitney-U Test verwendet wurde.

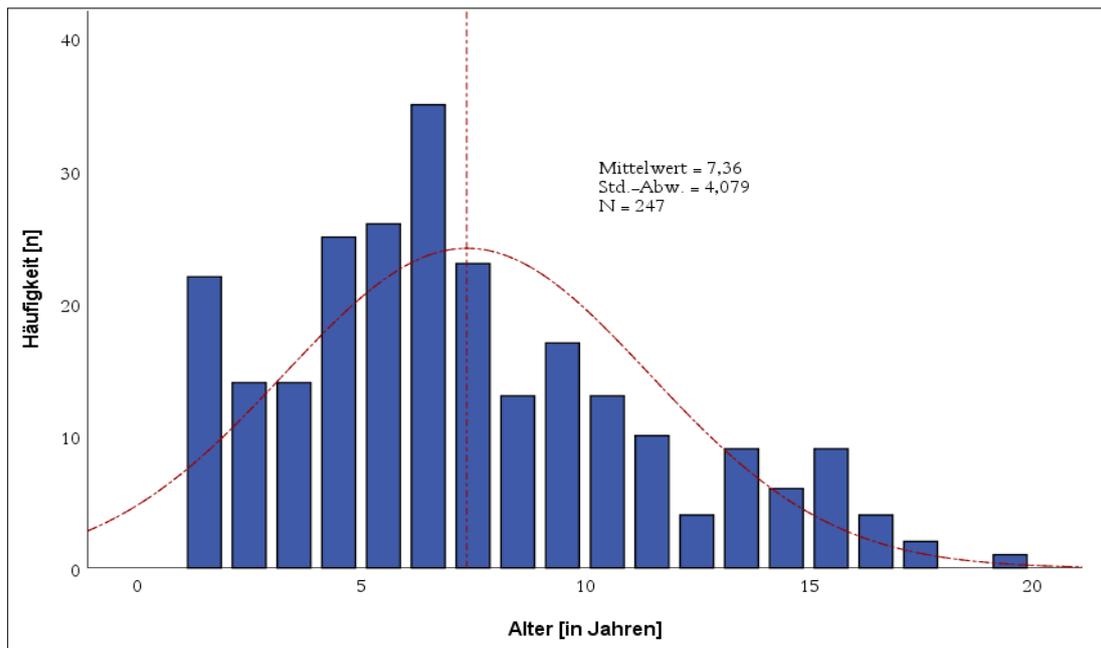


Abbildung 5: Altersverteilung in Fallzahlen

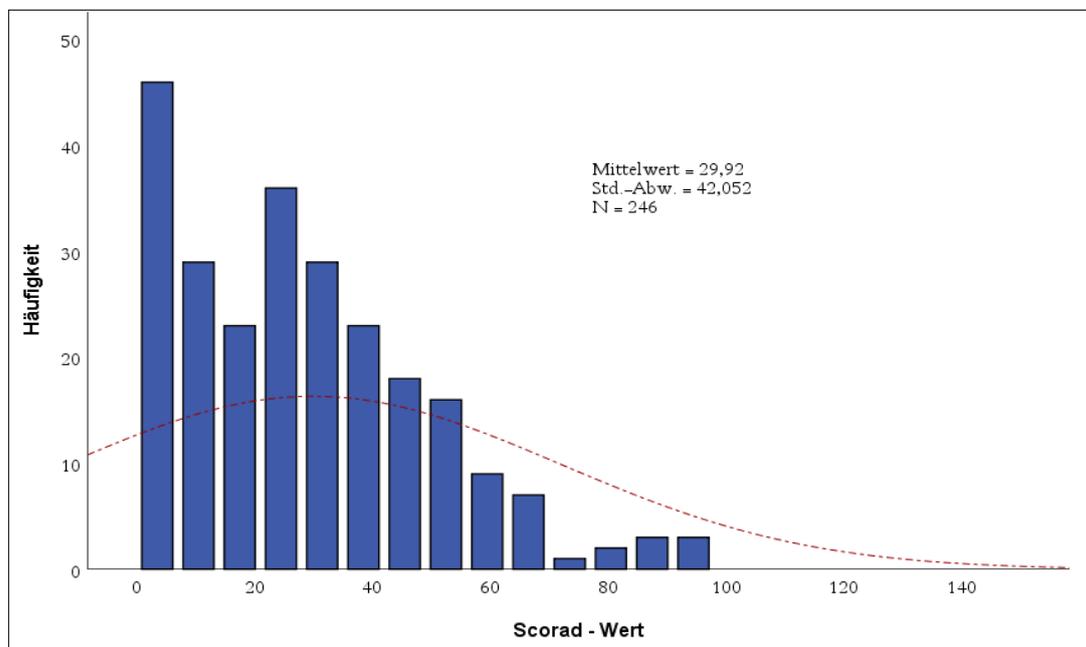


Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung der SCORAD – Daten

SCORAD	0		< 25		<50		>50	
Anzahl	37	15,04%	79	32,11%	92	37,4	38	15,45%

Tabelle 5: Studienteilnehmer nach Krankheitslast (SCORAD – Gruppe)

3. Ergebnisse

3.2 PRÄVALENZ VON MRSA BEI AD

In dieser Studie konnte bei 246 Teilnehmern und in über 500 Abstrichen kein positiver MRSA-Befund nachgewiesen werden. Aufgrund der zu kleinen Stichprobengröße ist es nicht möglich, von einer Prävalenz von 0,00% auszugehen. Die MSSA-Prävalenz ist mit den verwendeten MRSA Screening-Platten aufgrund zu geringer Sensitivität nicht exakt zu bestimmen.

Mit unseren Daten lässt sich basierend auf der Stichprobengröße lediglich mit einer Sicherheit von 99,99% ($1 - (1 - \text{Prävalenz})^{\text{Stichprobengröße}} = 1 - (1 - 0,02)^{292}$) eine MRSA - Prävalenz von < 2% für die pädiatrische Rehabilitation von chronisch atopischer Dermatitis voraussagen.

Damit kann die Hauptfragestellung nur statistisch beantwortet und konsekutiv keine Korrelation zum SCORAD berechnet werden. Deshalb kann auch die zweite Nebenfragestellung nicht beantwortet werden.

3.3 RISIKOFAKTOREN EINER MRSA-BESIEDELUNG

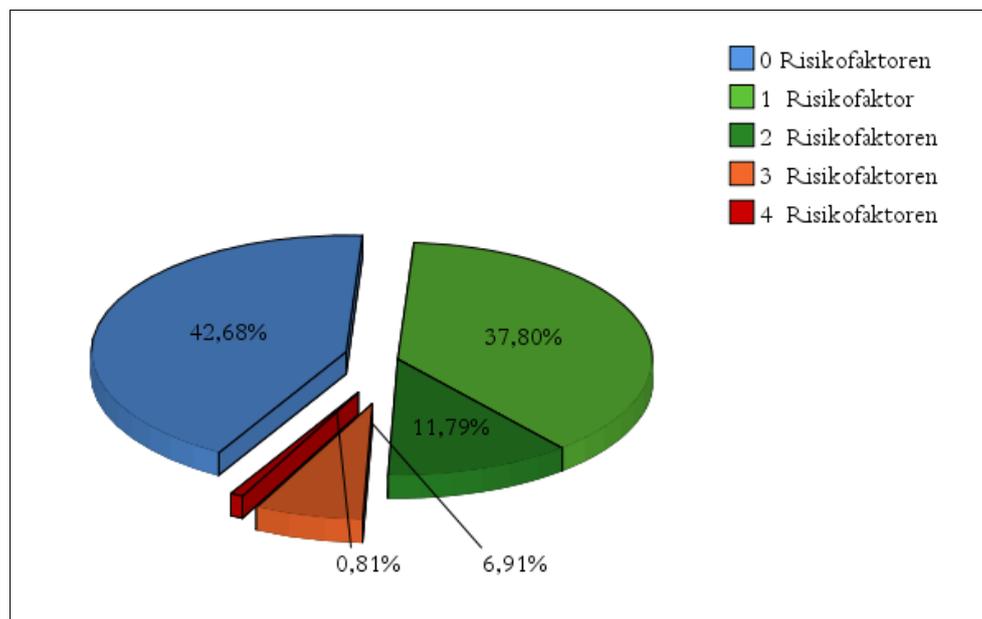


Abbildung 7: relative Häufigkeit von positiven MRSA-Risikofaktoren

3.3.1 Sensitivität & Spezifität der Risikofaktoren einer MRSA-Besiedelung

Aufgrund des fehlenden Nachweises von MRSA kann keine statistisch signifikante Aussage zur Sensitivität des Fragebogens getroffen werden. Da alle positiv beantworteten Fragen jedoch als falsch-positive Risikofaktoren anzusehen sind, lässt sich eine Aussage zur Spezifität einzelner Faktoren berechnen. Demnach sind Frage 3, 4.1 und 7 einem beträchtlichen Bias unterworfen, da sie trotz fehlender MRSA – Besiedelung für einen Großteil der Patienten gelten. Somit sind diese Fragen zumindest als Bestätigungstest nicht zuverlässig.

	Frage nach MRSA – Risikofaktoren	Anzahl	Prozent
1	Ist Ihnen bekannt, ob Ihr Kind derzeit eine Infektion mit MRSA hat oder diese schon einmal in der Vergangenheit hatte?	10	4,1%
2	Hatte Ihr Kind Ihres Wissens nach während eines früheren Krankenhausaufenthaltes Kontakt zu Patienten mit einer MRSA Infektion?	7	2,8%
3	Hat Ihr Kind eine chronische (=dauerhafte) Wunde am Körper?	57	23,2%
	Besteht für Ihr Kind eine der folgenden Voraussetzungen?		
4.1	Antibiotika-Therapie in den letzten 6 Monaten	77	31,3%
4.2	Pflegebedürftigkeit (Immobilität)	18	3,2%
4.3	Dialysepflicht („Blutwäsche“)	1	0,4%
5	Hat Ihr Kind regelmäßigen Kontakt zu einem landwirtschaftlichen Schweinemastbetrieb?	9	3,7%
6	War Ihr Kind in den letzten 6 Monaten länger als 4 Wochen im Ausland? In welchem Land?	6	2,4%
7	Hatte Ihr Kind in den letzten 12 Monaten einen stationären Krankenhausaufenthalt von mindestens 3 Tagen?	35	14,2%

Tabelle 6: Anonymer Fragebogen zur Risikostratifizierung einer MRSA – Besiedelung

3. Ergebnisse

3.3.2 Korrelation von SCORAD und Risikofaktoren einer MRSA-Besiedelung

Um die falsch positiven Antworten des Fragebogens mit der atopischen Dermatitis in Verbindung zu bringen, wurde die Korrelation von SCORAD – Werten und Fragebogen mittels Man-Whitney-U – Test, sowie die Korrelation von SCORAD – Gruppe und Fragebogen mittels χ^2 -Test berechnet. Es zeigte sich eine deutliche Korrelation zu Frage 3 (*2-seitige Testung: $p < 0,001$*) und ein grafischer Trend in Bezug auf Frage 7, der sich nur für die SCORAD-Gruppe als signifikant erwies (*1-seitiger χ^2 -Test: $p = 0,013$*). Für Frage 4.2 konnte ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang zu den SCORAD-Werten gefunden werden (*2-seitige Testung: $p = 0,037$*), dessen Relevanz jedoch aufgrund der niedrigen Fallzahl (3,3% positiv) fraglich ist.

4. Diskussion

4. DISKUSSION

4.1 MRSA-PRÄVALENZ KLINIKUM SANTA-MARIA

Nachdem bei 246 Teilnehmern nicht ein Fall von MRSA nachgewiesen werden konnte, können wir von einer statistisch signifikanten MRSA-Prävalenz unseres Kollektivs von $<2,0\%$ ausgehen. Die in dieser Studie gemessene MRSA – Prävalenz bei atopischer Dermatitis liegt damit statistisch gesehen deutlich unter den von Daeschlein et al. (siehe: „*Risikofaktoren für eine MRSA-Besiedelung*“, S.40) für Erwachsene postulierten $3,2\%$ in Deutschland. Obwohl die Teilnehmerquote mit $98,8\%$ sehr hoch ist, besteht die Möglichkeit, dass MRSA- positive Patienten wissentlich die Studie abgelehnt haben. Dieser Selection Bias ist insofern nahezu vernachlässigbar, da wir mit dieser Studie eine Prävalenz von $< 2\%$ nachweisen. Wären die 3 Patienten, die die Teilnahme nach Aufklärung abgelehnt hatten, also MRSA-positiv gewesen, lägen wir mit einer Prävalenz von $1,2\%$ innerhalb dieses statistisch errechneten Konfidenzintervalls. Das unsere Messung auf den gesamtdeutschen Raum übertragbar ist, zeigt Abbildung 15 (siehe S.44). Darüber hinaus decken wir alle pädiatrischen Altersklassen (siehe Abbildung 5, S.51) und durch SCORAD bestätigt verschiedenste Schweregrade ab (siehe Abbildung 6, S.51). Unsere Aussage, dass die MRSA-Prävalenz bei unserem Kollektiv statistisch gesehen $<2,00\%$ sein muss, ist demnach auch nach Analyse möglicher Einflussfaktoren als valide zu betrachten.

Wenn man nach einer im Vorfeld im Klinikum Santa – Maria durchgeführten Studie von Beck et al. [17], von 36% nasaler *Staphylococcus aureus*-Besiedelung bei dem hier untersuchten pädiatrischen Patientenkollektiv ausgeht und diese mit der MRSA – Rate des ARS für ambulante pädiatrische Versorgung (am ehesten mit unserem Kollektiv vergleichbar) in Deutschland von $5,1\%$ (2016) verrechnet, erhält man eine Prävalenz von $1,8\%$. Nach der unter (3.6.1 Stichprobengrößenberechnung; S.49) genutzten Formel kommt man bei einem geeigneten Konfidenzintervall von $0,99$ (der α -Fehler sollte niedriger als die zu erwartende Prävalenz angesetzt werden: α von $0,01 < \text{Prävalenz von } 1,8\%$) auf eine Stichprobengröße von $n=955$. Da dies weit über der hier untersuchten Kollektivgröße von $n=246$ liegt, können wir mit dem hier durchgeführten Screening nur die unter (S.52) beschriebene Näherungsaussage einer statistischen MRSA-Prävalenz von $<2,00\%$ bei pädiatrischen Patienten mit AD treffen.

Obgleich verschiedenste Einflussfaktoren nie ausgeschlossen werden können, kann auch in Überschneidung mit den allgemeinen Daten des ECDC und ARS festgehalten werden, dass ein pädiatrisches Patientenkollektiv im Vergleich zu Erwachsenen grundsätzlich ein geringeres MRSA-Risiko aufweist.

Dies gilt dementsprechend auch im Vergleich zum erwachsenen Kollektiv von Daeschlein et al. Neben dem fehlenden MRSA-Nachweis beobachteten wir eine große Menge an positiven MRSA-Risikofaktoren für unser Kollektiv (vgl. „3.3.2 Korrelation von SCORAD und “, S.54). Da diese Risikofaktoren sich bei vielen Erkrankungen als valide im Screening auf MRSA gezeigt haben, stellt sich die Frage, ob ein bisher nicht bekannter Faktor für eine Verringerung des zu erwartenden MRSA-Risikos, in Betrachtung eben dieser Risikofaktoren, das Auftreten von MRSA deutlich verringert. Mehrere Studien weltweit haben ähnliche niedrige MRSA-Prävalenzen gemessen (vgl. S.58; „4.2 MRSA-Prävalenz bei pädiatrischen AD-Patienten“) und es gibt Hinweise, dass die AD ein protektiver Faktor in Bezug auf MRSA-Besiedelung darstellen könnte (vgl. S. 64; „4.3.2 Verringerte MRSA-Prävalenz bei atopischer Dermatitis“).

Ob die atopische Dermatitis im Kindesalter ein Risiko- oder protektiver Faktor für MRSA – Besiedelung in Deutschland darstellt, lässt sich aufgrund fehlender MRSA-Prävalenzen für AD und in der pädiatrischen Allgemeinbevölkerung zum aktuellen Zeitpunkt jedoch nicht belegen.

4. Diskussion

4.2 MRSA-PRÄVALENZ BEI PÄDIATRISCHEN AD-PATIENTEN

4.2.1 Deutschland

In Deutschland liegen keine Daten zur Häufigkeit von MRSA bei pädiatrischen Patienten mit atopischer Dermatitis vor. Wie bereits erwähnt sind AD-Patienten aufgrund ihrer Hautbarrierestörung generell anfälliger für eine Infektion mit *Staphylococcus aureus* (unabhängig von Resistenzen des Keimes). [17, 125, 156] In einer bereits unter „Risikofaktoren für eine MRSA-Besiedelung“ (S.40) besprochenen Studie der Universitätsklinik Greifswald, die auch für diese Studie als Vorbild galt, wurde von 2010 – 2014 ein standardisiertes MRSA-Screening bei allen erwachsenen dermatologischen Patienten (n: 3788) der Klinik erhoben. Gleichzeitig füllten alle Patienten einen Fragebogen mit vom RKI empfohlenen Risikofaktoren einer MRSA-Besiedelung [135] aus, der dann retrospektiv evaluiert werden konnte. In dieser Studie konnte eine Gesamtprävalenz von 1,6% der stationären dermatologischen Patienten gemessen werden. Für atopische Dermatitis wurde hingegen eine MRSA-Prävalenz von 3,2% gemessen (n:281). Hieraus schlossen die Autoren, dass die atopische Dermatitis als solche ein Risikofaktor für eine MRSA-Besiedelung darstellt. Das Patientenkollektiv der Greifswalder Studie ist mit einem mittleren Alter von 59 ± 19 Jahre nicht pädiatrisch und Prävalenzdaten von MRSA bei atopischer Dermatitis aus der Pädiatrie sind zum aktuellen Zeitpunkt in Deutschland nicht vorhanden. Daten zur Krankheitslast der Patienten, die Teilnehmerquote, sowie MRSA-Raten, die für Aussagen zum krankheitsassoziierten Risiko von Bedeutung sind (vgl. „1.3.2 Grundlagen zur MRSA – Prävalenz & – Rate“, S.37), werden nicht genannt. [139]

Daten des ECDC und ARS (siehe Abbildung 1, S. 38) zeigen für pädiatrische Patienten (ambulant und hospitalisiert) eine halb so große MRSA-Rate wie bei einem vergleichbaren erwachsenen Kollektiv (vgl.: „

1.3.3 MRSA-Prävalenz in Deutschland“; S.38). Vorausgesetzt diese verringerte MRSA-Rate resultiert aus einer verringerten MRSA-Prävalenz, könnte die reale Prävalenz bei pädiatrischen Patienten mit AD also bei 1,6% (50% von 3,2% [139]) liegen. Dies entspräche unserer statistischen Aussage, wonach die MRSA-Prävalenz bei pädiatrischen Patienten mit AD $<2\%$ ist.

4.2.2 Weltweit

Weltweit finden sich (u.a. abhängig vom örtlichen Antibiotikagebrauch) große Unterschiede in der Prävalenz von MRSA. Die für eine Aussage zum krankheitsassoziierten Risiko benötigten MRSA – Raten (vgl. „1.3.2 Grundlagen zur MRSA – Prävalenz & – Rate“, S.37) werden in den wenigsten veröffentlichten Studien angegeben und die Stichprobengrößen der meisten aktuellen Studien ist darüber hinaus zu gering gewählt.

Selbst wenn man aufgrund fehlender Daten zur gesamten *Staphylococcus aureus* Besiedelung keine MRSA-Raten, sondern näherungsweise MRSA – Prävalenzen bei atopischer Dermatitis mit solchen der lokalen Bevölkerung vergleicht (siehe: „1.3.2 Grundlagen zur MRSA – Prävalenz & – Rate“, S.37), ist kein eindeutiger Trend in Richtung einer inversen oder gleichgerichteten Korrelation von MRSA-Besiedelung und atopischer Dermatitis festzustellen.

Eine australische Studie konnte von 1999–2014 einen stetigen Anstieg der MRSA – Infektionen bei AD messen, während MSSA und *Streptococcus spp.* – Infektionen im selben Zeitraum stagnierten.[138] Im weltweiten Vergleich zeigen sich jedoch enorme Unterschiede (siehe Tabelle 7, S.60) in der Prävalenz von MRSA bei Patienten mit atopischer Dermatitis. Außerdem muss die spezifische MRSA-Rate für AD für Aussagen zum krankheitsassoziierten Risiko mit der MRSA-Rate der Gesamtbevölkerung (Kontrollgruppe) in Bezug gesetzt werden. Diese „Grundrisiko“ unterscheidet sich weltweit erheblich. Direkte Vergleiche von MRSA-Prävalenzen oder MRSA-Raten bei AD zwischen einzelnen Ländern sind also im Hinblick auf eine Korrelation zur atopischen Dermatitis ohne Bezug zum Grundrisiko nicht zielführend. Tabelle 7 fasst die aktuelle Studienlage zum Thema „weltweite MRSA-Besiedelung bei atopischer Dermatitis in der Pädiatrie“ zusammen und vergleicht sie mit örtlichen Grundprävalenzen der Bevölkerung zum Zeitpunkt der Erhebung, sofern Daten vorhanden waren. Für Südkorea (Tabelle 7: 1.) und die USA (Tabelle 7: 2./6.) lagen solche Daten vor. Rot markierte Studien postulierten ein erhöhtes krankheitsassoziiertes Risiko (im Vergleich zur Lokalbevölkerung) für MRSA. Graue Studien konnten weder einen gleichgerichteten noch einen inversen Zusammenhang feststellen. Grün markierte Studien postulierten schlussendlich ein verringertes Risiko. Zieht man die Stichprobengrößenberechnung unserer Studie zu Vergleichen mit allen Studien von Tabelle 7 heran, wurden, mit Ausnahme der deutschen Untersuchung (Tabelle 7: 3.), in keiner weiteren Studie ausreichend Patienten für eine exakte Prävalenzberechnung einbezogen (siehe: „3.6.1 Stichprobengrößenberechnung“, S.49).

4. Diskussion

Weltweite Prävalenz von MRSA bei pädiatrischen AD-Patienten

	Land	Kollektiv	Zeitraum	N:	MRSA – Prävalenz Studie	MRSA – Prävalenz der lokalen Bevölkerung	MRSA- Rate $\frac{MRSA}{(MSSA+ MRSA)}$	Quelle
1	Southkorea	Pädiatrie	2008	115	18,3 %	5,1% [122]	24,2 %	[122]
2	Philadelphia USA	Pädiatrie	2008	54	12,96 %	1-3% [157]	16,2 %	[142]
3	<i>Greifswald Deutschland</i>	Adult	<i>2010 – 2014</i>	<i>281</i>	<i>3,2%</i>	<i>0,7 % [146]</i>	-	<i>[139]</i>
4	Kottayam Indien	Pädiatrie	2014	119	25,2 %	-	-	[143]
5	Sri Lanka	Pädiatrie	2011	114	14%	-	-	[144]
6	San Diego USA	Pädiatrie	2008	78	14%	44% [140]	-	[140]
7	Australien	Pädiatrie	2011-2014	81	9%	-	-	[138]
8	Toronto Kanada	Pädiatrie	2011	200	0,5%	-	-	[141]
9	Porto Alegre Brasilien	Pädiatrie	2013	93	0%	-	-	[145]

Tabelle 7: Weltweite Prävalenz von MRSA bei Patienten mit AD

Es zeigt sich, dass weltweit kein eindeutiger Trend in Richtung einer inversen oder gleichgerichteten Korrelation von MRSA-Besiedelung und atopischer Dermatitis im Allgemeinen zu messen ist und einzelne Studienergebnisse womöglich lokalen Phänomenen geschuldet sind. Da die meisten Studien keine MRSA-Rate angegeben haben, diese jedoch für Aussagen zum krankheitsassoziierten Risiko von elementarer Bedeutung ist, sind Rückschlüsse einzelner Studien hierauf zumindest als kritisch zu betrachten. Des Weiteren sind die meisten Stichprobengrößen zu gering gewählt, um valide Prävalenzen zu messen. Abbildung 8 (S.61) zeigt Clopper-Pearson-Intervalle, in denen für die jeweiligen Stichprobengrößen und gemessenen Prävalenzen mit 95%iger Sicherheit die reale Prävalenz liegt. Es zeigt sich, dass die Aussagekraft der meisten Studien aufgrund zu geringer Stichprobengröße limitiert ist.

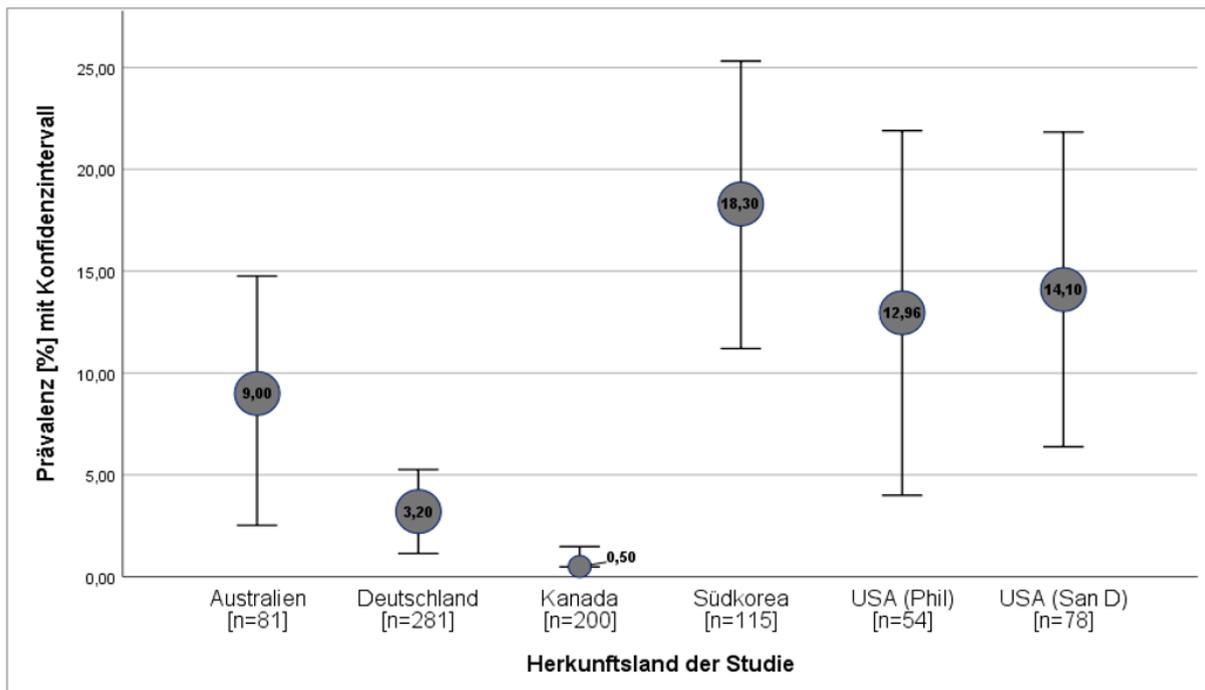


Abbildung 8: MRSA – Prävalenz bei atopischer Dermatitis im Kindesalter weltweit. 95%–Konfidenzintervalle wurden nach Clopper-Pearson anhand der Stichprobengröße und gemessener Prävalenz berechnet. (Australien [138]; Deutschland [139]; Kanada [141]; Südkorea [122]; USA (Philadelphia) [142] / (San Diego) [140])

4. Diskussion

4.3 MRSA-PRÄVALENZ BEI ATOPISCHER DERMATITIS – ERKLÄRUNGSANSÄTZE

Da die weltweite Datenlage uneindeutig ist, möchte ich auf verschiedene Theorien für die inverse oder gleichgerichtete Korrelation von MRSA-Besiedelung und atopischer Dermatitis eingehen.

5.3.1 Erhöhte MRSA-Prävalenz bei atopischer Dermatitis

Patienten mit atopischer Dermatitis haben ein erhöhtes Risiko auf eine *Staphylococcus aureus* Besiedelung. Ein Grund hierfür ist, dass bestimmte *Staphylococci* (u.a. *Staph. Epidermidis* und *hominis*) mit antimikrobiellen Eigenschaften gegen *Staphylococcus aureus* bei AD verringert vorkommen (siehe: „Antimikrobielle Dysfunktion“, S.30). Sofern keine besonderen Eigenschaften der Methicillin Resistenz zu einem verringerten Vorkommen bei AD führen (siehe S.64), liegt die Vermutung nahe, dass selbst bei gleicher MRSA-Rate allein aufgrund der erhöhten Prävalenz von MSSA auch eine erhöhte Prävalenz von MRSA bei AD vorliegt. Eine bereits unter „Antimikrobielle Dysfunktion“ (S.30) angesprochene Studie von Nakatsuji et al. [4] konnte antimikrobiellen Eigenschaften von *Staphylococcus hominis* und *epidermidis* auch für MRSA (USA 300, Sanger252) nachweisen. Zu den hierfür verantwortlichen Bakteriocinen gehören neben dem in der Studie isoliertem „Hominizin“ auch die Stoffe „Mersazidin“, „Actagardin“ und „Lactazidin 3147“:[160] Da antimikrobiell wirksame *Staphylococci* bei AD generell verringert vorkommen, erhöht sich demnach auch die Wahrscheinlichkeit auf eine MRSA-Besiedelung.

Patientenindividuelle Risikofaktoren einer MRSA-Besiedelung

Unter „3.2 Prävalenz von MRSA bei AD“ (S.52) wurde bereits erwähnt, dass einige der anerkannten patientenindividuellen Risikofaktoren einer MRSA-Besiedelung auf einen Großteil der pädiatrischen Patienten mit AD zutreffen. Obwohl diese falsch positiven Ergebnisse zu einer verringerten Spezifität dieser Fragen führen, konnte unter „3.3.1 Sensitivität & Spezifität“ (S.54) ein Zusammenhang zwischen der Krankheitslast (SCORAD) und den Fragen 3, 4.2 und 7 gefunden werden. Dieses Ergebnis zeigt, dass diese Risikofaktoren bei einer angenommenen hohen Sensitivität für MRSA, welche in dieser Studie nicht berechnet werden kann, bei steigender Krankheitslast einer atopischen Dermatitis auch positiv beantwortet werden und somit bei steigender Krankheitslast das Risiko für eine MRSA – Besiedelung steigt. Im Umkehrschluss gilt bei niedriger Sensitivität, die klare Empfehlung diese Faktoren nicht zu berücksichtigen.

Antibiotikakonsum

In unserer Studie erhielten 31,3% der Patienten in den letzten 6 Monaten Antibiotika. Da bei dieser Frage keine Korrelation zur Krankheitslast festgestellt werden konnte, muss zur Bewertung dieser Fragestellung der Antibiotikakonsum einer Kontrollgruppe herangezogen werden. Die „*Arpec – Group*“ (Antibiotic Resistance and Prescribing in Europe Children) untersucht den weltweiten Antibiotika-Verbrauch pädiatrischer Patienten. Im aktuellen Bericht erhielten 29,9% (n= 1884) der westeuropäischen stationären Patienten (UN-Region: Belgien, Deutschland, Frankreich, Liechtenstein, Luxemburg, Monaco, Niederlande, Österreich und die Schweiz) Antibiotika (therapeutisch und prophylaktisch) in den vergangenen 12 Monaten.[161] Da zum Antibiotika-Konsum ambulanter Patienten in Deutschland keine Daten vorliegen, kann somit mangels weiterer Vergleichsgruppen bei atopischer Dermatitis zunächst nicht von einem größeren Antibiotikakonsum und konsekutiv einem größeren Risiko für die Entstehung von Methicillin-Resistenz, ausgegangen werden. Systemische Antibiotika aufgrund einer atopischen Dermatitis sind in Deutschland höchstens bei superinfizierten Patienten indiziert.[66] Das am häufigsten genutzte topische Antibiotikum ist Fusidinsäure, welche nicht zur Entstehung von MRSA führt.

Krankenhausaufenthalt

In unserer Studie waren 14,32% der Patienten im letzten Jahr länger als 3 Tage in stationärer Betreuung untergebracht. Da beim pädiatrischen Durchschnitt Verletzungen zu den häufigsten Krankenhausaufenthalten führen, wurden Daten des KiGGS I („*Kinder – und Jugendgesundheits Surveys*“) zum Vergleich herangezogen. Die Studie untersuchte von 2003 – 2006 Verletzungsursachen und –folgen im gesamtdeutschen Raum (N=10.863) und konnte bei 16,1% der Patienten Verletzungen oder Unfälle nachweisen, die jedoch nur bei 1% aller Befragten zu Krankenhausaufenthalten von > 3 Tagen führten.[162] Im Vergleich zu unserem Kollektiv bedeutet dies, dass ca. 13% der Patienten nicht wegen Verletzungen oder Unfällen stationär betreut wurden. Es kann also davon ausgegangen werden, dass AD-Patienten höchstwahrscheinlich häufiger in stationärer Betreuung sind, woraus ein vergrößertes Risiko auf eine Besiedelung mit MRSA entsteht. Aus unserer Fragestellung geht jedoch weder der Grund des Aufenthaltes noch die genaue Einrichtung hervor.

4. Diskussion

4.3.2 Verringerte MRSA-Prävalenz bei atopischer Dermatitis

Erniedrigte Prävalenzen konnten bis heute in mehreren Studien nachgewiesen werden. So postulierten Matiz et al. [140] einen solchen Effekt in San Diego, wohingegen Balma Mena [141] eine geringe MRSA/MSSA – Ratio in Kanada nachweisen konnten. Diese Studien beriefen sich auf die Theorie, dass MRSA bei atopischer Dermatitis eine geringere Adhärenz als MSSA aufweist.[140] Dies deckt sich mit in-vitro-Untersuchungen, wonach die Mutationen des MEC – Elements (Gen Lokus), die für die Resistenz entscheidend sind, zu einer verringerten Ausbildung von Fibrinogen und Fibronectin – Adhäsinen führt.[10]

MecA ist ein Genlokus, der für das Penicillinbindeprotein („*PBP2a*“ oder „*PBP2*“) codiert, das für die Resistenz verantwortlich ist. Vaudaux et al. verglichen bereits vor 20 Jahren die Bindeeigenschaften von MRSA und *Staphylococcus aureus* (MSSA) an verschiedene humane Oberflächenproteine. Es wurden spezielle Platten genutzt, die mit Fibrinogen angereichert waren. Durch Auszählung der CFO („*Colonyforming Units*“) konnte im Anschluss verglichen werden, welcher Strang bessere Haftung aufwies. In einem zweiten Versuch wurde gemessen, bei welcher Konzentration ein Fibrinogengemisch zusammen mit MRSA oder *Staphylococcus aureus* agglutiniert. Um mögliche weitere Einflussfaktoren auszuschließen, wurden die MRSA-Stränge zunächst durch Plasmidübertragung des MecA-Gens (Donor: „*EK872*“) künstlich hergestellt und dann mit ihrem „elterlichen“ Strang („*BB255*“ oder „*Newman*“) verglichen. Alle Versuche wurden auch mit direkt isoliertem MRSA („*EK872*“) durchgeführt, um auszuschließen, dass zufällige Mutationen durch die Plasmidübertragung für die Ergebnisse verantwortlich waren.

Die genutzten MRSA-Stämme zeigten im Gegensatz zu den MSSA-Kontrollsträngen alle eine absolut defekte Besiedelung der Fibrinogen- und Fibronectin- beimpften Platten (siehe Abbildung 21). Die Agglutination fand erst bei der 16-fachen Fibrinogenkonzentration statt. Im Western Blot konnten jedoch keine verringerten Konzentrationen von Fibrinogen- („*Clumping – Factor*“) und Fibronectinadhäsinen („*Protein A*“) bei MRSA nachgewiesen werden.[10] Dies weist eher auf einen qualitativen als auf einen quantitativen Schaden hin.

Die Adhäsion von *Staphylococcus aureus* bei atopischer Dermatitis findet hauptsächlich über entzündungsbedingt freigesetztes Fibrinogen und Fibronectin statt.[125] Es ist also denkbar, dass MRSA durch die Aktivität des MecA-Gens eine verringerte Adhärenz zu diesen Oberflächenproteinen aufweist und es deshalb zu einer Risikoreduktion für eine MRSA-Besiedelung bei atopischer Dermatitis kommt.

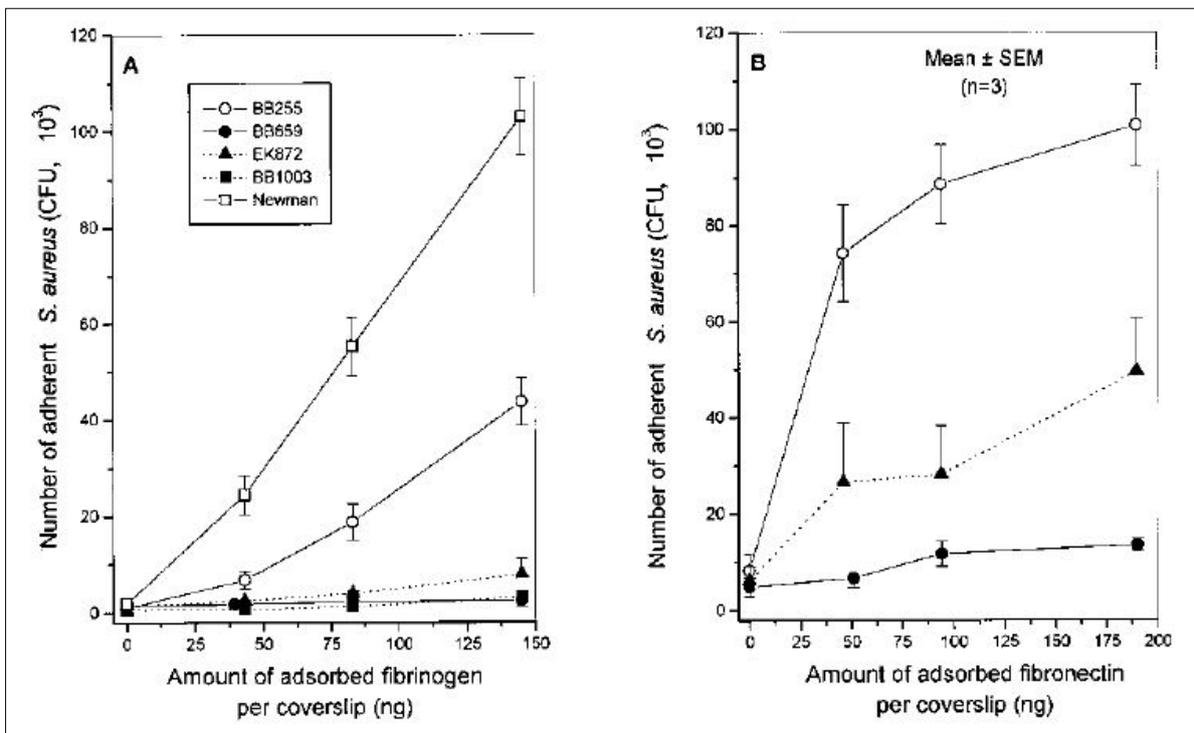


Abbildung 9: CFO von MSSA (BB255, Newman), künstlich synthetisiertem MRSA (BB859, BB1003) & isoliertem MRSA (EK872) [10]

A: fibrinogenbeimpfte Platten

B: fibronectinbeimpfte Platten

Die genutzten MRSA-Stränge zeigen im Gegensatz zu den MSSA-Kontrollsträngen alle eine absolut defekte Besiedelung der Fibrinogen- und Fibronectin-beimpften Platten. Die Agglutination fand erst bei hohen Fibrinogenkonzentrationen statt.

4. Diskussion

4.4 FRAGEBOGEN ZUR RISIKOSTRATIFIZIERUNG EINER MRSA-BESIEDELUNG

Viele der vom RKI veröffentlichten Risikofaktoren einer MRSA Besiedelung trafen auf unser Patientenkollektiv zu. 57,31% der AD-Patienten wiesen mindestens einen Risikofaktor und 19,51% der Patienten mehr als zwei Risikofaktoren auf. Von 2 Patienten (0,81%) wurden 4 Risikofaktoren positiv beantwortet. Häufige positive Risikofaktoren waren die Frage nach „chronischer Wunde“, „Antibiotika-Therapie“ in den letzten sechs Monaten und ein Krankenhausaufenthalt von mehr als 3 Tagen im vergangenen Jahr. 10 (4,1%) Patienten hatten früher bereits einen Nachweis von MRSA und 7 (2,8%) Patienten konnten zumindest Kontakt zu MRSA bestätigen. Selbst unter diesen Patienten konnte kein Fall von MRSA nachgewiesen werden.

Diese Studie konnte ein beträchtliches Bias für die Fragen 3, 4.1 und 7 messen. Aufgrund der sehr niedrigen MRSA-Prävalenz (statistisch $< 2\%$), muss dies nicht zwingend mit einem erhöhten Risiko von MRSA-Besiedelung bei AD zusammenzuhängen.

Auch wenn es sich bei dem eingesetzten Fragebogen primär um ein Screening-Tool handelt, für den (im Gegensatz zum Bestätigungstest) die Sensitivität von größerer Bedeutung ist, führt eine niedrige Spezifität trotz hoher Sensitivität zum Einschluss so vieler falschpositiver Patienten, dass man letzten Endes besser gleich von jedem Patienten direkt Abstriche nehmen könnte, ganz gleich ob die Risikofaktoren 3, 4.1 oder 7 zutreffen. Daeschlein et al. (siehe: *„Risikofaktoren für eine MRSA-Besiedelung“*, S.40) konnten auch in ihrer Studie für den Faktor „chronische Wunde“ (siehe Tabelle 6 S.53) keine Empfehlung aussprechen. Im speziellen Patientenkollektiv mit AD ist diese Frage in der hier durchgeführten Studie von den meisten Patienten unterschiedlich definiert worden, weshalb man bei der Erstellung eines Scores die Wertung dieser Frage zumindest reduzieren müsste.

Aufgrund des fehlenden MRSA-Nachweises ist es jedoch nicht möglich, eine exakte Empfehlung für die Gewichtung einzelner Fragen in der Auswertung des Screening Tools zu geben.

4.5 ZUSAMMENFASSENDER BEURTEILUNG

Die atopische Dermatitis ist geprägt durch eine chronische Entzündung der Haut, Störungen der Hautbarriere mit Austrocknung („*Xerosis Cutis*“) und IgE vermittelter Hypersensitivität gegenüber Nahrungsmittel – und Umweltallergenen.[67] Die Inflammation der Haut variiert in verschiedenen Altersgruppen und Zuständen (chronisch vs. akut). In allen Stadien der Erkrankung kann eine erhöhte Prävalenz von *Staphylococcus aureus* nachgewiesen werden. Direkte Folgen dieser Besiedelung sind mehr Allergien, schlechtere Krankheitsverläufe der atopischen Dermatitis [120, 121] und erhöhte Prävalenz von Asthma.[5] Je schwerer die atopische Dermatitis nach SCORAD-Befund, desto größer ist demnach die Wahrscheinlichkeit *Staphylococcus aureus* besiedelt zu sein.[17]

Weltweit finden sich abhängig vom örtlichen Antibiotikagebrauch große Unterschiede in der Prävalenz von MRSA („*Methicillin-resistenter-Staphylococcus aureus*“). [122, 136–145] Je nach Datenbank unterscheiden sich die MRSA – Raten ($\frac{MRSA}{(MRSA+ MSSA)}$) auch in Deutschland stark.[135] Nach den Daten des ARS ist für die MRSA-Rate in der ambulanten Pädiatrie bei vergleichsweise niedrigen MRSA-Raten von 2008 (3,9%) bis 2016 (5,1%) jedoch ein steigender Trend zu verzeichnen.[136] Das Risiko einer MRSA-Besiedelung ergibt sich nach dem RKI aus der „Invasivität“ der medizinischen Maßnahme, dem „Risikoprofil“ der medizinischen Einrichtung und der „patientenindividuellen“ Risikofaktoren.

Obwohl die atopische Dermatitis im Speziellen nach den Vorgaben des RKI in Deutschland nicht als Risikofaktor gilt, wird in vielen MRSA-Screening Tools nach dieser Diagnose gefragt. Eine deutsche Studie aus Greifswald (n:3788; 1,58% MRSA) evaluierte die vom RKI veröffentlichten Risikofaktoren [135] in Bezug auf dermatologische Erkrankungen. Bei einer Prävalenz von 1,6% bei allen dermatologischen Erkrankungen wiesen diese eine Sensitivität von 65,5% auf. Bei einer vergleichsweise hohen Prävalenz von 3,2% MRSA bei AD konnten sie die ärztliche Diagnose AD als zusätzlichen validen Risikofaktor etablieren und damit eine Sensitivität von 71,7% bei allen (erwachsenen) Patienten erreichen. Weltweit ist kein eindeutiger Trend in Richtung einer inversen oder gleichgerichteten Korrelation von MRSA-Besiedelung und atopischer Dermatitis festzustellen. Des Weiteren sind die Stichprobengrößen der meisten aktuellen Studien zu gering gewählt, um verlässliche Korrelationen zu berechnen.

4. Diskussion

In dieser Studie sollte die Prävalenz von MRSA bei Kindern mit chronischer atopischer Dermatitis in der Rehaklinik Santa-Maria gemessen werden. Gleichzeitig sollte ein Screening-Tool mit vom RKI veröffentlichten Risikofaktoren für eine MRSA-Besiedelung evaluiert und die MRSA-Besiedelung mit dem SCORAD-Wert in Korrelation gesetzt werden.

Obwohl für unser Patientenkollektiv außerordentlich viele MRSA-Risikofaktoren gelten, konnte bei 246 pädiatrischen Patienten aller Altersklassen, Schweregrade der AD und verschiedenster Wohnorte in ganz Deutschland kein Fall von MRSA-Besiedelung festgestellt werden. Die MRSA-Prävalenz bei atopischer Dermatitis im Kindesalter ist demnach mit einer Wahrscheinlichkeit von 99,99% geringer als 2% (MRSA-Rate 0–0,5%; 99%-KI) und damit auch geringer als die bei Erwachsenen Patienten mit atopischer Dermatitis gemessene MRSA-Prävalenz von 3,2%. [139] Die Prävalenz von MRSA in der Allgemeinbevölkerung (außerhalb von medizinischen Einrichtungen) ist zum aktuellen Zeitpunkt mit <1% sehr gering. [146] Daten des ARS und ECDC sagen zusätzlich für das stationäre Setting noch ein mindestens 2-fach verringertes Risiko von stationärem pädiatrischem zu stationärem erwachsenem Patientenkollektiv voraus. Um der AD ein krankheitsassoziiertes Risiko einer MRSA-Besiedelung zu attestieren, benötigen wir zunächst Daten der Allgemeinbevölkerung. Da die MRSA-Prävalenzen der pädiatrischen Allgemeinbevölkerung voraussichtlich <1% sind, benötigt man, um statistisch exakte Daten zu erhalten und somit kein erhöhtes Risiko von MRSA bei atopischer Dermatitis im Kindesalter im Vergleich zur Normalbevölkerung nachzuweisen, sehr große Stichproben von $n > 1000$ Patienten. In dieser Studie konnte darüber hinaus eine eindeutige Korrelation zwischen der Krankheitslast und dem MRSA – Risikofaktor „chronische Wunde“ gemessen werden. Sollte sich die atopische Dermatitis im Kindesalter in Folgestudien als verlässlicher Risikofaktor für eine MRSA-Besiedelung erweisen, ist diese Korrelation unbedenklich. Im anderen Fall sollte man davon absehen, in einem MRSA – Screening bei atopischer Dermatitis nach einer „chronischen Wunde“ zu fragen, da zu viele falschpositive Antworten zu erwarten sind.

Sowohl zu vermehrtem als auch verringertem Risiko einer MRSA-Besiedelung bei AD gibt es diverse Theorien. Stichprobengrößen aller bis zum jetzigen Zeitpunkt durchgeführten Studien in der Pädiatrie sind jedoch nicht groß genug, um verlässliche Aussagen darüber zu treffen, welche Theorie sich in der Praxis behaupten kann.

Da zum aktuellen Zeitpunkt Superinfektionen von MRSA bei AD nicht zu gängigen Komplikationen gehören, ist die Suche nach der exakten MRSA-Prävalenz eher im Hinblick auf die Ansteckung anderer Patienten von Interesse. Weitere Studien mit großen Fallzahlen sind deshalb nötig, um valide nachzuweisen, ob Kinder mit atopischer Dermatitis eine MRSA – Quelle für andere Patienten darstellen und somit die Rechtfertigung für die Frage nach atopischer Dermatitis im MRSA-Screening zu geben. Solange diese Daten nicht vorliegen, sollte davon abgesehen werden, pädiatrische Patienten mit chronischer AD in Screening-Fragebögen ohne Sachgrundlage als scheinbares MRSA – Risiko zu stigmatisieren, um psychische Belastungen, die sich nachweislich negativ auf den Krankheitsverlauf auswirken können zu vermeiden.

QUELLENANGABE

1. GPA, G.f.p.A. *SCORAD*. 2018 01.03.2018 [cited 2018 01.03]; Available from: <http://www.gpau.de/die-gesellschaft/wissenschaftliche-arbeitsgruppen/wag-allergische-hauterkrankungen-atopischesekzem/schweregrade/>.
2. Pelucchi, C., et al., *Probiotics supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis*. *Epidemiology*, 2012. **23**(3): p. 402-414.
3. Tran, M.M. and M.R. Sears, *Can the atopic march be predicted?* *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2018. **120**(2): p. 115-116.
4. Nakatsuji, T., et al., *Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against Staphylococcus aureus and are deficient in atopic dermatitis*. *Sci Transl Med*, 2017. **9**(378).
5. Wichmann, K., et al., *Isolation of alpha-toxin-producing Staphylococcus aureus from the skin of highly sensitized adult patients with severe atopic dermatitis*. *Br J Dermatol*, 2009. **161**(2): p. 300-5.
6. ECDC. *Data from the ECDC Surveillance Atlas - Antimicrobial resistance*. 2018 [cited 2018 25.06.2018]; Available from: <https://ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc>.
7. Robert Koch-Institut: ARS, h.a.r.d., Datenstand: <25.06.2018>. *Antibiotika Resistenz Surveillance*. 2018 [cited 2018 25.06.2018]; Available from: <https://ars.rki.de/Content/Database/ResistanceDevelopment.aspx>.
10. Vaudaux, P.E., et al., *Introduction of the mec element (methicillin resistance) into Staphylococcus aureus alters in vitro functional activities of fibrinogen and fibronectin adhesins*. *Antimicrob Agents Chemother*, 1998. **42**(3): p. 564-70.
11. Weidinger, S. and N. Novak, *Atopic dermatitis*. *Lancet*, 2016. **387**(10023): p. 1109-1122.
12. Bieber, T., *Atopic dermatitis*. *N Engl J Med*, 2008. **358**(14): p. 1483-94.
13. Liu, P., et al., *Clinical Features of Adult/Adolescent Atopic Dermatitis and Chinese Criteria for Atopic Dermatitis*. *Chin Med J (Engl)*, 2016. **129**(7): p. 757-62.
14. Silverberg, J.I. and J.M. Hanifin, *Adult eczema prevalence and associations with asthma and other health and demographic factors: a US population-based study*. *J Allergy Clin Immunol*, 2013. **132**(5): p. 1132-8.
15. Williams, H. and C. Flohr, *How epidemiology has challenged 3 prevailing concepts about atopic dermatitis*. *J Allergy Clin Immunol*, 2006. **118**(1): p. 209-13.
16. Illi, 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**(5): p. 925-31.
17. Beck, J., *Prävalenz der Staphylococcus aureus-Kolonisation bei Kindern und Jugendlichen mit atopischer Dermatitis*, in *Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital der Ludwig-Maximilians-Universität München*. 2017, Ludwig-Maximilians-Universität München. p. 99.
18. Novak, N. and T. Bieber, *Allergic and nonallergic forms of atopic diseases*. *J Allergy Clin Immunol*, 2003. **112**(2): p. 252-62.
19. Garmhausen, D., et al., *Characterization of different courses of atopic dermatitis in adolescent and adult patients*. *Allergy*, 2013. **68**(4): p. 498-506.
20. Schultz Larsen, F.V. and N.V. Holm, *Atopic dermatitis in a population based twin series. Concordance rates and heritability estimation*. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*, 1985. **114**: p. 159.
21. Morar, N., et al., *The genetics of atopic dermatitis*. *J Allergy Clin Immunol*, 2006. **118**(1): p. 24-34; quiz 35-6.
22. Hoffjan, S. and J.T. Epplen, *The genetics of atopic dermatitis: recent findings and future options*. *J Mol Med (Berl)*, 2005. **83**(9): p. 682-92.

23. Novak, N., et al., *Single nucleotide polymorphisms of the IL18 gene are associated with atopic eczema*. J Allergy Clin Immunol, 2005. **115**(4): p. 828-33.
24. Lange, J., et al., *CT genotype of promotor polymorphism C159T in the CD14 gene is associated with lower prevalence of atopic dermatitis and lower IL-13 production*. Pediatr Allergy Immunol, 2005. **16**(5): p. 456-7.
25. Ahmad-Nejad, P., et al., *The toll-like receptor 2 R753Q polymorphism defines a subgroup of patients with atopic dermatitis having severe phenotype*. J Allergy Clin Immunol, 2004. **113**(3): p. 565-7.
26. Howell, M.D., et al., *Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression*. J Allergy Clin Immunol, 2007. **120**(1): p. 150-5.
27. Kobayashi, J., et al., *Reciprocal regulation of permeability through a cultured keratinocyte sheet by IFN-gamma and IL-4*. Cytokine, 2004. **28**(4-5): p. 186-9.
28. Vasilopoulos, Y., et al., *Genetic association between an AACC insertion in the 3'UTR of the stratum corneum chymotryptic enzyme gene and atopic dermatitis*. J Invest Dermatol, 2004. **123**(1): p. 62-6.
29. Soderhall, C., et al., *Variants in a novel epidermal collagen gene (COL29A1) are associated with atopic dermatitis*. PLoS Biol, 2007. **5**(9): p. e242.
30. Irvine, A.D., W.H. McLean, and D.Y. Leung, *Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases*. N Engl J Med, 2011. **365**(14): p. 1315-27.
31. Elias, P.M. and M. Steinhoff, *"Outside-to-inside" (and now back to "outside") pathogenic mechanisms in atopic dermatitis*. J Invest Dermatol, 2008. **128**(5): p. 1067-70.
32. Chamlin, S.L., et al., *Ceramide-dominant barrier repair lipids alleviate childhood atopic dermatitis: changes in barrier function provide a sensitive indicator of disease activity*. J Am Acad Dermatol, 2002. **47**(2): p. 198-208.
33. Schultz Larsen, F., *Atopic dermatitis: a genetic-epidemiologic study in a population-based twin sample*. J Am Acad Dermatol, 1993. **28**(5 Pt 1): p. 719-23.
34. McGrath, J.A. and J. Uitto, *The filaggrin story: novel insights into skin-barrier function and disease*. Trends Mol Med, 2008. **14**(1): p. 20-7.
35. Strachan, D.P., *Hay fever, hygiene, and household size*. Bmj, 1989. **299**(6710): p. 1259-60.
36. Schram, M.E., et al., *Is there a rural/urban gradient in the prevalence of eczema? A systematic review*. Br J Dermatol, 2010. **162**(5): p. 964-73.
37. Hjern, A., B. Haglund, and G. Hedlin, *Ethnicity, childhood environment and atopic disorder*. Clin Exp Allergy, 2000. **30**(4): p. 521-8.
38. Odhiambo, J.A., et al., *Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three*. J Allergy Clin Immunol, 2009. **124**(6): p. 1251-8.e23.
39. Williams, H.C., D.P. Strachan, and R.J. Hay, *Childhood eczema: disease of the advantaged?* Bmj, 1994. **308**(6937): p. 1132-5.
40. McKeever, T.M., et al., *Siblings, multiple births, and the incidence of allergic disease: a birth cohort study using the West Midlands general practice research database*. Thorax, 2001. **56**(10): p. 758-62.
41. Douwes, J., et al., *Farm exposure in utero may protect against asthma, hay fever and eczema*. Eur Respir J, 2008. **32**(3): p. 603-11.
42. Wickens, K., et al., *Farm residence and exposures and the risk of allergic diseases in New Zealand children*. Allergy, 2002. **57**(12): p. 1171-9.
43. Perkin, M.R. and D.P. Strachan, *Which aspects of the farming lifestyle explain the inverse association with childhood allergy?* J Allergy Clin Immunol, 2006. **117**(6): p. 1374-81.
44. Bisgaard, H., et al., *Gene-environment interaction in the onset of eczema in infancy: filaggrin loss-of-function mutations enhanced by neonatal cat exposure*. PLoS Med, 2008. **5**(6): p. e131.

45. Schuttelaar, M.L., et al., *Filaggrin mutations in the onset of eczema, sensitization, asthma, hay fever and the interaction with cat exposure*. Allergy, 2009. **64**(12): p. 1758–65.
46. Wold, A.E., *The hygiene hypothesis revised: is the rising frequency of allergy due to changes in the intestinal flora?* Allergy, 1998. **53**(s46): p. 20–25.
47. Rautava, S., et al., *The hygiene hypothesis of atopic disease—an extended version*. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 2004. **38**(4): p. 378–388.
48. Noverr, M.C. and G.B. Huffnagle, *The ‘microflora hypothesis’ of allergic diseases*. Clinical & Experimental Allergy, 2005. **35**(12): p. 1511–1520.
49. Rook, G.A.W., et al. *Mycobacteria and other environmental organisms as immunomodulators for immunoregulatory disorders*. in *Springer seminars in immunopathology*. 2004. Springer.
50. Schmitt, J., et al., *Early exposure to antibiotics and infections and the incidence of atopic eczema: a population-based cohort study*. Pediatr Allergy Immunol, 2010. **21**(2 Pt 1): p. 292–300.
51. Silverberg, J.I., et al., *Association between varicella zoster virus infection and atopic dermatitis in early and late childhood: a case-control study*. J Allergy Clin Immunol, 2010. **126**(2): p. 300–5.
52. Farooqi, I.S. and J.M. Hopkin, *Early childhood infection and atopic disorder*. Thorax, 1998. **53**(11): p. 927–32.
53. McKeever, T.M., et al., *The importance of prenatal exposures on the development of allergic disease: a birth cohort study using the West Midlands General Practice Database*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. **166**(6): p. 827–32.
54. Zutavern, A., et al., *Pre-natal and post-natal exposure to respiratory infection and atopic diseases development: a historical cohort study*. Respir Res, 2006. **7**: p. 81.
55. Uter, W., et al., *Association between infections and signs and symptoms of ‘atopic’ hypersensitivity—results of a cross-sectional survey among first-year university students in Germany and Spain*. Allergy, 2003. **58**(7): p. 580–4.
56. McCune, A., et al., *Reduced risk of atopic disorders in adults with Helicobacter pylori infection*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2003. **15**(6): p. 637–40.
57. Elliott, A.M., et al., *Helminth infection during pregnancy and development of infantile eczema*. Jama, 2005. **294**(16): p. 2032–4.
58. Mpairwe, H., et al., *Effects of treatment of helminths with albendazole and praziquantel in pregnancy on the incidence of allergy in the first year of life: trial results*. 2009. p. 199.
59. Bjorksten, B., et al., *The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-year-old children*. Clin Exp Allergy, 1999. **29**(3): p. 342–6.
60. Watanabe, S., et al., *Differences in fecal microflora between patients with atopic dermatitis and healthy control subjects*. J Allergy Clin Immunol, 2003. **111**(3): p. 587–91.
61. Bjorksten, B., et al., *Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life*. J Allergy Clin Immunol, 2001. **108**(4): p. 516–20.
62. STIKO, *Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut/Stand: 2017/2018*. Epidemiologisches Bulletin, 2017(34).
63. Olesen, A.B., S. Juul, and K. Thestrup-Pedersen, *Atopic dermatitis is increased following vaccination for measles, mumps and rubella or measles infection*. Acta Derm Venereol, 2003. **83**(6): p. 445–50.
64. McKeever, T.M., et al., *Vaccination and allergic disease: a birth cohort study*. Am J Public Health, 2004. **94**(6): p. 985–9.
65. Gruber, C., et al., *Early atopic disease and early childhood immunization—is there a link?* Allergy, 2008. **63**(11): p. 1464–72.
66. AWMF. *S2k-Leitlinie: Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis]*. 2008 2015 [cited 2018 06.02.2018].

67. Schlievert, P.M., et al., *Superantigen profile of Staphylococcus aureus isolates from patients with steroid-resistant atopic dermatitis*. Clin Infect Dis, 2008. **46**(10): p. 1562-7.
68. Hanifin, J.M., *Diagnostic features of atopic dermatitis*. Acta Derm Venereol (Suppl), 1980. **92**: p. 44-47.
69. Brennkmeijer, E.E., et al., *Diagnostic criteria for atopic dermatitis: a systematic review*. Br J Dermatol, 2008. **158**(4): p. 754-65.
70. Williams, H.C., et al., *The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. III. Independent hospital validation*. Br J Dermatol, 1994. **131**(3): p. 406-16.
71. Williams, H.C., et al., *Validation of the U.K. diagnostic criteria for atopic dermatitis in a population setting. U.K. Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis Working Party*. Br J Dermatol, 1996. **135**(1): p. 12-7.
72. Stalder, J., et al., *Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index: consensus report of the european task force on atopic dermatitis*. Dermatology, 1993. **186**(1): p. 23-31.
73. Hanifin, J., et al., *The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis*. Experimental dermatology, 2001. **10**(1): p. 11-18.
74. Staab, D., et al., *Age related, structured educational programmes for the management of atopic dermatitis in children and adolescents: multicentre, randomised controlled trial*. Bmj, 2006. **332**(7547): p. 933-938.
75. Niedner, R., *Glukokortikosteroide in der Dermatologie: kontrollierter Einsatz erforderlich*. Dtsch Arztebl, 1996. **93**(44): p. A-2868.
76. Simpson, E.L., et al., *Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention*. J Allergy Clin Immunol, 2014. **134**(4): p. 818-23.
77. Moher, D., et al., *Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement*. PLoS medicine, 2009. **6**(7): p. e1000097.
78. Zhu, D.L., W.X. Yang, and H.M. Yang, *Meta analysis of lactic acid bacteria as probiotics for the primary prevention of infantile eczema*. 2010.
79. Flohr, C. and L. Yeo, *Atopic dermatitis and the hygiene hypothesis revisited*. Curr Probl Dermatol, 2011. **41**: p. 1-34.
80. Osborn, D.A. and J.K. Sinn, *Probiotics in infants for prevention of allergy*. Cochrane Database Syst Rev, 2013(3): p. Cd006474.
81. Tang, M., S. Lahtinen, and R. Boyle, *Probiotics and prebiotics: clinical effects in allergic disease*. Current opinion in pediatrics, 2010. **22**(5): p. 626-634.
82. Wiren, K., et al., *Treatment with a barrier-strengthening moisturizing cream delays relapse of atopic dermatitis: a prospective and randomized controlled clinical trial*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2009. **23**(11): p. 1267-72.
83. Queille-Roussel, C., 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*. British Journal of Dermatology, 2001. **144**(3): p. 507-513.
84. Milingou, M., et al., *Alcohol intolerance and facial flushing in patients treated with topical tacrolimus*. Archives of dermatology, 2004. **140**(12): p. 1542-1544.
85. Mandelin, J., A. Remitz, and S. Reitamo, *Effect of oral acetylsalicylic acid on burning caused by tacrolimus ointment in patients with atopic dermatitis*. Archives of dermatology, 2010. **146**(10): p. 1178-1180.
86. Ehst, B. and E. Warshaw, *Alcohol-induced application site erythema after topical immunomodulator use and its inhibition by aspirin*. Archives of dermatology, 2004. **140**(8): p. 1014-1015.
87. Mrowietz, U., et al., *Cyclosporine therapy in dermatology*. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 2009. **7**(5): p. 474-478.
88. Antonov, N.K., et al., *High prevalence of mupirocin resistance in Staphylococcus aureus isolates from a pediatric population*. Antimicrob Agents Chemother, 2015. **59**(6): p. 3350-6.

89. Freitag, G. and T. Höppner, *Results of a post marketing drug monitoring survey with a polidocanol-urea preparation for dry, itching skin*. Current medical research and opinion, 1997. **13**(9): p. 529–537.
90. Schommer, A., et al., *Effektivität einer Polidocanol-Harnstoff-Kombination bei trockener, juckender Haut*. Aktuelle Dermatologie, 2007. **33**(01/02): p. 33–38.
91. Korting, H., et al., *Efficacy and tolerability of pale sulfonated shale oil cream 4% in the treatment of mild to moderate atopic eczema in children: a multicentre, randomized vehicle-controlled trial*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2010. **24**(10): p. 1176–1182.
92. Munday, J., 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**(1): p. 40–45.
93. Ständer, S., 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 dermato-venereologica, 2009. **89**(1): p. 45–51.
94. Malekzad, F., et al., *Efficacy of oral naltrexone on pruritus in atopic eczema: a double-blind, placebo-controlled study*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2009. **23**(8): p. 948–950.
95. Gustafsson, D., O. Sjöberg, and T. Foucard, *Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis—a prospective follow-up to 7 years of age*. Allergy, 2000. **55**(3): p. 240–245.
96. van der Aa, L.B., et al., *Probiotics and prebiotics in atopic dermatitis: review of the theoretical background and clinical evidence*. Pediatr Allergy Immunol, 2010. **21**(2 Pt 2): p. e355–67.
103. Fanning, S., L.J. Hall, and D. van Sinderen, *Bifidobacterium breve UCC2003 surface exopolysaccharide production is a beneficial trait mediating commensal-host interaction through immune modulation and pathogen protection*. Gut Microbes, 2012. **3**(5): p. 420–425.
110. Scharschmidt, T.C. and M.A. Fischbach, *What Lives On Our Skin: Ecology, Genomics and Therapeutic Opportunities Of the Skin Microbiome*. Drug Discov Today Dis Mech, 2013. **10**(3–4).
111. Naik, S., et al., *Compartmentalized control of skin immunity by resident commensals*. Science, 2012. **337**(6098): p. 1115–9.
112. Patel, M., et al., *Emerging therapies for the treatment of psoriasis*. Dermatol Ther (Heidelb), 2012. **2**(1): p. 16.
113. Gallo, R.L. and L.V. Hooper, *Epithelial antimicrobial defence of the skin and intestine*. Nat Rev Immunol, 2012. **12**(7): p. 503–16.
114. Zhang, L.J., et al., *Innate immunity. Dermal adipocytes protect against invasive Staphylococcus aureus skin infection*. Science, 2015. **347**(6217): p. 67–71.
115. Pasparakis, M., I. Haase, and F.O. Nestle, *Mechanisms regulating skin immunity and inflammation*. Nat Rev Immunol, 2014. **14**(5): p. 289–301.
116. Bjerre, R.D., et al., *The role of the skin microbiome in atopic dermatitis: a systematic review*. Br J Dermatol, 2017. **177**(5): p. 1272–1278.
117. Totte, J.E., et al., *Prevalence and odds of Staphylococcus aureus carriage in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis*. Br J Dermatol, 2016. **175**(4): p. 687–95.
118. Fontana, M.B., C. de Bastos Mdo, and A. Brandelli, *Bacteriocins Pep5 and epidermin inhibit Staphylococcus epidermidis adhesion to catheters*. Curr Microbiol, 2006. **52**(5): p. 350–3.
119. McAuliffe, O., R.P. Ross, and C. Hill, *Lantibiotics: structure, biosynthesis and mode of action*. FEMS Microbiol Rev, 2001. **25**(3): p. 285–308.
120. Breuer, K., A. Kapp, and T. Werfel, *Bacterial infections and atopic dermatitis*. Allergy, 2001. **56**(11): p. 1034–41.
121. Kedzierska, A., et al., *Susceptibility testing and resistance phenotype detection in Staphylococcus aureus strains isolated from patients with atopic dermatitis, with apparent and recurrent skin colonization*. Br J Dermatol, 2008. **159**(6): p. 1290–9.

122. Chung, H.J., et al., *Epidemiological characteristics of methicillin-resistant Staphylococcus aureus isolates from children with eczematous atopic dermatitis lesions*. J Clin Microbiol, 2008. **46**(3): p. 991-5.
123. Jones, H.E., et al., *Atopic disease and serum immunoglobulin-E*. Br J Dermatol, 1975. **92**(1): p. 17-25.
124. Geoghegan, J.A., A.D. Irvine, and T.J. Foster, *Staphylococcus aureus and Atopic Dermatitis: A Complex and Evolving Relationship*. Trends Microbiol, 2017.
125. Cho, S.H., et al., *Preferential binding of Staphylococcus aureus to skin sites of Th2-mediated inflammation in a murine model*. J Invest Dermatol, 2001. **116**(5): p. 658-63.
126. Bunikowski, R., et al., *Evidence for a disease-promoting effect of Staphylococcus aureus-derived exotoxins in atopic dermatitis*. J Allergy Clin Immunol, 2000. **105**(4): p. 814-9.
127. Cornelissen, C., et al., *IL-31 regulates differentiation and filaggrin expression in human organotypic skin models*. J Allergy Clin Immunol, 2012. **129**(2): p. 426-33, 433.e1-8.
128. Arad, G., et al., *Binding of superantigen toxins into the CD28 homodimer interface is essential for induction of cytokine genes that mediate lethal shock*. PLoS Biol, 2011. **9**(9): p. e1001149.
129. Skov, L., et al., *Application of Staphylococcal enterotoxin B on normal and atopic skin induces up-regulation of T cells by a superantigen-mediated mechanism*. J Allergy Clin Immunol, 2000. **105**(4): p. 820-6.
130. Nakamura, Y., et al., *Staphylococcus delta-toxin induces allergic skin disease by activating mast cells*. Nature, 2013. **503**(7476): p. 397-401.
131. Azimi, E., V.B. Reddy, and E.A. Lerner, *Brief communication: MRGPRX2, atopic dermatitis and red man syndrome*. Itch (Phila), 2017. **2**(1).
132. Syed, A.K., et al., *Staphylococcus aureus phenol-soluble modulins stimulate the release of proinflammatory cytokines from keratinocytes and are required for induction of skin inflammation*. Infect Immun, 2015. **83**(9): p. 3428-37.
133. Breuer, K., et al., *Alpha-toxin is produced by skin colonizing Staphylococcus aureus and induces a T helper type 1 response in atopic dermatitis*. Clin Exp Allergy, 2005. **35**(8): p. 1088-95.
134. Hashimoto, M., et al., *Not lipoteichoic acid but lipoproteins appear to be the dominant immunobiologically active compounds in Staphylococcus aureus*. J Immunol, 2006. **177**(5): p. 3162-9.
135. Ruscher, C., *Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus-Stämmen (MRSA) in medizinischen und pflegerischen Einrichtungen*. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz, 2014. **57**(6): p. 695-732.
136. AWMF. *S1-Leitlinie: Maßnahmen bei Auftreten multiresistenter Erreger*. 2009 [cited 2018 06.02.2018].
137. Tacconelli, E., et al., *Rapid screening tests for methicillin-resistant Staphylococcus aureus at hospital admission: systematic review and meta-analysis*. Lancet Infect Dis, 2009. **9**(9): p. 546-54.
138. Chaptini, C., S. Quinn, and G. Marshman, *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in children with atopic dermatitis from 1999 to 2014: A longitudinal study*. Australas J Dermatol, 2016. **57**(2): p. 122-7.
139. Daeschlein, G., et al., *Risk factors for MRSA colonization in dermatologic patients in Germany*. J Dtsch Dermatol Ges, 2015. **13**(10): p. 1015-22.
140. Matiz, C., et al., *Children with atopic dermatitis appear less likely to be infected with community acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus: the San Diego experience*. Pediatr Dermatol, 2011. **28**(1): p. 6-11.
141. Balma-Mena, A., et al., *Colonization with community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus in children with atopic dermatitis: a cross-sectional study*. Int J Dermatol, 2011. **50**(6): p. 682-8.
142. Suh, L., et al., *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization in children with atopic dermatitis*. Pediatr Dermatol, 2008. **25**(5): p. 528-34.
143. Jagadeesan, S., et al., *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization and disease severity in atopic dermatitis: a cross-sectional study from South India*. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2014. **80**(3): p. 229-34.

144. Lipnharski, C., et al., *Colonization by S. aureus increases the EASI and the number of appointments by patients with atopic dermatitis: cohort with 93 patients*. *An Bras Dermatol*, 2013. **88**(4): p. 518–21.
145. Brans, R., et al., *Colonisation with methicillin-resistant Staphylococcus aureus and associated factors among nurses with occupational skin diseases*. *Occup Environ Med*, 2016. **73**(10): p. 670–5.
146. Kock, R., et al., *Persistence of nasal colonization with human pathogenic bacteria and associated antimicrobial resistance in the German general population*. *New Microbes New Infect*, 2016. **9**: p. 24–34.
147. Charan, J. and T. Biswas, *How to calculate sample size for different study designs in medical research?* *Indian J Psychol Med*, 2013. **35**(2): p. 121–6.
148. Pourhoseingholi, M.A., M. Vahedi, and M. Rahimzadeh, *Sample size calculation in medical studies*. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*, 2013. **6**(1): p. 14–7.
149. Köln, U. *Standardnormalverteilung*. 2018 [cited 2018 20.06.]; Available from: <http://eswf.uni-koeln.de/glossar/zvert.htm>.
150. Lucet, J.C., et al., *Prevalence and risk factors for carriage of methicillin-resistant Staphylococcus aureus at admission to the intensive care unit: results of a multicenter study*. *Arch Intern Med*, 2003. **163**(2): p. 181–8.
151. Daeschlein, G., et al., *Triple swabbing allows sensitive MRSA detection in dermatologic patients of a university tertiary care hospital*. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2013. **11**(6): p. 522–8.
152. <http://www.biomerieux.de/klinische-diagnostik/chromidr-mrsa-smart>. *chromID® MRSA SMART*. 2018 [cited 2018 19.06.]; Available from: <http://www.biomerieux.de/klinische-diagnostik/chromidr-mrsa-smart>.
153. Biomerieux, *Gélose chromID™ MRSA (MRSA)*, Biomerieux, Editor. 2018.
154. Diamondial, *Staph Plus Kit*, Diamondial, Editor. 2018.
155. Klinikum, I., *Fragebogen MRSA-Risikokriterien*, 70703FO02_Fragebogen_MRSA-Risikokriterien_10212_2_neu, Editor. 2012.
156. Foster, T.J. and M. Hook, *Surface protein adhesins of Staphylococcus aureus*. *Trends Microbiol*, 1998. **6**(12): p. 484–8.
157. Salgado, C.D., B.M. Farr, and D.P. Calfee, *Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus: a meta-analysis of prevalence and risk factors*. *Clin Infect Dis*, 2003. **36**(2): p. 131–9.
158. Coombs, G.W., et al., *Australian Group on Antimicrobial Resistance Hospital-onset Staphylococcus aureus Surveillance Programme annual report, 2011*. *Commun Dis Intell Q Rep*, 2013. **37**(3): p. E210–8.
159. Idelevich, E.A., et al., *[Multidrug-resistant bacteria in Germany. The impact of sources outside healthcare facilities]*. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 2016. **59**(1): p. 113–23.
160. Kim, P.I., et al., *Characterization and structure identification of an antimicrobial peptide, hominicin, produced by Staphylococcus hominis MBBL 2-9*. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010. **399**(2): p. 133–8.
161. Hufnagel, M., et al., *High Rates of Prescribing Antimicrobials for Prophylaxis in Children and Neonates: Results From the Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children Point Prevalence Survey*. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2018.
162. Kahl, H., R. Dortschy, and G. Ellsasser, *[Injuries among children and adolescents (1-17 years) and implementation of safety measures. Results of the nationwide German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS)]*. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 2007. **50**(5–6): p. 718–27.
163. Plewig, G., et al., *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie*. 2018: Springer-Verlag.
164. Wollenberg, A., 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**(6): p. 850–878.

165. Paller, A.S., et al., *Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial*. J Am Acad Dermatol, 2020.
166. Beck, L.A., et al., *Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis*. N Engl J Med, 2014. **371**(2): p. 130-9.
167. Thaci, D., et al., *Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial*. Lancet, 2016. **387**(10013): p. 40-52.
168. Simpson, E.L., et al., *Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis*. N Engl J Med, 2016. **375**(24): p. 2335-2348.
169. Blauvelt, A., 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**(10086): p. 2287-2303.
170. Beck, L.A., 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*. Am J Clin Dermatol, 2020. **21**(4): p. 567-577.
171. Thamm, R., Poethko-Müller, C., Hüther, A., & Thamm, M. (2018). Allergische Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland—Querschnittergebnisse aus KiGGS Welle 2 und Trends.

DANKSAGUNG

Besonderer Dank gilt den Mitarbeitern des Klinikum Santa-Maria in Oberjoch, die mit unermüdlichem Engagement die Umsetzung dieser Studie erst möglich gemacht haben. Nicht nur das Ärzteteam, das alle Patienten aufklärte und immer wieder Patienten für die Studie rekrutierte, sondern auch die Mitarbeiter der Pflege, ohne die die Organisation der Abstriche am Anreisetag nie möglich gewesen wäre, haben maßgeblich zur hohen Teilnehmerquote dieser Studie beigetragen. Vielen Dank an Herrn Prof. Rosenecker, der stets die Wichtigkeit dieser Studie im Klinikalltag betonte und sich für einen reibungslosen Ablauf einsetzte. Zu guter Letzt gilt mein Dank den Mitarbeitern des Labors, die mit über 500 zusätzlichen Abstrichen während des Regelbetriebes sicher die meiste Arbeit hatten. Stets waren sie mit Enthusiasmus und Konstruktivität bei der Sache – ein besseres Team zur Umsetzung einer klinischen Studie dieser Größe ist nicht vorstellbar!

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG



Krämer, Jakob
Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

**„PRÄVALENZ VON MRSA BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN MIT
ATOPISCHER DERMATITIS
IN DER PÄDIATRISCHEN REHABILITATIONSKLINIK SANTA-MARIA“**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 07.10.2022
Ort, Datum

Jakob Krämer
Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand