

Aus der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie  
der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. D. Zillikens

---

**Untersuchungen zur Wirkung und Verträglichkeit der  
Schwarzteeumschläge zur Behandlung des  
Gesichtsekzems und der perioralen Dermatitis**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Universität zu Lübeck

- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von

**Laura Krause**  
aus Berlin

---

Lübeck 2019



1. Berichtstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Iakov Shimanovich
2. Berichtstatter: Prof. Dr. med. Martin Rudolf

Tag der mündlichen Prüfung: 5.5.2020

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 5.5.2020

Promotionskommission der Sektion Medizin



# Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	IV
Abkürzungsverzeichnis .....	V
1 Einleitung und Zielsetzung.....	1
1.1 Gesichtsekzem.....	1
1.1.1 Epidemiologie .....	1
1.1.2 Ätiologie und Pathogenese.....	2
1.1.3 Klinik .....	3
1.1.4 Therapie .....	4
1.2 Periorale Dermatitis.....	6
1.2.1 Epidemiologie .....	6
1.2.2 Ätiologie und Pathogenese.....	6
1.2.3 Klinik.....	7
1.2.4 Therapie .....	7
1.3 Schwarzer Tee .....	10
1.4 Zielsetzung.....	11
2 Material und Methoden .....	12
2.1 Studiendesign .....	12
2.2 Patientenauswahl.....	12
2.2.1 Einschlusskriterien.....	12
2.2.2 Ausschlusskriterien.....	12
2.3 Behandlungsplan .....	13
2.3.1 Praktische Durchführung der Schwarzteeumschläge .....	13
2.3.2 Behandlungshäufigkeit und -dauer .....	13
2.3.3 Therapiemodifikation und -abbruch .....	14
2.3.4 Begleittherapie.....	14

2.3.5	Mögliche Nebenwirkungen.....	14
2.3.6	Klinische Untersuchungen .....	15
2.4	Ermittlung der Behandlungseffekte.....	16
2.4.1	Modifizierter Eczema Activity and Severity Index für das Gesicht (G-EASI).....	16
2.4.2	Perioral Dermatitis Severity Index (PODSI) .....	18
2.4.3	Visuelle Analogskala für Juckreiz und Spannungsgefühl.....	18
2.4.4	Investigator's Global Assessment Score (IGA) .....	19
2.4.5	Patient's Self-Assessment Score (PSA) .....	19
2.5	Auswertung und Statistik .....	21
2.5.1	Gesichtsekzem .....	21
2.5.2	Periorale Dermatitis .....	21
3	Ergebnisse .....	22
3.1	Gesichtsekzem .....	22
3.2	Periorale Dermatitis .....	25
4	Diskussion.....	29
4.1	Gesichtsekzem .....	29
4.2	Periorale Dermatitis .....	29
4.3	Wirkweise der Schwarzteeumschläge.....	30
4.4	Verträglichkeit der Schwarzteeumschläge.....	33
4.5	Gesamtwertung der Therapie mit Schwarzteeumschlägen und der aktuellen Arbeit.....	34
4.6	Ausblick.....	34
5	Zusammenfassung.....	36
6	Literaturverzeichnis .....	38
7	Veröffentlichung .....	55
8	Danksagungen.....	56

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1. Visuelle Analogskala für Juckreiz .....	19
Abbildung 2. Visuelle Analogskala für Spannungsgefühl .....	19
Abbildung 3. Klinische Befundentwicklung des Gesichtsekzems unter Therapie mit Schwarzteeumschlägen bei drei repräsentativen Studienteilnehmern .....	23
Abbildung 4. Entwicklung der Krankheitsaktivitätsscores bei den Patienten mit Gesichtsekzem unter Therapie mit Schwarzteeumschlägen .....	24
Abbildung 5. Klinische Befundentwicklung der perioralen Dermatitis unter Studientherapie bei drei Patientinnen.....	26
Abbildung 6. Entwicklung der Krankheitsaktivitätsscores bei den Patienten mit perioraler Dermatitis unter Studientherapie .....	28

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1. Modifizierter Eczema Activity and Severity Index für das Gesicht: Punktevergabe nach betroffener Gesichtsfäche .....	17
Tabelle 2. Modifizierter Eczema Activity and Severity Index für das Gesicht: Punktevergabe nach Symptomausprägung.....	17
Tabelle 3. Modifizierter Eczema Activity and Severity Index für das Gesicht: Berechnung .....	17
Tabelle 4. Ermittlung des Perioral Dermatitis Severity Index .....	18
Tabelle 5. Ermittlung des Investigator's Global Assessment Score .....	20
Tabelle 6. Ermittlung des Patient's Self-Assessment Score .....	20

## **Abkürzungsverzeichnis**

DAB	Deutsches Arzneibuch
EASI	Eczema Activity and Severity Index
G-EASI	Modifizierter Eczema Activity and Severity Index für das Gesicht
IGA	Investigator's Global Assessment Score
IQA	Interquartilsabstand
POD	Periorale Dermatitis
PODSI	Perioral Dermatitis Severity Index
PSA	Patient's Self-Assessment Score



# 1 Einleitung und Zielsetzung

## 1.1 Gesichtsekzem

Ein Ekzem zeichnet sich durch ein Erythem mit Exsudation, Bläschen- und Papelbildung sowie Schuppung in Folge einer entzündlichen Intoleranzreaktion aus [11, 127]. Je nach Genese werden verschiedene Ekzemarten unterschieden. Am häufigsten sind dabei das atopische Ekzem und das Kontaktekzem. Treten Ekzeme im Gesicht auf, spricht man von einem Gesichtsekzem. Dabei handelt es sich um ein weit verbreitetes Krankheitsbild. Eine epidemiologische Arbeit, die sich mit 3684 Ekzem-Patienten befasste, ergab eine Lokalisation im Gesicht in ca. 13% der Fälle [42]. Das Gesichtsekzem stellt für die Betroffenen eine besondere Beeinträchtigung der Lebensqualität dar, da der für jedermann sichtbare Manifestationsort bei vielen Betroffenen mit Scham und einem verminderten Selbstwertgefühl verbunden ist.

### 1.1.1 Epidemiologie

#### 1.1.1.1 *Atopisches Ekzem*

Von einem atopischen Ekzem sind weltweit etwa 15-20% der Kinder und 1-3% der erwachsenen Bevölkerung betroffen. In den letzten Jahrzehnten hat sich die Inzidenz in den Industrieländern verdoppelt bis verdreifacht [4, 99]. Neuerdings scheint die Prävalenz in einigen Ländern mit ehemals hoher Prävalenz, wie das Vereinigte Königreich und Neuseeland, ein Plateau erreicht zu haben oder sogar leicht rückläufig zu sein. Insbesondere in Schwellen- und Entwicklungsländern ist die Prävalenz jedoch steigend, wie z.B. in Chile und Kenia [144].

#### 1.1.1.2 *Kontaktekzem*

Auch das Kontaktekzem ist ein weit verbreitetes Krankheitsbild. Schätzungsweise 20% der europäischen Allgemeinbevölkerung sind davon betroffen, Frauen etwa doppelt so häufig wie Männer [11, 126]. Die Erkrankung entsteht häufig schon in der Jugend, in der Altersgruppe der 12- bis 16-Jährigen liegt die Prävalenz bereits

bei ca. 15% [89]. Von besonderer Bedeutung ist die berufsbedingte Kontaktdermatitis, die in Deutschland und in vielen anderen Ländern die häufigste Berufskrankheit darstellt [25, 26].

### 1.1.2 Ätiologie und Pathogenese

#### 1.1.2.1 *Atopisches Ekzem*

Das atopische Ekzem ist eine chronisch entzündliche Hauterkrankung, die durch Hauttrockenheit und starken Juckreiz charakterisiert ist. Sie ist häufig mit Typ-I-Allergien, allergischer Rhinitis und allergischem Asthma bronchiale in der Eigen- oder Familienanamnese vergesellschaftet. Synonyme sind atopische Dermatitis oder Neurodermitis [30, 137]. Die Ätiologie des atopischen Ekzems ist noch nicht vollständig geklärt. Es entsteht vermutlich durch ein Zusammenspiel zwischen Genetik und Umwelt [50]. Der Einfluss genetischer Faktoren ist gesichert. In Zwillingsstudien zeigten sich signifikant höhere Konkordanzraten bei monozygoten Zwillingen, als bei dizygoten [120]. Zudem ist der stärkste Risikofaktor für die Entwicklung eines atopischen Ekzems eine positive Familienanamnese. Die Inzidenz verdoppelt sich, wenn ein Elternteil betroffen ist und verdreifacht sich, wenn beide Elternteile selbst unter einem atopischen Ekzem leiden [7]. In mehreren Studien konnten als starke prädisponierende Faktoren Loss-of-Function-Mutationen des Filaggrin-Gens nachgewiesen werden. Filaggrin spielt eine Schlüsselrolle in der Differenzierung der Epidermis und Bildung der Hautbarriere [6, 84, 88, 96, 104, 136]. Weitere Gene, die mit den beim atopischen Ekzem betroffenen immunologischen Mechanismen verknüpft sind, werden diskutiert [38, 56, 97, 135]. Ob die bei einem atopischen Ekzem gestörte Hautbarriere zu einer Immunreaktion führt oder andersherum, ist noch nicht abschließend geklärt [18, 21, 32]. Des Weiteren können auch eine erhöhte IgE-Antikörper-Produktion, eine gestörte T-Zell-Regulation, Immunantworten auf bestimmte Allergene oder mikrobielle Substanzen sowie eine verstärkte Freisetzung vasoaktiver Mediatoren als gesicherte Faktoren in der Entstehung eines atopischen Ekzems gesehen werden [55, 94, 113, 138].

### 1.1.2.2 *Kontaktekzem*

Das Kontaktekzem wird durch Faktoren ausgelöst, die einen immunologischen, chemischen oder physikalischen Effekt auf die Haut haben. Es kann zwischen einem allergischen und einem irritativ-toxischen Kontaktekzem unterschieden werden. Das allergische Kontaktekzem ist meistens Folge einer Typ-IV-Allergie. Das irritativ-toxische Kontaktekzem hingegen wird durch eine direkte Schädigung der Haut ohne vorhergehende Sensibilisierung ausgelöst [11]. Risikofaktoren für die Entwicklung eines Kontaktekzems sind andere chronische entzündliche Hauterkrankungen, wobei v.a. die Bedeutung eines bestehenden atopischen Ekzems diskutiert wird [51, 69, 125]. Zudem werden zahlreiche genetische Varianten untersucht, die z.B. in Zusammenhang mit der Aufnahme und Verstoffwechslung von Allergenen stehen [8, 90, 114, 119, 132, 140–142]. Die häufigsten Allergene des allergischen Kontaktekzems sind Nickel, Duft- und Konservierungsstoffe [62, 126]. Typische Irritantien sind z.B. Wasser, Reinigungs- und Scheuermittel [26, 62].

### 1.1.3 Klinik

#### 1.1.3.1 *Atopisches Ekzem*

Das klinische Bild des atopischen Ekzems variiert mit dem Alter des Patienten und dem Verlauf der Erkrankung [145]. Hauptmerkmale sind starker Juckreiz, Hauttrockenheit, Inflammation und Exsudation. Die ersten Symptome entwickeln sich typischerweise bereits im Kleinkindalter. Bei etwa einem Drittel der Patienten bleiben die Symptome bis ins Erwachsenenalter bestehen [33]. Im Säuglingsalter wird die Erkrankung auch Milchschorf genannt. Es bilden sich erste ekzematöse, papulovesikuläre Läsionen auf Gesichts- und Kopfhaut, später auch auf den Beuge- und Streckseiten der Extremitäten. Der Juckreiz führt zu krustigen Erosionen durch Kratzen und zu einem unruhigen Schlaf. Erst im Kindesalter bilden sich die typischen erythematösen, vesikulären, nässenden Läsionen auf den Beugeseiten größerer Gelenke (Knie- und Ellenbeugen, Hand- und Fußgelenke) sowie auf Hand- und Fußrücken. Die Manifestationen im Gesicht und am Hals können in jedem Alter auftreten. Im chronifizierten Stadium ist Lichenifikation der betroffenen Hautareale

## Einleitung und Zielsetzung

zu sehen. Hauttrockenheit sowie sekundäre bakterielle Infektionen sind in jeder Altersgruppe ein persistierendes Problem [7, 145].

Die Diagnose eines atopischen Ekzems wird vorwiegend aufgrund der Familienanamnese und des klinischen Bildes gestellt. Zusätzlich können Allergiehauttests und Laboruntersuchungen auf spezifische IgE-Antikörper hilfreich sein [7, 145].

### 1.1.3.2 Kontaktekzem

Das klinische Bild des Kontaktekzems ist abhängig vom Verlauf (akut oder chronisch), dem auslösenden Faktor, der Art des Kontakts, der Lokalisation und weiteren Faktoren [41]. Im Allgemeinen beinhalten die Befunde ein Erythem, Schuppung, Vesikel und Bullae in der akuten Phase sowie Lichenifikation und Fissuren in der chronischen Manifestation. Diese sind meist an der Kontaktstelle lokalisiert. Die Patienten klagen hauptsächlich über Juckreiz und Brennen [124].

Die Diagnosestellung erfolgt anhand der Anamnese (mit dem Schwerpunkt auf mögliche Allergene oder Irritantien) und des klinischen Bildes. Zur Abgrenzung des allergischen Kontaktekzems wird ein Epikutan-Test durchgeführt [11].

### 1.1.4 Therapie

Zur Therapie des atopischen Ekzems werden als Basismaßnahme lipidreiche, häufig harnstoff- und/ oder glycerinhaltige Externa angewandt, die auch bei Symptombefreiheit ein- bis zweimal täglich aufgetragen werden sollten. Diese wirken dem transepidermalen Wasserverlust entgegen und stabilisieren die Hautbarriere [10, 30, 33, 137]. Die wichtigste Maßnahme zur kausalen Therapie des Kontaktekzems ist die Meidung des jeweiligen Auslösers.

Hauptpfeiler der symptomatischen Ekzembehandlung (unabhängig von der Ursache) stellen topische Glukokortikoide und Calcineurin-Inhibitoren dar. Sie werden nach Versagen oder in Ergänzung der kausalen Therapie bzw. der Basistherapie eingesetzt [11, 30, 81]. Topische Glukokortikoide kommen seit

Jahrzehnten zur Anwendung und wurden bereits in über 100 randomisierten, kontrollierten Studien untersucht [58]. Sie mindern akute sowie chronische Symptome [11, 30, 70, 111]. Das große Problem der topischen Glukokortikoide ist die Verursachung einer Hautatrophie. Daher sollte die Anwendung auf dünner Gesichtshaut weitestgehend vermieden werden [16, 107].

Die topischen Calcineurin-Inhibitoren Tacrolimus und Pimecrolimus wurden vor etwa 20 Jahren auf dem Markt eingeführt [30]. Ihre Wirksamkeit beim atopischen Ekzem konnte in zahlreichen randomisierten, kontrollierten Studien nachgewiesen werden [3, 9, 31, 54, 64, 77, 81, 102]. Für die Therapie des Kontaktekzems haben Calcineurin-Inhibitoren keine Zulassung. Sie waren in Studien weniger wirksam als topische Kortikosteroide und haben nur in der Langzeitbehandlung einen eventuellen Vorteil [11]. Calcineurin-Inhibitoren verursachen zwar keine Hautatrophie, ihre Anwendung ist aber dennoch limitiert. Dies liegt zum einen an den hohen Kosten, zum anderen an Nebenwirkungen wie einem unangenehmen brennenden Gefühl und lokaler Immunsuppression [39, 109]. Zudem gibt es Hinweise auf kanzerogene Effekte, auch wenn ein kausaler Zusammenhang bislang nicht eindeutig nachgewiesen werden konnte [15, 23, 30].

Nachweislich wirksam bei allen Ekzemformen ist auch die Phototherapie. Hierbei kommen UVA-, UVA1-, UVB- und Schmalband-UVB-Strahlung sowie PUVA (Psoralen plus UVA-Strahlung) zur Anwendung. Die Anwendung der Phototherapie wird durch mögliche Spätfolgen (Induktion von Hautkrebs) limitiert [1, 7, 11].

Ist das Therapieansprechen auf o.g. Möglichkeiten nicht ausreichend, kann in Ausnahmefällen auf systemische Immunmodulatoren zurückgegriffen werden. Möglich ist eine kurzfristige Behandlung mit oralen Kortikosteroiden, allerdings gibt es dazu keine Daten aus kontrollierten klinischen Studien [7]. Eine gut untersuchte Alternative stellt z.B. die orale Cyclosporin-A-Gabe dar [1, 47, 48, 63]. Aufgrund der schädlichen Auswirkungen auf Nierenfunktion und Blutdruck sollte die Indikation jedoch sehr streng gestellt werden [58].

### 1.2 Periorale Dermatitis

Die periorale Dermatitis (POD) wurde erstmals 1964 als eigenständige Erkrankung beschrieben [86]. Andere Bezeichnungen sind Mundrose, Rosazea-artige Dermatitis, Dermatitis perioralis oder Stewardessenkrankheit [147].

#### 1.2.1 Epidemiologie

Die POD ist eine in dermatologischen Praxen häufig gesehene Hauterkrankung. Dabei weist sie geschlechtsspezifische Unterschiede auf. Die Erfassung aller Diagnosen in einer dermatologischen Praxis über ein Jahr ergab einen Anteil der POD von ca. 6% bei Frauen, bei Männern nur von ca. 0,3% [59]. Publikationen über systematische Querschnittsuntersuchungen zur Häufigkeit der POD in der Allgemeinbevölkerung gibt es bislang nicht. Im weltweiten Vergleich tritt die POD überwiegend in Europa, Nordamerika und Australien auf. In erster Linie betroffen sind Frauen im Alter von 16 bis 45 Jahren mit einem Häufigkeitsgipfel im zweiten bis dritten Lebensjahrzent [49].

#### 1.2.2 Ätiologie und Pathogenese

Bei der POD handelt es sich um eine charakteristische Intoleranzreaktion der Gesichtshaut, der eine repetitive Irritation zu Grunde liegt [147]. Mögliche Irritantien sind typischerweise Gesichtereinigungsprodukte und Gesichtspflegecremes (sog. Feuchtigkeitscremes). Darüber hinaus scheint eine atopische Diathese bei vielen der Betroffenen eine wichtige prädisponierende Rolle zu spielen. Etwa die Hälfte der Patienten mit POD litt oder leidet zusätzlich unter einer Erkrankung aus dem atopischen Formenkreis [28, 29].

Die POD zeichnet sich durch eine Einschränkung der epidermalen Barrierefunktion aus, die mit einem messbar erhöhten transdermalen Wasserverlust einhergeht [27]. Der übermäßige Gebrauch kosmetischer Präparate im Gesicht führt noch vor Manifestation der Erkrankung zu einer vermehrten Wassereinlagerung in der Hornschicht und somit zu einer gestörten Barrierefunktion [40]. Dies löst ein Gefühl

von trockener und gespannter Haut aus, was in einem Teufelskreis wieder eine vermehrte Anwendung ursächlicher topischer Präparate bei den Betroffenen zur Folge hat. Eine daraus entstehende Entzündungsreaktion resultiert schließlich im klinischen Bild der POD [147]. Wenn dann den Patienten auch noch topische Glukokortikoide verschrieben werden, verstärken diese die Störung der epidermalen Barriere zusätzlich und aggravieren langfristig das klinische Bild. Daher sind diese bei der POD streng kontraindiziert [67].

### 1.2.3 Klinik

Es kommt zur Bildung von papulösen, papulovesikulösen und papulopustulösen Effloreszenzen auf erythematösem Grund, die zu größeren Arealen konfluieren. Zusätzlich kommt es zu einer leichten Schuppung der Haut [85, 147]. Die Effloreszenzen sind typischerweise in der Mundregion unter Aussparung eines schmalen Saums um das Lippenrot lokalisiert, können jedoch auch nasolabial, periokulär, in der Kinnregion, auf den Wangen oder der Stirn auftreten. Die rein periorale Lokalisation kann nur in ca. 40% der Fälle beobachtet werden. In etwa 20% der Fälle sind die Hautveränderungen ausschließlich außerhalb der perioralen Region lokalisiert, d.h. perinasal und/oder periokulär. Die übrigen Manifestationen sind Mischformen [92]. Im Bereich der betroffenen Haut leiden die Patienten typischerweise unter einem Brennen und einem quälenden Spannungsgefühl, seltener auch unter Juckreiz. Die POD verläuft chronisch und wechselhaft [49]. Die Diagnosestellung erfolgt anhand einer typischen Anamnese und Klinik [17].

### 1.2.4 Therapie

Es gibt zur Therapie der POD nur wenige gut kontrollierte Studien. Ein für die Leitlinie der POD erarbeiteter Algorithmus sieht vor, dass die Initialtherapie sich vorrangig an der Krankheitsausprägung orientiert. Ist nach drei Wochen Behandlungsdauer der Perioral Dermatitis Severity Index (PODSI, s. 2.4.2) nicht um mindestens 50% gesunken, soll eine Therapieeskalation durchgeführt werden [133, 147].

## Einleitung und Zielsetzung

Nach dem Behandlungsalgorithmus wird bei leichter Krankheitsausprägung mit einer Nulltherapie, d.h. Absetzen der ursächlichen Feuchtigkeitsscremes und der topischen Glukokortikoide, begonnen. Dies kann bei vielen Patienten, insbesondere bei solchen mit hoher Compliance, zur Besserung oder gar Heilung der POD führen [147]. In einer systematischen Übersichtsarbeit konnten dennoch nur zwei Studien gefunden werden, die die Wirksamkeit der Nulltherapie in ausreichender Qualität unterstützen [133]. Hierbei handelt es sich erstens um eine offene Studie, in der eine hohe Heilungsquote der POD unter Nulltherapie gezeigt werden konnte [117]. Zweitens liegt eine mehrarmige Vergleichsstudie zur Therapie der POD mit oralen Tetrazyklinen oder topischem Erythromycin vor, in der es auch in der Placebogruppe zur Besserung der Symptome kam. Dies spricht indirekt für eine Wirksamkeit der Nulltherapie [134]. Die Schwäche der Nulltherapie ist der häufige Mangel an Compliance. Durch den langwierigen Verlauf, der durch unangenehmes Brennen und Spannungsgefühl im Gesicht gekennzeichnet ist, wird oft wieder zu Kosmetikprodukten oder topischen Kortikosteroiden gegriffen [78].

Die zweite Eskalationsstufe des Behandlungsalgorithmus sieht eine topische antiinflammatorische Therapie vor. Am besten belegt ist die Effektivität der Behandlung mit Pimecrolimus Creme (Elidel®), einem Calcineurin-Inhibitor. In einer Vehikel-kontrollierten, doppelblinden Studie zeigte sich in der Pimecrolimus-Gruppe eine signifikant stärkere Reduktion des PODSI als in der Vehikel-Gruppe. Auch die Lebensqualität entwickelte sich unter Pimecrolimus deutlich besser als unter Vehikel. Allerdings war der Vorteil nicht von langer Dauer, nach vier Wochen zeigte sich zwischen Pimecrolimus- und Vehikel-Gruppe kein Unterschied mehr [100]. Eine weitere Vehikel-kontrollierte, doppelblinde Studie führte zu ähnlichen Ergebnissen. Sowohl der PODSI als auch der Investigator's Global Assessment Score, (IGA, s. 2.4.4) zeigten eine raschere Abheilung in der Pimecrolimus-Gruppe als in der Vehikel-Gruppe. Der durchschnittliche PODSI war in der Pimecrolimus-Gruppe signifikant niedriger, die Lebensqualität wurde von den Patienten in dieser Gruppe höher angegeben. Die positiven Effekte der Pimecrolimus-Therapie zeigten sich insbesondere bei Patienten mit vorheriger Kortikosteroid-Therapie [121].

Des Weiteren können topische Antibiotika in der Therapie der POD eingesetzt werden. In einer randomisierten Studie besserte sich das klinische Bild unter topischer Erythromycin-Therapie stärker als nach Placebogabe. In der Wirksamkeit

von topischem Erythromycin im Vergleich zu oralen Tetrazyklinen gab es keinen Unterschied [134]. Eine doppelblinde Studie zum Vergleich der Effektivität einer topischen Behandlung mit Metronidazol und einer oralen Behandlung mit Tetrazyklinen ergab eine sehr gute Wirkung auf die Anzahl der Papeln in beiden Gruppen. Der Effekt war jedoch unter oraler Tetrazyklingabe besser als unter topischer Metronidazolbehandlung [129].

Andere Studien ergaben Hinweise auf die Wirksamkeit von Azelainsäure, Ichthyol und photodynamischer Therapie. Die Studienlage hierzu ist allerdings noch nicht ausreichend und muss in kontrollierten Studien weiter überprüft werden [60, 61, 98, 115, 147].

In einer weiteren randomisierten, Vehikel-kontrollierten Studie mit einseitiger Verblindung wurde erstmals die Wirksamkeit von Praziquantel, einem Anthelmintikum, in topischer Anwendung untersucht. Sowohl PODSI und IGA, als auch Lebensqualität zeigten einen signifikanten Vorteil von Praziquantel gegenüber dem Vehikel [13].

In seltenen Fällen ist das Krankheitsbild der POD so stark ausgeprägt oder therapieresistent, dass die dritte Eskalationsstufe, eine systemische Therapie, notwendig wird. Keines der in diesem Rahmen eingesetzten Arzneimittel ist dafür zugelassen. Am besten abgesichert ist die Wirksamkeit oraler Tetrazykline. Sie werden bereits seit Jahren bei fehlendem Ansprechen auf topische Behandlungen angewandt [82]. In verschiedenen randomisierten kontrollierten Studien konnte die Überlegenheit oraler Tetrazykline gegenüber Placebo gezeigt werden. Im direkten Vergleich zu einer topischen Behandlung mit Metronidazol führten orale Tetrazykline zu einer deutlicheren Besserung, ein Vergleich mit topischem Erythromycin ergab keine Unterschiede in der Wirksamkeit [129, 134].

Alternativ können auch Makrolide zur systemischen Therapie eingesetzt werden. Hierzu liegen jedoch nur einige Fallberichte über Kinder mit POD vor [19, 131, 139]. Eine weitere selten angewandte Therapiemöglichkeit ist Isotretinoin. Sie kommt bei granulomatösen Verlaufsformen der POD zum Einsatz. Die Wirksamkeit ist bisher nur durch Fallberichte belegt [14, 95, 122].

### 1.3 Schwarzer Tee

Schwarzer Tee entsteht durch das Brühen oxidierter Blätter der Teepflanze (*Camellia sinensis*). Die Zusammensetzung des Trockengewichts schwarzen Tees schwankt je nach Produktions- und Zubereitungsart. Durchschnittlich sieht sie wie folgt aus [35, 73, 80, 112]:

- Polyphenole, insbes. Flavonoide: Catechine (3-12%), Theaflavine (3-6%), Thearubigine (12-18%), Flavonole (6-8%)
- Andere Phenolsäuren (10-12%), z.B. Gallussäure
- Aminosäuren (13-15%), insbes. L-Theanin
- Alkaloide, insbes. Xanthine (8-11%): Koffein, Theobromin, Theophyllin
- Kohlenhydrate (15%)
- Proteine (1%)
- Mineralstoffe (10%), z.B. Calcium, Kalium, Phosphor, Magnesium, Mangan, Nickel
- Flüchtige Stoffe (<0,1%)

Eine antiinflammatorische Wirkung schwarzen Tees als Getränk wurde bereits in mehreren Studien nachgewiesen [2, 65, 91, 149]. Die Wirkung wird unter anderem auf die Theaflavine zurückgeführt [2]. Theaflavine und Thearubigine zählen zu den Flavonoiden, einer antioxidativen Untergruppe der sekundären Pflanzenstoffe. Sie entstehen bei der Herstellung schwarzen Tees, wenn die in den Blättern der Teepflanze befindlichen Catechine, ebenfalls Flavonoide, oxidiert werden [5].

In der deutschsprachigen Dermatologie werden Schwarzteeumschläge bereits seit Jahrzehnten erfolgreich in der Behandlung des Gesichtsekzems und der POD eingesetzt. Die entzündungshemmende Wirkung beruht vermutlich auf den adstringierenden Eigenschaften der in der Teepflanze enthaltenen Polyphenole (Gerbstoffe) sowie der Darreichungsform als feuchte Umschläge an sich. Die großen Vorteile dieser Therapie sind die geringen Kosten und die einfache Zugänglichkeit für jedermann. Dennoch gibt es zum jetzigen Zeitpunkt keine einzige publizierte Studie, die die Wirksamkeit und Verträglichkeit dieser Behandlung untersucht. Zudem ist die Behandlung mit Schwarzteeumschlägen außerhalb der deutschsprachigen Dermatologie weitgehend unbekannt.

## 1.4 Zielsetzung

Gesichtsekzem und POD beeinträchtigen eine große Anzahl an Menschen in ihrem täglichen Leben. Deren Behandlung stellt nach Jahrzehnten noch immer eine therapeutische Herausforderung dar. Die meisten Therapiemöglichkeiten sind für die langfristige Anwendung zu nebenwirkungsreich und insbesondere für die empfindliche Gesichtshaut nicht geeignet.

Nach langjähriger klinischer Erfahrung stellen Schwarzteeumschläge eine gute Therapieoption für Gesichtsekzem und POD dar. Das Ziel dieser Pilot-Studie war es, erstmals die Wirkung und Verträglichkeit von Schwarzteeumschlägen in der Behandlung des Gesichtsekzems und der POD unter standardisierten Bedingungen systematisch zu untersuchen.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Studiendesign

Bei der durchgeführten Studie handelt es sich um eine offene, prospektive, einarmige, monozentrische Interventionsstudie. Es ist die erste „Proof-of-Principle“-Studie zur Behandlung des Gesichtsekzems bzw. der POD mit Schwarzteeumschlägen. Die Patienten wurden im Zeitraum von September 2016 bis August 2017 aus dem Routine-Patientenkollektiv aller Abteilungen der Klinik für Dermatologie in Lübeck rekrutiert. Von allen Patienten wurden eine Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme sowie eine Zustimmung zur Veröffentlichung von Fotografien des Gesichts eingeholt.

Diese Studie wurde durch die Ethikkommission der Universität zu Lübeck geprüft und genehmigt (AZ 16-205) und in Einklang mit der Deklaration von Helsinki von 1975 (Revision 1983) durchgeführt. Die Studie wurde bei [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov) unter der Nummer NCT02941432 registriert.

### 2.2 Patientenauswahl

#### 2.2.1 Einschlusskriterien

- Klinische Diagnose eines Gesichtsekzems oder einer POD
- Alter von mindestens 18 Jahren
- Einwilligungsfähigkeit des/der Patienten/in
- Ausreichende Kooperationsbereitschaft des/der Patienten/in
- Für ambulante Patienten: geographische Nähe des Wohnorts.

#### 2.2.2 Ausschlusskriterien

- Notwendigkeit einer gleichzeitigen Einleitung oder Intensivierung einer systemischen immunsuppressiven oder antibiotischen Therapie

- Psychiatrische Erkrankung oder andere Faktoren, die eine geringe Compliance des/der Patienten/in erwarten lassen
- Teilnahme an einer anderen Studie in den letzten sechs Monaten.

## 2.3 Behandlungsplan

### 2.3.1 Praktische Durchführung der Schwarzteeumschläge

Ein Beutel handelsüblicher, zusatzstofffreier schwarzer Tee (ca. 2 g) wurde mit 200 ml sprudelnd kochendem Wasser aufgegosen. Nach zehnmütiger Ziehzeit wurde der Aufguss verworfen und derselbe Beutel ein zweites Mal mit kochendem Wasser aufgegosen. Der zweite Aufguss zog so lange, bis er auf Raumtemperatur abgekühlt war.

Eine Mullkomresse oder ein weiches Baumwolltuch wurde in den erkalteten Tee getunkt und dann ausgewrungen, sodass der Stoff noch feucht, aber nicht mehr tropfend nass war. Dieser wurde daraufhin für 20 Minuten auf die betroffenen Gesichtspartien des/der Patienten/in aufgelegt. Anschließend wurde auf die behandelten Bereiche Unguentum leniens (Kühlcreme aus dem Deutschen Arzneimittelbuch (DAB); bestehend aus raffiniertem Erdnussöl (60%), gereinigtem Wasser (Aqua purificata, 25%), Cetylpalmitat (8%) und Bienenwachs (7%)) aufgetragen. Dabei handelt es sich um eine wirk-, farb-, duft- und konservierungsstofffreie Pflegecreme. Sie sollte einer übermäßigen Austrocknung der Haut durch den schwarzen Tee vorbeugen.

### 2.3.2 Behandlungshäufigkeit und -dauer

Die Behandlung mit Schwarzteeumschlägen wurde fünfmal täglich, also ca. alle drei Stunden, an sechs aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt. Der vorbereitete Aufguss wurde jeweils für einen gesamten Behandlungstag verwendet. Wenn am dritten Tag alle Krankheitsaktivitätsscores auf <25% des jeweiligen Ausgangswertes gesunken waren, wurden die Patienten angewiesen, die Behandlungshäufigkeit für die letzten drei Tage auf dreimal täglich zu reduzieren.

## Material und Methoden

Nach Abschluss des Studienprotokolls wurden die Patienten angewiesen, die Behandlung mit den Schwarzteeumschlägen über die nächsten fünf bis sieben Tage auszuschleichen und bei Bedarf eine Basispflege fortzuführen.

### 2.3.3 Therapiemodifikation und -abbruch

Falls es innerhalb von drei Tagen zu keiner Besserung oder zu einer Verschlechterung des Befundes kam, durfte zusätzlich zweimal täglich Tacrolimus 0,1% Salbe (Protopic®) als Rescue-Therapie auf die betroffenen Gesichtsareale aufgetragen werden. Sollte sich innerhalb der nächsten drei Tage noch immer keine Besserung gezeigt haben, so war die Therapie mit den Schwarzteeumschlägen abubrechen.

### 2.3.4 Begleittherapie

Innerhalb der ersten sechs Tage war die Anwendung jeglicher anderer Externa im Gesicht, wie topische Glukokortikoide, Kosmetikprodukte aber auch UV-Bestrahlung, nicht erlaubt. Systemische Antihistaminika wurden ebenfalls nicht verabreicht. Hautläsionen außerhalb des Gesichts durften soweit notwendig ohne Einschränkungen topisch behandelt werden. Nach Ablauf der sechs Tage konnten beim Gesichtsekzem bei Bedarf topische Calcineurinantagonisten als Erhaltungstherapie aufgetragen werden. Bei der perioralen Dermatitis sollten sowohl topische Glukokortikoide als auch Calcineurinantagonisten vermieden werden.

### 2.3.5 Mögliche Nebenwirkungen

Diskutiert wird eine mögliche Verschlechterung eines bestehenden Gesichtsekzems bei Typ-IV-Allergie gegen Nickel, erklärt durch einen hohen Nickelgehalt in schwarzem Tee [52]. Des Weiteren besteht bei Erdnussallergie die theoretische Möglichkeit einer allergischen Reaktion auf das in Unguentum leniens enthaltene Erdnussöl.

Vor Therapiebeginn wurden daher bei allen Patienten die anamnestischen Angaben zur Nickel- und Erdnussallergie erhoben und mit dem Therapieansprechen sowie der Verträglichkeit der Schwarzteebehandlung korreliert.

### 2.3.6 Klinische Untersuchungen

Im Verlauf der Studie wurden bei jedem Patienten drei klinische Untersuchungen zur Erhebung des jeweils aktuellen Status durchgeführt.

Bei der *Eingangsuntersuchung vor Therapiebeginn* wurden die Ein- und Ausschlusskriterien überprüft, die anamnestischen Angaben zu Nickel- und Erdnussallergie erhoben, ein Foto des Gesichts zur Dokumentation der Krankheitsausprägung aufgenommen und die Krankheitsausprägung mittels je vier Scores erfasst. Bei den Patienten mit Gesichtsekzem wurden ein modifizierter Eczema Activity and Severity Index für das Gesicht (G-EASI), eine visuelle Analogskala für Juckreiz, der Investigator's Global Assessment Score (IGA) und der Patient's Self-Assessment Score (PSA) angewandt. Bei den Patienten mit POD wurden die Behandlungseffekte mit dem Perioral Dermatitis Severity Index (PODSI), einer visuellen Analogskala für Spannungsgefühl sowie ebenfalls dem IGA und PSA erfasst (s. 2.4).

Die *Verlaufsuntersuchung an Tag 3* und die *Abschlussuntersuchung an Tag 6* beinhalteten jeweils eine Erfassung der Behandlungseffekte mittels derselben Scores wie bei der Eingangsuntersuchung, eine Erfassung eventueller Nebenwirkungen sowie Fotoaufnahmen des Gesichts zur Verlaufsdokumentation.

Den Patienten mit POD, bei denen es innerhalb der ersten Behandlungswoche zu einer nur unzureichenden Besserung des Hautbefundes kam, wurde angeboten, die Behandlung mit Schwarzteeumschlägen über einen längeren Zeitraum von bis zu sieben Wochen fortzuführen. Diese Patienten wurden auch weiter wöchentlich nach den Vorgaben des aktuellen Studienprotokolls untersucht, bis es zur Abheilung der POD kam oder die Therapie mit Schwarzteeumschlägen beendet wurde.

## 2.4 Ermittlung der Behandlungseffekte

Die Effekte der Behandlung mit Schwarzteeumschlägen wurden bei den Patienten mit Gesichtsekzem mittels G-EASI, visueller Analogskala für Juckreiz, IGA und PSA erfasst. Bei den Patienten mit POD wurden die Behandlungseffekte mittels PODSI, visueller Analogskala für Spannungsgefühl, IGA und PSA erfasst. G-EASI, PODSI und IGA wurden für jeden Patienten und Zeitpunkt unabhängig voneinander von zwei verschiedenen Studienärzten bestimmt und Mittelwerte für weitere Analysen verwendet.

Alle unerwünschten Ereignisse, die im Laufe der Studie den Prüfern oder den Patienten selbst auffielen, wurden mit Hilfe eines speziellen Formulars schriftlich festgehalten.

### 2.4.1 Modifizierter Eczema Activity and Severity Index für das Gesicht (G-EASI)

Der Eczema Activity and Severity Index (EASI) ist ein schnell zu erlernendes Instrument, um Schweregrad und Ausmaß von atopischer Dermatitis zu bestimmen. Dabei weist er eine hohe Übereinstimmung sowohl zwischen unterschiedlichen Untersuchern, als auch zwischen mehreren Erfassungen eines Untersuchers auf [53]. Eine neuere Studie konnte zudem zeigen, dass der EASI unter vier gängigen Scores zur Beurteilung der Ekzemausprägung die größte Zuverlässigkeit besitzt [151].

Da der originale EASI das gesamte Integument beurteilt, wurde der Score für diese Studie dahingehend modifiziert, dass er nur die Ekzemausprägung im Gesicht erfasst (Gesichts-EASI, G-EASI). Der G-EASI wird wie folgt bestimmt:

In einem ersten Schritt wird die Ausdehnung des Ekzems registriert. Es wird davon ausgegangen, dass das Gesicht theoretisch zu 100% betroffen sein kann. Daraus ergibt sich eine mögliche Ekzemausdehnung von 0% bis 100%. Für die Bestimmung des Anteils der betroffenen Gesichtsfläche reicht eine ungefähre Schätzung, genauere Messungen sind nicht erforderlich. Anschließend erfolgt eine Punktevergabe von 0 bis 6 Punkten je nach Ausdehnung (**Tabelle 1**).

**Tabelle 1. Modifizierter Eczema Activity and Severity Index für das Gesicht: Punktevergabe nach betroffener Gesichtsfäche**

Fläche (%)*	0	1 - 9	10 - 29	30 - 49	50 - 69	70 - 89	90 - 100
Punktzahl	0	1	2	3	4	5	6

\*Das Gesicht kann theoretisch bis zu 100% von einem Ekzem betroffen sein. Die tatsächlich betroffene Fläche wird geschätzt und eine entsprechende Punktzahl vergeben.

In einem zweiten Schritt wird die Ekzemausprägung bestimmt. Dafür werden die vier klinischen Ekzemsymptome Erythem, Ödem/Papelnbildung, Exkoration und Lichenifikation beurteilt und einzeln mit einer Skala von 0 bis 3 Punkten bewertet. Eine Bewertung mit halben Punkten ist erlaubt, also z. B. 2,5 Punkte bei mäßiger bis schwerer Symptomausprägung (**Tabelle 2**).

**Tabelle 2. Modifizierter Eczema Activity and Severity Index für das Gesicht: Punktevergabe nach Symptomausprägung**

Punktzahl	Ekzemsymptome*
0	Nicht vorhanden
1	Gering ausgeprägt
2	Mäßig ausgeprägt
3	Schwer ausgeprägt

\*Die Ekzemsymptome Erythem, Ödem/Papelnbildung, Exkoration und Lichenifikation werden beurteilt und einzeln mit Punkten bewertet.

Im dritten Schritt wird der G-EASI aus Ekzemausdehnung und Ekzemausprägung berechnet. Die Punkte der vier klinischen Symptome werden hierfür addiert und mit dem im ersten Schritt ermittelten Flächenscore multipliziert. So ergibt sich ein Wert von 0 bis 72 Punkten: der G-EASI (**Tabelle 3**).

**Tabelle 3. Modifizierter Eczema Activity and Severity Index für das Gesicht: Berechnung**

Erythem	Ödem/ Papeln	Exkoration	Lichenifikation	Flächenscore	G-EASI
( 0 - 3	+ 0 - 3	+ 0 - 3	+ 0 - 3 )	X 0 - 6	= 0 - 72

Die Punkte der vier klinischen Ekzemsymptome werden addiert und mit dem im ersten Schritt ermittelten Flächenscore multipliziert.

#### 2.4.2 Perioral Dermatitis Severity Index (PODSI)

Zur Beurteilung der Krankheitsaktivität der perioralen Dermatitis wird der PODSI angewandt [147]. Für die drei klinischen Symptome Erythem, Papeln und Schuppung wird je nach Ausprägung jeweils eine Punktzahl von 0 bis 3 vergeben. Auch hier ist, wie bei der Ekzemausprägung, zur genaueren Abstufung eine Bewertung mit halben Punkten möglich.

Nachdem jedes der drei Symptome mit einer Punktzahl bewertet wurde, werden die drei Zahlen addiert und ergeben so einen Score von 0 bis 9: den PODSI (**Tabelle 4**).

**Tabelle 4. Ermittlung des Perioral Dermatitis Severity Index**

Punktzahl	0	1	2	3
<b>Erythem*</b>	Nicht vorhanden	Mild, rosa, blass, diskret	Mäßig, rötlich, fleckig	Schwer, dunkelrot, diffus, konfluierend
<b>Papeln*</b>	Nicht vorhanden	Wenige, winzig, hautfarben	Mäßig, mehrere, disseminiert	Schwer, zahlreiche, rot, aggregiert
<b>Schuppung*</b>	Nicht vorhanden	Mild, fein, kaum sichtbar	Mäßig, ausgeprägt	Schwer, groß, ausgedehnt

*\*Die Symptome der perioralen Dermatitis werden entsprechend ihrer Ausprägung mit Punkten bewertet. Die Summe der drei Werte ergibt den Perioral Dermatitis Severity Index.*

#### 2.4.3 Visuelle Analogskala für Juckreiz und Spannungsgefühl

Die Intensität des Juckreizes und des Spannungsgefühls im Gesicht werden durch den/die Patienten/in selbst mittels visueller Analogskalen angegeben. Die Skalen umfassen jeweils eine Spanne von 0 bis 10. Dabei bedeutet der Wert 0, dass kein Juckreiz bzw. kein Spannungsgefühl besteht, während der Wert 10 für den stärksten vorstellbaren Juckreiz bzw. das stärkste vorstellbare Spannungsgefühl steht. Es soll hierbei eine durchschnittliche Intensität in den letzten 24 Stunden angegeben werden (**Abbildungen 1 und 2**).



**Abbildung 1. Visuelle Analogskala für Juckreiz**

Der/die Patient/in soll eine durchschnittliche Intensität des Juckreizes in den letzten 24 Stunden angeben. Der Wert 0 bedeutet, dass kein Juckreiz besteht, der Wert 10 steht für den stärksten vorstellbaren Juckreiz.



**Abbildung 2. Visuelle Analogskala für Spannungsgefühl**

Der/die Patient/in soll eine durchschnittliche Intensität des Spannungsgefühls in den letzten 24 Stunden angeben. Der Wert 0 bedeutet, dass kein Spannungsgefühl besteht, der Wert 10 steht für das stärkste vorstellbare Spannungsgefühl.

2.4.4 Investigator's Global Assessment Score (IGA)

Der IGA wird von einem/einer Prüfarzt/ärztin bestimmt [12]. Dabei wird je nach Befundausprägung ein Score von 0 bis 5 Punkten vergeben (**Tabelle 5**).

2.4.5 Patient's Self-Assessment Score (PSA)

Die Patienten beurteilen die momentane Beschwerdeausrprägung im Gesicht und den subjektiven Leidensdruck anhand des PSA.

Der Score kann einen Wert zwischen 0 bis 5 Punkten annehmen (**Tabelle 6**).

**Tabelle 5. Ermittlung des Investigator's Global Assessment Score**

<b>Score</b>	<b>Befundbeschreibung</b>
<b>0 – erscheinungsfrei</b>	Keine entzündlichen Symptome vorhanden
<b>1 – fast erscheinungsfrei</b>	Gerade noch wahrnehmbares Erythem und gerade noch wahrnehmbare Papelbildung/Infiltration, keine Pusteln
<b>2 – mild</b>	Mildes Erythem und milde Papelbildung/Infiltration, nur vereinzelte Pusteln
<b>3 – mäßig</b>	Moderates Erythem und moderate Papelbildung/Infiltration/Pustelbildung
<b>4 – schwer</b>	Stark ausgeprägtes Erythem und stark ausgeprägte Papelbildung/Infiltration/Pustelbildung
<b>5 – sehr schwer</b>	Sehr stark ausgeprägtes Erythem und sehr stark ausgeprägte Papelbildung/Infiltration/Pustelbildung, ggf. mit Nässen und Krustenbildung

**Tabelle 6. Ermittlung des Patient's Self-Assessment Score**

<b>Score</b>	<b>Beschreibung</b>
<b>0</b>	Ich bin beschwerdefrei und bin nicht beeinträchtigt.
<b>1</b>	Ich bin fast beschwerdefrei und bin kaum beeinträchtigt.
<b>2</b>	Ich habe geringe Beschwerden und bin dadurch wenig beeinträchtigt.
<b>3</b>	Ich habe mäßige Beschwerden und bin dadurch etwas beeinträchtigt.
<b>4</b>	Ich habe starke Beschwerden und bin dadurch deutlich beeinträchtigt.
<b>5</b>	Ich habe sehr starke Beschwerden und bin dadurch extrem beeinträchtigt.

Ein Behandlungserfolg wird als Reduktion von IGA und PSA um mindestens 2 Punkte am Tag 6 definiert.

## 2.5 Auswertung und Statistik

### 2.5.1 Gesichtsekzem

Die statistische Auswertung der Behandlungseffekte erfolgte anhand der ermittelten Scores. Die Signifikanz der Therapieeffekte von Tag 0 zu Tag 3 und von Tag 3 zu Tag 6 wurden mit Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests ermittelt, wobei ein  $p < 0,05$  als statistisch signifikant angesehen wurde. Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test ist ein nicht-parametrischer Test, das heißt, es wird kein bestimmter Verteilungstyp benötigt (z.B. Normalverteilung). Er eignet sich zum Vergleich zweier gepaarter Stichproben. Alle statistischen Analysen wurden mit SPSS Version 23.0 (IBM, Armonk, NY, U.S.A.) durchgeführt.

### 2.5.2 Periorale Dermatitis

Die Auswertung der Behandlungseffekte erfolgte ebenfalls anhand der ermittelten Scores. Zugunsten einer besseren Vergleichbarkeit wurden die nicht standardisierten Messzeitpunkte nach Tag 6 zu Wochen zusammengefasst. Für jeden Messzeitpunkt wurde der Median berechnet. Die Berechnungen erfolgten mithilfe von Microsoft Excel 2016. Weitere statistische Analysen sowie eine Signifikanzberechnung wurden aufgrund des kleinen Patientenkollektivs und der in dieser Gruppe nicht streng standardisierten Messzeitpunkte nicht durchgeführt.

### 3 Ergebnisse

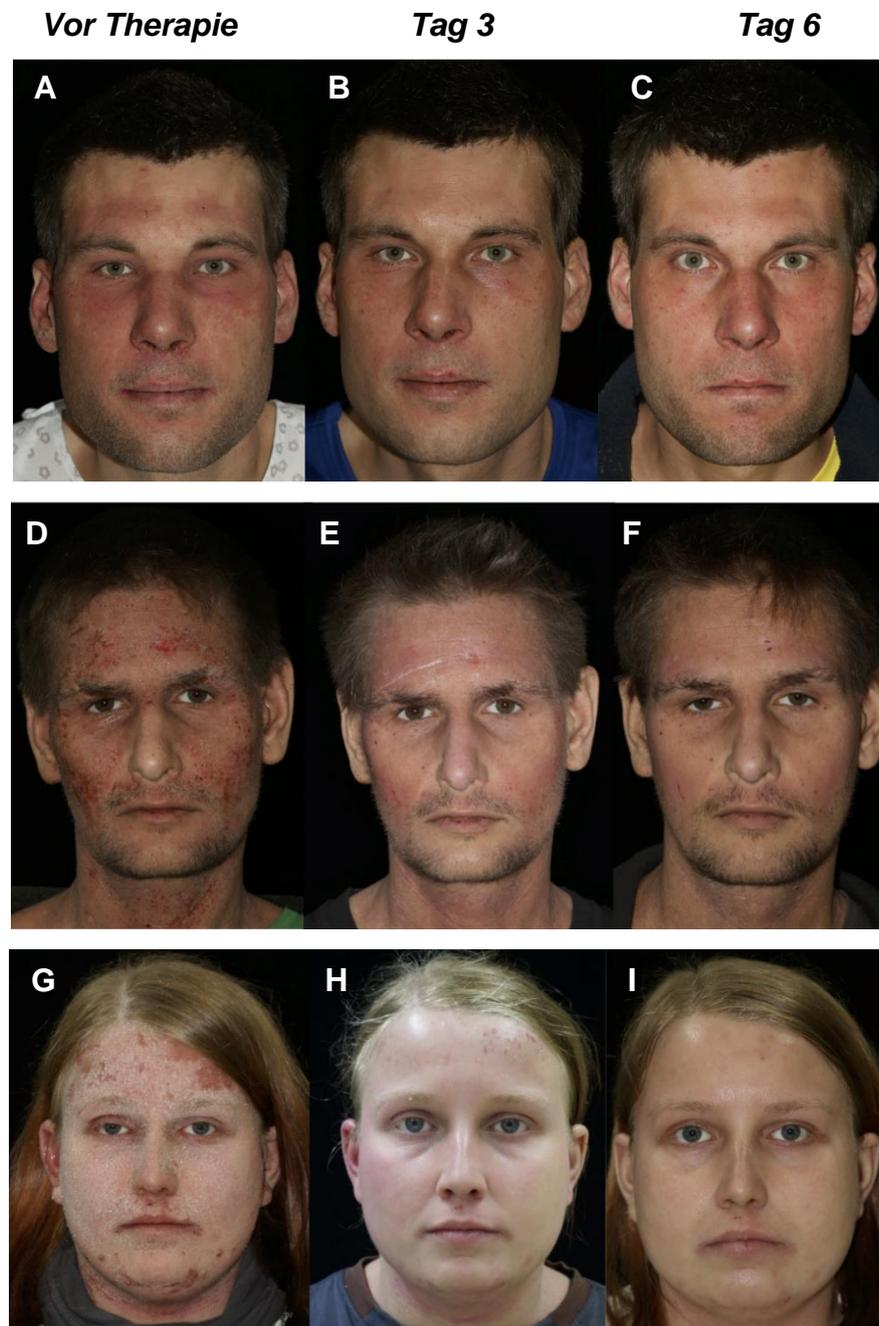
Die Studie umfasste insgesamt 27 Patienten im Alter von 19 bis 79 Jahren, davon 16 Frauen und 11 Männer. An einem Gesichtsekzem litten 22 der Patienten (12 Frauen, 10 Männer), davon 18 an einem atopischen Ekzem und 4 an einem Kontaktekzem. An einer POD litten 5 Patienten (4 Frauen, 1 Mann). Zwei der Patientinnen waren schwanger. Von allen Studienteilnehmern gab eine Patientin an, gegen Erdnüsse allergisch zu sein. Eine Nickelallergie wurde von 7 Patienten angegeben.

#### 3.1 Gesichtsekzem

Alle Scores ergaben eine statistisch signifikante Verminderung der Krankheitsausprägung im Vergleich zum Zeitpunkt vor Behandlung. Bei 8 Patienten (36%) waren an Tag 3 alle Scores auf unter 25% des Ausgangswertes gesunken, sodass die Anwendungshäufigkeit der Schwarzteeumschläge von fünf- auf dreimal täglich reduziert werden konnte. Beispiele der klinischen Befundentwicklung unter Studientherapie zeigt **Abbildung 3**.

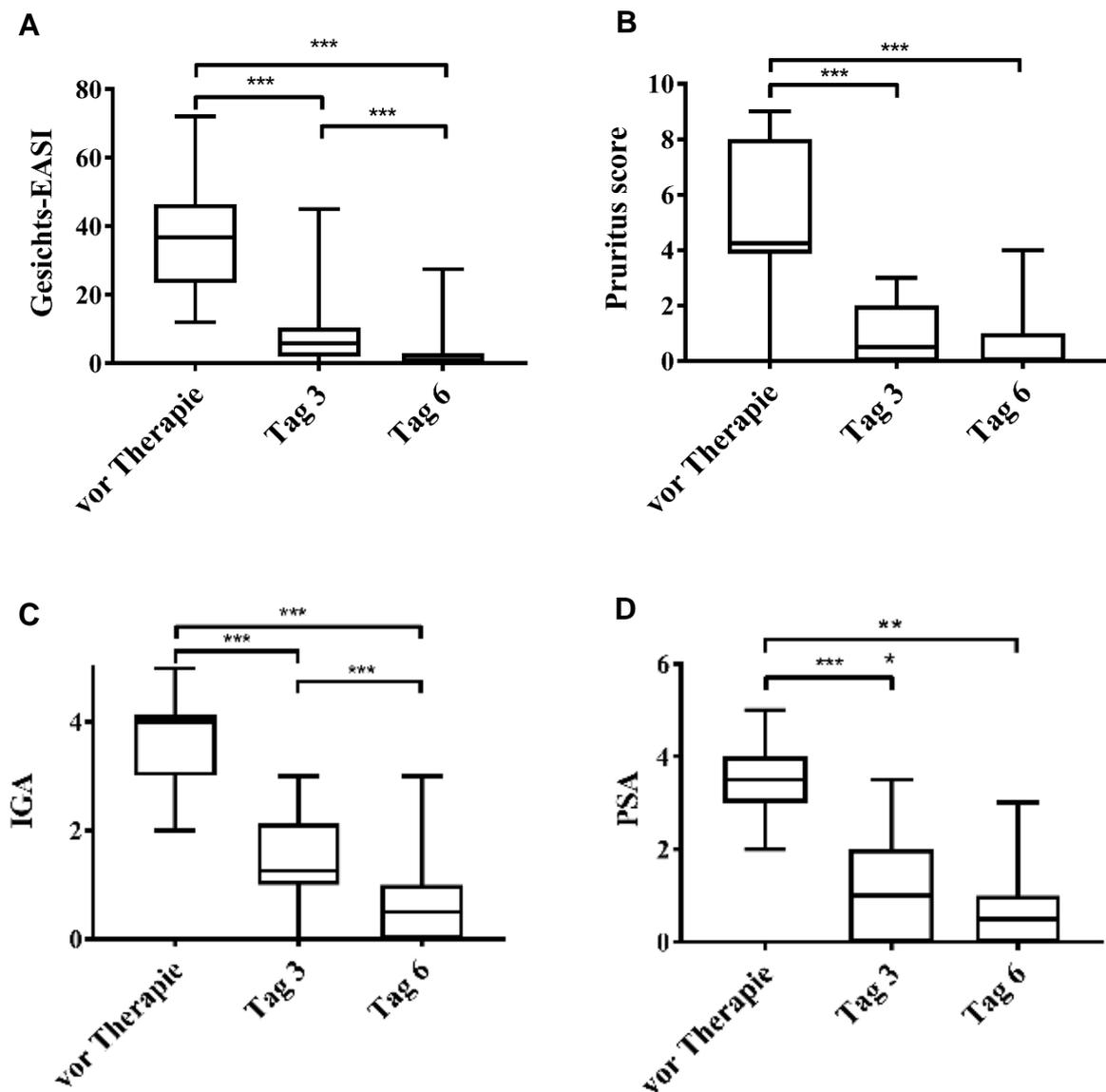
Der G-EASI verringerte sich signifikant von einem Median von 36,75 (Interquartilsabstand (IQA) 19,63) vor Behandlung auf einen Median von 5,75 (IQA 6,75;  $p = 0,00004$ ) an Tag 3 und auf einen Median von 1,00 (IQA 2,00) an Tag 6 ( $p = 0,00006$  im Vergleich zu den Werten vor Behandlung und  $p = 0,00004$  verglichen mit Tag 3, **Abbildung 4A**). Der Juckreiz, ermittelt mit der visuellen Analogskala, wurde ebenfalls signifikant gemindert. Der Median von 4,25 (IQA 4,00) vor Behandlung sank auf einen Median von 0,50 (IQA 2,00;  $p = 0,00006$ ) an Tag 3 und auf einen Median von 0,00 (IQA 1,00) an Tag 6 ( $p = 0,00008$  im Vergleich zu den Werten vor Behandlung, **Abbildung 4B**). Die Reduktion des Juckreizes von Tag 3 zu Tag 6 war nicht signifikant. Der IGA war zu allen Messzeitpunkten signifikant rückläufig (**Abbildung 4C**) und zeigte eine Abnahme des Medians von 4,00 (IQA 0,88) vor Behandlung auf einen Median von 1,25 (IQA 1,00;  $p = 0,00004$ ) an Tag 3 sowie auf einen Median von 0,50 (IQA 1,00) an Tag 6 ( $p = 0,00006$  verglichen mit den Werten vor Behandlung und  $p = 0,0004$  verglichen mit Tag 3). Ebenso verringerte sich der PSA von einem Median von 3,50 (IQA 1,00) vor Behandlung

auf einen Median von 1,00 (IQA 1,75;  $p = 0,00009$ ) an Tag 3 und auf einen Median von 0,50 an Tag 6 (IQA 1,00;  $p = 0,00009$  verglichen mit den Werten vor Behandlung). Die Reduktion des PSA von Tag 3 zu Tag 6 war nicht signifikant (Abbildung 4D).



**Abbildung 3. Klinische Befundentwicklung des Gesichtsekzems unter Therapie mit Schwarzteeumschlägen bei drei repräsentativen Studienteilnehmern**

Abgebildet sind ein Patient mit mäßiger (A - C) sowie zwei Patienten mit stark ausgeprägter Symptomatik (D - I) vor Therapiebeginn. Der klinische Befund besserte sich in allen drei Fällen dramatisch vom Zeitpunkt vor Therapiebeginn (A, D, G) zu Tag 3 (B, E, H). Von Tag 3 zu Tag 6 kam es zu einem weiteren Rückgang des Ekzems (C, F, I).



**Abbildung 4. Entwicklung der Krankheitsaktivitätsscores bei den Patienten mit Gesichtsekzem unter Therapie mit Schwarzteeumschlägen**

Es kam zu einer signifikanten Verringerung des modifizierten Eczema Activity and Severity Index für das Gesicht (**A**, Gesichts-EASI), der visuellen Analogskala für Juckreiz (**B**, Pruritus Score), des Investigator's Global Assessment Scores (**C**, IGA) und des Patient's Self-Assessment Scores (**D**, PSA) an Behandlungstag 3 und 6 im Vergleich zum Zeitpunkt vor Therapie. Die Boxen entsprechen den Interquartilsabständen und die horizontalen Linien dem Median, berechnet aus den Werten von 22 Patienten mit Gesichtsekzem. Alle Scores ergaben eine signifikante Verringerung der Krankheitsaktivität zwischen dem Zeitpunkt vor Therapiebeginn und Tag 3 sowie zwischen dem Zeitpunkt vor Therapiebeginn und Tag 6 (\*\*\*) =  $p < 0,001$ ). Die Verbesserung von Tag 3 zu Tag 6 war bei G-EASI und IGA ebenfalls signifikant.

Ein Patient mit Gesichtsekzem wurde an Tag 3 auf eigenen Wunsch entlassen und konnte nicht weiter untersucht werden. Dieser wurde von den Berechnungen für Tag 6 ausgeschlossen. Eine Patientin entwickelte ein Eczema herpeticatum an Tag 5, was zu einem Anstieg aller Scores führte. Es traten keine weiteren unerwünschten Ereignisse auf. Die fünf Patienten mit einer Typ-IV-Allergie gegen Nickel in der Vorgeschichte haben die Behandlung mit Schwarzteeumschlägen gut vertragen. Kein Patient gab eine bekannte Erdnussallergie an. Bei keinem der Patienten wurde die Anwendung einer Rescue-Therapie mit topischen Calcineurin-Inhibitoren notwendig.

### 3.2 Periorale Dermatitis

Das Spannungsgefühl reduzierte sich von einem Median von 8,0 vor Behandlungsbeginn (Werte zwischen 2,5 und 10,0) auf einen Median von 2,0 nach einer Woche (Werte zwischen 1,0 und 4,0). Der PODSI sank im gleichen Zeitraum von einem Median von 7,0 vor Behandlungsbeginn (Werte zwischen 5,0 und 8,0) auf einen Median von 4,0 (Werte zwischen 2,0 und 6,5). Der IGA verringerte sich von einem Median von 3,5 vor Behandlungsbeginn (Werte zwischen 3,0 und 5,0) auf einen Median von 2,0 nach einer Woche (Werte zwischen 1,5 und 3,5). Der PSA verringerte sich innerhalb einer Woche von einem Median von 3,5 vor Behandlungsbeginn (Werte zwischen 2,0 und 5,0) auf einen Median von 2,0 (Werte zwischen 1,5 und 3,0).

Bei einer Patientin waren nach einer Woche alle Scores so stark gesunken, dass die Studientherapie ausgeschlichen werden konnte. Bei den übrigen vier Patienten kam es zu einer nur unzureichenden Besserung des Hautbefundes. Zwei von diesen Patienten wurden über insgesamt vier Wochen und die übrigen zwei Patienten über sieben Wochen mit Schwarzteeumschlägen behandelt.

Beispiele der zeitlich sehr unterschiedlichen klinischen Befundentwicklung zeigt **Abbildung 5**. **Abbildung 6** präsentiert die Entwicklung der Krankheitsaktivitätsscores für alle Patienten mit POD.

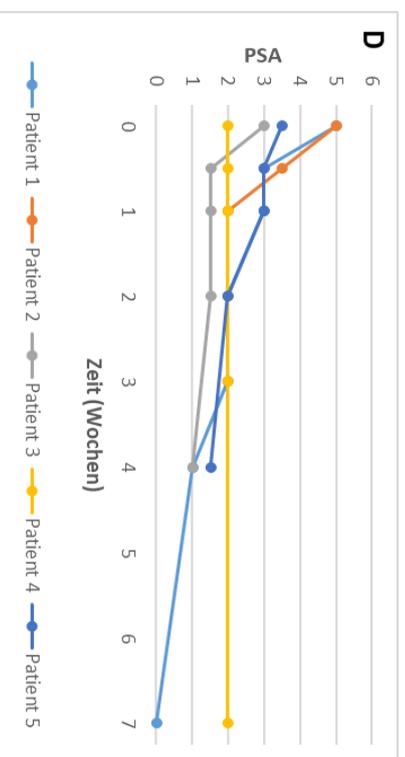
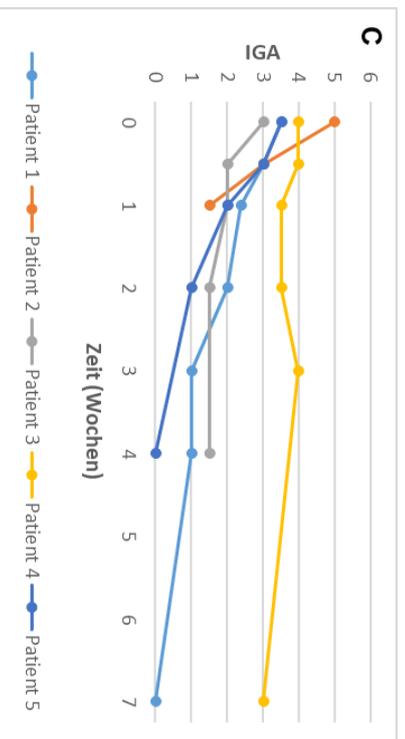
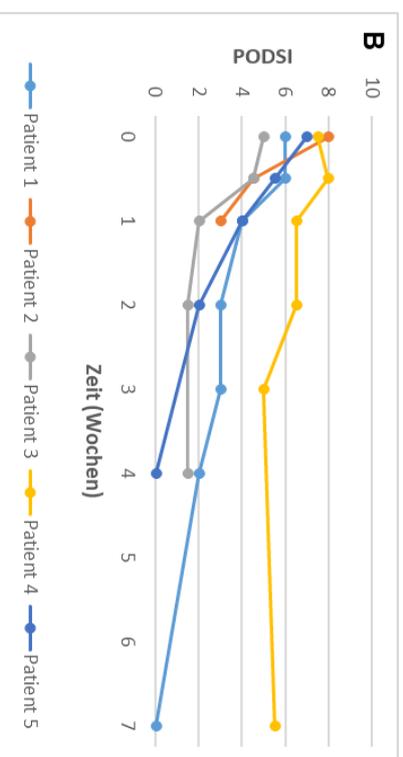
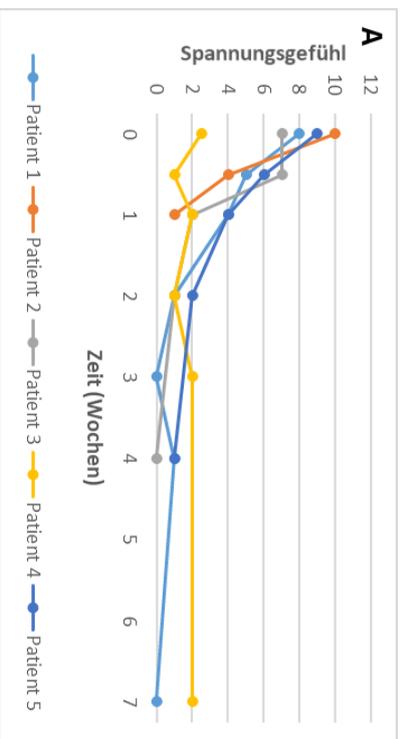


**Abbildung 5. Klinische Befundentwicklung unter Therapie mit Schwarzteeumschlägen bei drei Patientinnen mit perioraler Dermatitis**

Bei einer Patientin (A - C) mit starker Befundausprägung vor Therapiebeginn und rascher Abheilung innerhalb von 6 Tagen konnte die Schwarzteebehandlung wie geplant nach 6 Tagen ausgeschlichen werden. Eine andere Patientin (D - F) zeigte nach 6 Tagen eine nur partielle Befundbesserung, sodass die Schwarzteebehandlung auf 4 Wochen verlängert wurde. Aufnahmen G - I zeigen einen besonders langwierigen Verlauf über 7 Wochen mit letztendlicher Abheilung.

Das Spannungsgefühl bei den vier Patienten mit protrahiertem Krankheitsverlauf war nach zwei Wochen auf einen Median von 1,0 reduziert (Werte zwischen 1,0 und 2,0), nach 4 Wochen lag er weiterhin bei 1,0 (Werte zwischen 0,0 und 1,0) (**Abbildung 6A**). Der PODSI verminderte sich auf einen Median von 2,5 nach zwei Wochen (Werte zwischen 1,5 und 6,5) und sank weiter auf 1,5 nach vier Wochen (Werte zwischen 0,0 und 2,0) (**Abbildung 6B**). Der Median des IGA betrug nach zwei Wochen noch 1,75 (Werte zwischen 1,00 und 3,50) und nach vier Wochen 1,0 (Werte zwischen 0,0 und 1,5) (**Abbildung 6C**). Der Median des PSA lag nach zwei Wochen weiter bei 2,0 (Werte zwischen 1,5 und 2,0), nach vier Wochen war er auf 1,0 reduziert (Werte zwischen 1,0 und 1,5) (**Abbildung 6D**). Nach sieben Wochen waren bei einer der beiden verbliebenen Patientinnen alle Scores bei 0, bei der anderen Patientin lag das Spannungsgefühl noch bei 2,0, der PODSI bei 5,5, der IGA bei 3,0 und der PSA bei 2,0.

Es traten keine unerwünschten Ereignisse auf, auch nicht bei den zwei Patienten mit Nickelallergie in der Vorgeschichte. Die einzige in diese Studie eingeschlossene Patientin mit POD und bekannter Erdnussallergie lehnte nach entsprechender Aufklärung die Anwendung der Kühlcreme DAB ab. Sie wurde stattdessen mit einer erdnussölfreien Basispflegecreme (Cold Cream Naturel®, La Roche-Posay, Frankreich) ähnlicher Zusammensetzung (flüssiges Paraffin, gereinigtes Wasser, Cetylpalmitat, Bienenwachs) behandelt. Bei keinem der Patienten wurde während der Studie eine Rescue-Therapie angewendet. Bei einem Patienten mit unzureichenden Behandlungsergebnissen wurde nach sieben Wochen Schwarzteebehandlung eine topische Therapie mit Tacrolimus 0,1% Salbe (Protopic®) begonnen. Die übrigen Patienten wurden angewiesen, die Behandlung mit den Schwarzteeumschlägen auszuschleichen.



**Abbildung 6. Entwicklung der Krankheitsaktivitätsscores unter Therapie mit Schwarzeemuschlägen bei den Patienten mit perioraler Dermatitis**

Das Spannungsgefühl, erfasst mittels einer visuellen Analogskala, war von allen Scores am schnellsten und eindrücklichsten bei allen Patienten rückläufig (A). Der Perioral Dermatitis Severity Index (PODSI, B), der Investigator's Global Assessment Score (IGA, C) und der Patient's Self-Assessment Score (PSA, D) sanken bei 4 von 5 Patienten bis zum jeweiligen Behandlungsende deutlich ab. Der Zeitpunkt zwischen Woche 0 und Woche 1 entspricht Tag 3, Woche 1 entspricht Tag 6.

## 4 Diskussion

In der aktuellen Arbeit zeigen wir, dass Schwarzteeumschläge eine einfache, preisgünstige und effektive Behandlung des Gesichtsekzems und der perioralen Dermatitis darstellen.

### 4.1 Gesichtsekzem

Eine besonders gute und schnelle Wirkung zeigten die Schwarzteeumschläge in der Behandlung des Gesichtsekzems. Alle in der Studie verwendeten Instrumente zur Erfassung der Krankheitsaktivität zeigten eine signifikante Reduktion auf 12-31% des Ausgangswertes nach den ersten drei Behandlungstagen. G-EASI und IGA fielen auch von Tag 3 zu Tag 6 weiter signifikant ab. Juckreiz und PSA verbesserten sich zwar auch weiter von Tag 3 zu Tag 6, die Verbesserung war aber statistisch nicht signifikant. Dies ist darauf zurückzuführen, dass der Großteil der möglichen Reduktion dieser Scores bereits in den ersten drei Behandlungstagen eingetreten war.

### 4.2 Periorale Dermatitis

Die Aussagen der aktuellen Arbeit zu den Effekten der Schwarzteeumschläge auf POD sind durch eine geringe Patientenzahl mit dieser Diagnose limitiert. Tatsächlich stehen den 22 Patienten mit Gesichtsekzem nur 5 Patienten mit POD gegenüber, die im Zeitraum von gut einem Jahr für die Studie rekrutiert werden konnten. Anders als Patienten mit einem Gesichtsekzem, die häufig eine ausgeprägte extrafaziale Beteiligung aufweisen und daher an die Universitätsklinik überwiesen werden, ist die POD stets auf das Gesicht beschränkt. Die Erkrankung wird vermutlich deshalb viel häufiger von niedergelassenen Dermatologen selbstständig behandelt. Trotz dieser Einschränkung bietet die aktuelle Arbeit einige interessante Einsichten in die Behandlung der POD mit Schwarzteeumschlägen. Diese wirken offenbar besonders stark und schnell auf die quälenden subjektiven Symptome der POD, wie Brennen und Spannungsgefühl der Gesichtshaut. Bereits

nach einer Woche war der Median der visuellen Analogskala für Spannungsgefühl von 8 auf 2 gesunken. Dadurch kann das Bedürfnis nach erneutem Auftragen von Pflegeprodukten und Kortikosteroiden verringert und so der Teufelskreis durchbrochen werden. Da der Letztere die pathophysiologische Triebfeder der POD darstellt, tragen die Schwarzteeumschläge ganz entscheidend zur Heilung dieser Erkrankung bei.

In der Besserung der objektiven klinischen Zeichen der POD wurden ebenfalls positive Effekte erzielt, wenn auch weniger deutlich und viel langsamer als bei den Patienten mit Gesichtsekzem. Bei vier von fünf Patienten musste das Behandlungskonzept daher wesentlich länger als die im ursprünglichen Protokoll festgelegten sechs Tage weitergeführt werden (bis zu sieben Wochen). Zum Ende der Behandlungsphase war jedoch bei vier von fünf Patienten eine deutliche Verbesserung der Hautveränderungen zu sehen. Nach vier Wochen waren alle Scores auf unter ein Drittel der Ausgangswerte reduziert. Die längere Dauer bis zum Eintritt eines Behandlungseffekts kann darauf zurückgeführt werden, dass die periorale Dermatitis generell einer langwierigen Behandlung von meist mehreren Wochen bedarf [78, 87, 100, 121].

Eine wirksame Therapie der POD ist die Nulltherapie, bei der sämtliche topische Anwendungen abgesetzt werden [147]. Auch in dieser Studie war es Teil der Behandlung, die Anwendung aller außer der für die Schwarzteetherapie erforderlichen Externa zu beenden. Daher ist die isolierte Wirkung der Schwarzteeumschläge schwer zu beurteilen. Die eingetretenen Behandlungseffekte könnten zum Teil auch ohne die Schwarzteeumschläge, allein durch das Absetzen aller topischen Anwendungen eingetreten sein. Wie oben besprochen, wäre eine solche Entwöhnung aber ohne Schwarzteeumschläge wahrscheinlich kaum zu erreichen gewesen.

### 4.3 Wirkweise der Schwarzteeumschläge

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine Therapie mit Schwarzteeumschlägen bei Patienten mit Gesichtsekzem und perioraler Dermatitis deutliche positive Effekte erzielen kann. Mechanistisch spielen dabei mehrere

Faktoren eine Rolle. Erstens sind feuchte Umschläge als solche gegen akute epidermale Entzündung wirksam [45, 101]. Zweitens trägt die Applikation einer Basispflege im Anschluss an die Behandlung mit Schwarzteeumschlägen zur Reparatur der beschädigten Hautbarriere und Reduktion der Entzündung bei [153]. Drittens enthält schwarzer Tee eine Vielzahl an bioaktiven Substanzen, denen antiinflammatorische Wirkungen zugesprochen werden.

Die größte Gruppe unter den bioaktiven Inhaltsstoffen des schwarzen Tees machen die Polyphenole oder Gerbstoffe aus, bei denen es sich hauptsächlich um Flavonoide handelt. Die wichtigsten Flavonoide in schwarzem Tee sind Catechine, Theaflavine, Thearubigine und Flavonole [24, 80]. Flavonoiden konnten in verschiedenen Studien adstringierende, antioxidative sowie antiinflammatorische Eigenschaften nachgewiesen werden. Die antiinflammatorische Wirkung wurde u.a. durch die Blockade von Cyclooxygenasen, NO-Synthasen, Cytokinen und Matrix-Metalloproteasen erklärt [34, 66, 106, 110, 123, 130, 143]. Zudem zeigten sich antiallergische Eigenschaften, wie eine Hemmung der Histamin-, Leukotrien- und Prostaglandinsekretion sowie eine Hemmung der Cytokinproduktion durch Mastzellen [65]. Catechine als Untergruppe der Flavonoide haben eine nachgewiesene antioxidative Wirkung [57, 80]. Theaflavine zeigten in Tierversuchen antiallergische Eigenschaften durch die Hemmung proinflammatorischer Zytokine [150]. Außerdem werden ein antiinflammatorischer Effekt durch eine Reduktion der Interleukin-8-Sekretion sowie ein antibakterieller Effekt vermutet [79]. Die Thearubigine sind eine strukturell sehr komplexe Untergruppe der Flavonoide, deren biologische Aktivität bisher kaum erforscht ist [146]. Es gibt Hinweise auf eine antiinflammatorische Wirksamkeit [83]. Flavonole mindern akute und chronische Entzündungen, indem sie Neutrophile modulieren, die Anzahl dendritischer Zellen reduzieren und Mastzellen stabilisieren [36, 74, 93, 118]. Auch Gallussäure, ein weiterer Gerbstoff, ist für seine antioxidative, antiinflammatorische und antimikrobielle Wirkung bekannt [20]. Zudem wurden antinozizeptive Eigenschaften und ein hemmender Einfluss auf die Ausbildung von Ödemen entdeckt [128].

Die ebenfalls in schwarzem Tee enthaltene Aminosäure L-Theanin beeinflusst u.a. die T-Helferzellen im Sinne einer Verschiebung der Th2/Th1-Balance zugunsten der Th1-Zellen [68, 71]. Diese Wirkung könnte insbesondere bei der Behandlung des

## Diskussion

atopischen Ekzems von Bedeutung sein, da es bei dieser Erkrankung eine pathologische Verschiebung zugunsten der Th2-Zellen gibt.

Koffein macht in schwarzem Tee den größten Anteil der Xanthine aus [46]. Ihm wurden bei systemischer Anwendung diverse Effekte auf den menschlichen Organismus nachgewiesen, u.a. auf den Blutdruck, den Fettstoffwechsel und auf kognitive Funktionen [44, 46]. Der aktuellen Studienlage sind jedoch keine Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang mit der Wirkung der Schwarzteeumschläge zu entnehmen. Für die beiden anderen Xanthine des schwarzen Tees, Theobromin und Theophyllin, gibt es vereinzelte Andeutungen auf eine Hemmung der Histaminsekretion [37, 76, 108].

Zu den Eigenschaften und Wirkungen von Kohlenhydraten und Proteinen in schwarzem Tee gibt es noch keine bedeutsamen Erkenntnisse.

Magnesium zeigte in verschiedenen Studien immunmodulatorische Eigenschaften [22, 72, 75, 105]. In einer Placebo-kontrollierten Studie bewirkte die orale Magnesiumgabe eine verminderte allergeninduzierte Hautreaktion bei Kindern mit Asthma [43]. Für die übrigen Mineralstoffe des Tees gibt es bislang keine Hinweise auf einen Zusammenhang mit den Effekten der Schwarzteeumschläge.

Die flüchtigen Stoffe sind in ihrer Zusammensetzung sehr variabel und abhängig von der Teesorte, der Anbauregion, der Weiterverarbeitung und anderen Faktoren. Sie bestimmen in erster Linie das Aroma des Tees [152]. Bei einigen der flüchtigen Stoffe wurde eine antioxidative Wirkung ermittelt [148]. Weitere bedeutende Auswirkungen sind bislang nicht bekannt und aufgrund des sehr geringen Anteils am Gesamtgewicht auch vermutlich nicht relevant für die Wirkung der Schwarzteeumschläge.

Zusammenfassend haben viele Bestandteile des schwarzen Tees bioaktive Eigenschaften, die für die Wirkung der Schwarzteeumschläge von Bedeutung sein könnten. Allerdings wurden diese Eigenschaften bislang nur in vitro oder nach oraler Einnahme nachgewiesen. Die Wirkung bei lokaler Anwendung auf der Haut muss in weiteren Untersuchungen überprüft werden.

#### 4.4 Verträglichkeit der Schwarzteeumschläge

Die Schwarzteeumschläge wurden gut vertragen. Das einzige aufgetretene unerwünschte Ereignis war ein Eczema herpeticatum, welches jedoch nicht als Komplikation der Schwarzteeumschläge, sondern des schweren atopischen Ekzems an sich angesehen wird. Auch die beiden schwangeren Patientinnen vertrugen die Schwarzteeumschläge sehr gut und die Behandlung wurde von dieser besonderen Patientengruppe sehr gerne angenommen.

Bekanntermaßen hat schwarzer Tee einen relativ hohen Nickelgehalt [52]. Daher wird eine Nickelallergie von einigen Dermatologen als Kontraindikation für Schwarzteeumschläge angesehen. Diese Studie schloss sieben Patienten mit einer anamnestisch bekannten Nickelallergie ein. Bei allen war die Behandlung mit den Schwarzteeumschlägen genauso wirksam wie bei den Patienten ohne Nickelallergie. Diese Beobachtung legt nahe, dass der Nickelgehalt in schwarzem Tee nicht hoch genug ist, um die Heilung des Gesichtsekzems oder der perioralen Dermatitis zu beeinträchtigen. Diese These muss jedoch noch an einer größeren Fallzahl bestätigt werden.

Die Kühlcreme DAB (Unguentum leniens), die als Basispflege im Anschluss an die Schwarzteeumschläge aufgetragen wurde, enthält raffiniertes Erdnussöl. Dies könnte als Problem für Patienten mit Erdnussallergie angesehen werden. Hochraffiniertes Erdnussöl in Arzneimittelqualität enthält jedoch nur eine verschwindend geringe Konzentration an Erdnussprotein, dem eigentlichen Allergen der Erdnuss. Bisher gibt es trotz der häufigen Verarbeitung von raffiniertem Erdnussöl in Hautpflegeprodukten keinen einzigen Bericht über die Auslösung einer allergischen Reaktion auf Erdnüsse durch die äußerliche Anwendung dieser Produkte. Es konnte im Gegenteil gezeigt werden, dass selbst von Patienten mit nachgewiesener Sensibilisierung gegen Erdnüsse ein erdnussöhlhaltiges Präparat bei topischer Anwendung gut vertragen wird [103]. Auch die Erfahrung großer dermatologischer Zentren zeigt, dass die Anwendung von erdnussöhlhaltigen Hautpflegeprodukten sehr sicher ist [116]. Die einzige in diese Studie eingeschlossene Patientin mit bekannter Erdnussallergie lehnte die Anwendung der erdnussöhlhaltigen Kühlcreme DAB ab und wurde anstatt dessen mit einer anderen erdnussölfreien Basispflege ähnlicher Zusammensetzung (Cold Cream Naturel®,

La Roche-Posay) mit gutem Erfolg behandelt. Diese Beobachtung lässt vermuten, dass auch jede andere duft- und konservierungsstofffreie Pflegecreme mit ähnlichem Lipidgehalt wie die von uns eingesetzte Kühlcreme DAB mit ähnlich guten Ergebnissen im Rahmen der Schwarzteetherapie eingesetzt werden kann.

### 4.5 Gesamtwertung der Therapie mit Schwarzteeumschlägen und der aktuellen Arbeit

Die Behandlung mit Schwarzteeumschlägen stellt trotz ihrer einfachen Handhabung hohe Anforderungen an die Zeit und Compliance der Patienten. Die Häufigkeit und 20-minütige Dauer der Anwendungen kann für einige Patienten in ihrem Alltag ein Problem darstellen. Dennoch überwiegen die zahlreichen positiven Aspekte wie der schnelle Wirkungseintritt, die leichte Verfügbarkeit für nahezu jedermann, die Möglichkeit des sofortigen Behandlungsbeginns, die freie Verkäuflichkeit und die niedrigen Kosten.

Die Pubmed-Recherche mit den Suchbegriffen „black tea and dermatitis“ und „black tea and eczema“ (zuletzt durchgeführt am 13. Juni 2019) ergab keine einzige Veröffentlichung zur Behandlung mit Schwarzteeumschlägen. Dies ist eine überraschende Erkenntnis, da die Therapie seit vielen Jahrzehnten von deutschsprachigen Dermatologen angewandt wird. Die aktuelle Pilot-Studie ist zwar limitiert durch die kleine Studienpopulation und das offene, nicht-kontrollierte Design, dennoch liefert sie einen ersten Beleg für die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Behandlung mit Schwarzteeumschlägen, insbesondere in der Behandlung des Gesichtsekzems. Zudem stellt sie ein praktisches und einfach zu befolgendes Behandlungsprotokoll bereit, das Dermatologen weltweit in ihrer Praxis nutzen können.

### 4.6 Ausblick

Weitere Untersuchungen sollten folgen, um unsere aktuellen Ergebnisse an einer größeren Anzahl an Patienten zu bestätigen, die Wirksamkeit von

Schwarzteeumschlägen mit derjenigen niedrig- bis mittelpotenter topischer Kortikosteroide bzw. Calcineurin-Inhibitoren zu vergleichen und den genauen Wirkmechanismus dieser Behandlung aufzuklären.

## 5 Zusammenfassung

Das Gesichtsekzem und die periorale Dermatitis (POD) sind weltweit verbreitete, häufige dermatologische Erkrankungen. Ein Gesichtsekzem ist meist Manifestation eines atopischen Ekzems oder eines Kontaktekzems. Topische Glukokortikoide und Calcineurin-Inhibitoren stellen die Hauptsäulen der Ekzembehandlung dar, sollten jedoch auf der empfindlichen Gesichtshaut aufgrund von potentiell gravierenden Nebenwirkungen weitestgehend vermieden werden. Behandlungsmöglichkeiten der POD sind das Absetzen aller topischen Anwendungen bzw. topische oder orale Antibiotikagabe. Sie sind häufig durch eine mangelnde Compliance und Nebenwirkungen begrenzt.

Im Rahmen der aktuellen Pilot-Studie sollten erstmals die Wirkung und Verträglichkeit von Schwarzteeumschlägen in der Behandlung des Gesichtsekzems und der POD systematisch untersucht werden.

Die Studie wurde offen, prospektiv, einarmig und monozentrisch durchgeführt. Es wurden 27 Patienten in die Studie eingeschlossen, davon 22 mit Gesichtsekzem und 5 mit POD. An sechs aufeinanderfolgenden Tagen wurden die Patienten drei- bis fünfmal täglich mit Schwarzteeumschlägen und einer Basispflegecreme behandelt. Vor Behandlungsbeginn, an Tag 3 und an Tag 6 wurde die Krankheitsaktivität mit einem modifizierten Eczema Activity and Severity Index für das Gesicht (G-EASI) bzw. dem Perioral Dermatitis Severity Index (PODSI), einer visuellen Analogskala für Juckreiz bzw. Spannungsgefühl, dem Investigator's Global Assessment Score (IGA) und dem Patient's Self-Assessment Score (PSA) erfasst. Bei den Patienten mit POD, bei denen es nach sechs Tagen nur zu einer unzureichenden Befundbesserung kam, wurden die Schwarzteebehandlung und die Untersuchungen auf bis zu sieben Wochen verlängert. Die statistische Auswertung der Behandlungseffekte erfolgte anhand der ermittelten Scores.

In der Patientengruppe mit Gesichtsekzem zeigten alle Scores einen hochsignifikanten Rückgang der Krankheitsaktivität nach drei Behandlungstagen an. Von Tag 3 zu Tag 6 gab es eine weitere Befundverbesserung. In der Gruppe mit POD zeigten Schwarzteeumschläge eine sehr schnelle und starke positive Wirkung auf die subjektiven Symptome der Erkrankung, wie v.a. das Spannungsgefühl der Gesichtshaut. Die objektiven klinischen Zeichen besserten

sich deutlich langsamer. Es traten in beiden Gruppen keine Nebenwirkungen auf. Insbesondere wurde die Therapie auch von Patienten mit Typ-IV-Allergie gegen Nickel gut vertragen.

Unsere Arbeit zeigt, dass Schwarzteeumschläge in der Behandlung des Gesichtsekzems hoch effektiv sind. In der Behandlung der POD stellen sie durch die schnelle Linderung der subjektiven Symptome eine wichtige Maßnahme zur raschen Durchbrechung des pathogenetisch bedeutsamen Teufelskreises aus dem Spannungsgefühl der Haut und dem ursächlichen übermäßigen Gebrauch von Feuchtigkeitscremes dar. Weitere Vorteile der Schwarzteeumschläge sind die ausgezeichnete Verträglichkeit, die geringen Kosten und die leichte Verfügbarkeit. Die Aussagekraft der Studie wird durch die kleine Studienpopulation und das nicht-kontrollierte Design limitiert. Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um die vorliegenden Ergebnisse zu bestätigen und die genaue Wirkweise der Schwarzteeumschläge aufzuklären.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Abeck, D., Strom, K.: Optimal management of atopic dermatitis. *Am. J. Clin. Dermatol.* 1, 41–46 (2000).
2. Aneja, R., Odoms, K., Denenberg, A.G., Wong, H.R.: Theaflavin, a black tea extract, is a novel anti-inflammatory compound. *Crit. Care Med.* 32, 2097–2103 (2004).
3. Ashcroft, D.M., Dimmock, P., Garside, R., Stein, K., Williams, H.C.: Efficacy and tolerability of topical pimecrolimus and tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 330, 516 (2005).
4. Asher, M.I., Montefort, S., Björkstén, B., Lai, C.K., Strachan, D.P., Weiland, S.K., Williams, H.: Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet.* 368, 733–743 (2006).
5. Balentine, D.A., Wiseman, S.A., Bouwens, L.C.: The chemistry of tea flavonoids. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 37, 693–704 (1997).
6. Barker, J.N.W.N., Palmer, C.N.A., Zhao, Y., Liao, H., Hull, P.R., Lee, S.P., Allen, M.H., Meggitt, S.J., Reynolds, N.J., Trembath, R.C., Irwin McLean, W.H.: Null mutations in the filaggrin gene (FLG) determine major susceptibility to early-onset atopic dermatitis that persists into adulthood. *J. Invest. Dermatol.* 127, 564–567 (2007).
7. Bieber, T.: Atopic dermatitis. *Ann. Dermatol.* 22, 125–137 (2010).
8. Blömeke, B., Brans, R., Coenraads, P.-J., Dickel, H., Bruckner, T., Hein, D.W., Heesen, M., Merk, H.-F., Kawakubo, Y.: Para-phenylenediamine and allergic sensitization: risk modification by N-acetyltransferase 1 and 2 genotypes. *Br. J. Dermatol.* 161, 1130–1135 (2009).
9. Boguniewicz, M., Fiedler, V.C., Raimer, S., Lawrence, I.D., Leung, D.Y., Hanifin, J.M.: A randomized, vehicle-controlled trial of tacrolimus ointment for

- treatment of atopic dermatitis in children. Pediatric Tacrolimus Study Group. *J. Allergy Clin. Immunol.* 102, 637–644 (1998).
10. Bourke J., Coulson I., English J.: Guidelines for the management of contact dermatitis: an update. *Br. J. Dermatol.* 160, 946–954 (2009).
  11. Brasch, J., Becker, D., Aberer, W., Bircher, A., Kränke, B., Jung, K., Przybilla, B., Biedermann, T., Werfel, T., John, S., Elsner, P., Diepgen, T., Trautmann, A., Merk, H., Fuchs, T., Schnuch, A.: Guideline contact dermatitis: S1-Guidelines of the German Contact Allergy Group (DKG) of the German Dermatology Society (DDG), the Information Network of Dermatological Clinics (IVDK), the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Working Group for Occupational and Environmental Dermatology (ABD) of the DDG, the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Professional Association of German Dermatologists (BVDD) and the DDG. *Allergo J. Int.* 23, 126–138 (2015).
  12. Breuer, K., Braeutigam, M., Kapp, A., Werfel, T.: Influence of pimecrolimus cream 1% on different morphological signs of eczema in infants with atopic dermatitis. *Dermatology.* 209, 314–320 (2004).
  13. Bribeche, M.R., Fedotov, V.P., Jillella, A., Gladichev, V.V., Pukhalskaya, D.M.: Topical praziquantel as a new treatment for perioral dermatitis: results of a randomized vehicle-controlled pilot study. *Clin. Exp. Dermatol.* 39, 448–453 (2014).
  14. Brunner, M., Megahed, M., Hölzle, E., Ruzicka, T.: Granulomatöse periorale Dermatitis im Kindesalter - Erfolgreiche Therapie mit Isotretinoin (Roaccutan®). *Aktuelle Dermatol.* 21, 60–62 (1995).
  15. Cai, S.C.S., Li, W., Tian, E.A.L., Allen, J.C., Tey, H.L.: Topical calcineurin inhibitors in eczema and cancer association: a cohort study. *J. Dermatol. Treat.* 27, 531–537 (2016).
  16. Callen, J., Chamlin, S., Eichenfield, L.F., Ellis, C., Girardi, M., Goldfarb, M., Hanifin, J., Lee, P., Margolis, D., Paller, A.S., Piacquadio, D., Peterson, W.,

- Kaulback, K., Fennerty, M., Wintroub, B.U.: A systematic review of the safety of topical therapies for atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol.* 156, 203–221 (2007).
17. Caputo, R., Barbareschi, M.: Current and future treatment options for perioral dermatitis. *Expert Rev. Dermatol.* 2, 351–355 (2007).
  18. Chamlin, S.L., Kao, J., Frieden, I.J., Sheu, M.Y., Fowler, A.J., Fluhr, J.W., Williams, M.L., Elias, P.M.: Ceramide-dominant barrier repair lipids alleviate childhood atopic dermatitis: changes in barrier function provide a sensitive indicator of disease activity. *J. Am. Acad. Dermatol.* 47, 198–208 (2002).
  19. Choi, Y.-L., Lee, K.-J., Cho, H.-J., Kim, W.-S., Lee, J.-H., Yang, J.-M., Lee, E.-S., Lee, D.-Y.: Case of childhood granulomatous periorificial dermatitis in a Korean boy treated by oral erythromycin. *J. Dermatol.* 33, 806–808 (2006).
  20. Choubey, S., Varughese, L.R., Kumar, V., Beniwal, V.: Medicinal importance of gallic acid and its ester derivatives: a patent review. *Pharm. Pat. Anal.* 4, 305–315 (2015).
  21. Cork, M.J., Robinson, D.A., Vasilopoulos, Y., Ferguson, A., Moustafa, M., MacGowan, A., Duff, G.W., Ward, S.J., Tazi-Ahnini, R.: New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis: gene–environment interactions. *J. Allergy Clin. Immunol.* 118, 3–21 (2006).
  22. Cubala, W.J., Landowski, J., Dziadziuszko, M., Chrzanowska, A., Wielgomas, B.: Magnesium, C-reactive protein, and cortisol in drug-naïve patients with short illness-duration, first episode major depressive disorder: possible immunomodulatory role for magnesium. *Magnes. Res.* 29, 169–174 (2016).
  23. Datta, D., Contreras, A.G., Basu, A., Dormond, O., Flynn, E., Briscoe, D.M., Pal, S.: Calcineurin inhibitors activate the proto-oncogene Ras and promote protumorigenic signals in renal cancer cells. *Cancer Res.* 69, 8902–8909 (2009).
  24. Deka, A., Vita, J.A.: Tea and cardiovascular disease. *Pharmacol. Res. Off. J. Ital. Pharmacol. Soc.* 64, 136–145 (2011).

25. Diepgen, T.L.: Occupational skin diseases. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 10, 297–313; quiz 314–315 (2012).
26. Diepgen, T.L.: Occupational skin-disease data in Europe. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 76, 331–338 (2003).
27. Dirschka T., Tronnier H., Fölster-Holst R.: Epithelial barrier function and atopic diathesis in rosacea and perioral dermatitis. *Br. J. Dermatol.* 150, 1136–1141 (2004).
28. Dirschka, Thomas, Szliska, Christiane, Jackowski, Jochen, Tronnier, Hagen: Impaired skin barrier and atopic diathesis in perioral dermatitis. *JDDG J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 1, 199–203 (2003).
29. Dirschka, Thomas, Weber, Klaus, Tronnier, Hagen: Topical cosmetics and perioral dermatitis. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2, 194–199 (2004).
30. Eichenfield, L.F., Tom, W.L., Berger, T.G., Krol, A., Paller, A.S., Schwarzenberger, K., Bergman, J.N., Chamlin, S.L., Cohen, D.E., Cooper, K.D., Cordoro, K.M., Davis, D.M., Feldman, S.R., Hanifin, J.M., Margolis, D.J., Silverman, R.A., Simpson, E.L., Williams, H.C., Elmets, C.A., Block, J., Harrod, C.G., Begolka, W.S., Sidbury, R.: Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 71, 116–132 (2014).
31. El-Batawy, M.M.Y., Bosseila, M.A.-W., Mashaly, H.M., Hafez, V.S.G.A.: Topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *J. Dermatol. Sci.* 54, 76–87 (2009).
32. Elias, P.M., Wood, L.C., Feingold, K.R.: Epidermal pathogenesis of inflammatory dermatoses. *Am. J. Contact Dermat.* 10, 119–126 (1999).
33. Ellis, C., Luger, T., the ICCAD II Faculty:, Abeck, D., Allen, R., Graham-Brown, R.A.C., de Prost, Y., Eichenfield, L.F., Ferrandiz, C., Giannetti, A., Hanifin, J., Koo, J.Y.M., Leung, D., Lynde, C., Ring, J., Ruiz-Maldonado, R., Saurat, J.-H.: International Consensus Conference on Atopic Dermatitis II (ICCAD II\*): clinical update and current treatment strategies. *Br. J. Dermatol.* 148, 3–10 (2003).

34. Fawole, O.A., Ndhlala, A.R., Amoo, S.O., Finnie, J.F., Van Staden, J.: Anti-inflammatory and phytochemical properties of twelve medicinal plants used for treating gastro-intestinal ailments in South Africa. *J. Ethnopharmacol.* 123, 237–243 (2009).
35. Fernando, C.D., Soysa, P.: Extraction Kinetics of phytochemicals and antioxidant activity during black tea (*Camellia sinensis* L.) brewing. *Nutr. J.* 14, 74 (2015).
36. Figueiredo-Rinhel, A.S.G., Santos, E.O.L., Kabeya, L.M., Azzolini, A.E.C.S., Simões-Ambrosio, L.M.C., Lucisano-Valim, Y.M.: The flavonols quercetin, myricetin, kaempferol, and galangin inhibit the net oxygen consumption by immune complex-stimulated human and rabbit neutrophils. *Z. Naturforschung C.* 69, 346–356 (2014).
37. Firth, A., Smith, W.G.: The anti-anaphylactic activity of theophylline and some related xanthine derivatives. *J. Pharm. Pharmacol.* 16, 183–188 (1964).
38. Forrest, S., Dunn, K., Elliott, K., Fitzpatrick, E., Fullerton, J., McCarthy, M., Brown, J., Hill, D., Williamson, R.: Identifying genes predisposing to atopic eczema. *J. Allergy Clin. Immunol.* 104, 1066–1070 (1999).
39. Frankel, H.C., Qureshi, A.A.: Comparative effectiveness of topical calcineurin inhibitors in adult patients with atopic dermatitis. *Am. J. Clin. Dermatol.* 13, 113–123 (2012).
40. Fritsch, P., Pichler, E., Linser, I.: Periorale Dermatitis. *Hautarzt.* 40, 475–479 (1989).
41. Frosch, P.J., Rustemeyer, T., Schnuch, A.: Kontaktdermatitis. In: *Kompendium der praktischen Medizin*. pp. 979–999 Springer, Berlin, Heidelberg (2000).
42. Goh, C.L.: Eczema of the face, scalp and neck: an epidemiological comparison by site. *J. Dermatol.* 16, 223–226 (1989).
43. Gontijo-Amaral, C., Ribeiro, M. a. G.O., Gontijo, L.S.C., Condino-Neto, A., Ribeiro, J.D.: Oral magnesium supplementation in asthmatic children: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Eur. J. Clin. Nutr.* 61, 54–60 (2007).

44. Gonzalez de Mejia, E., Ramirez-Mares, M.V.: Impact of caffeine and coffee on our health. *Trends Endocrinol. Metab. TEM.* 25, 489–492 (2014).
45. Goodyear, H.M., Spowart, K., Harper, J.I.: 'Wet-wrap' dressings for the treatment of atopic eczema in children. *Br. J. Dermatol.* 125, 604–604 (1991).
46. Gramza-Michałowska, A.: Caffeine in tea *Camellia sinensis*--content, absorption, benefits and risks of consumption. *J. Nutr. Health Aging.* 18, 143–149 (2014).
47. Granlund, H., Erkko, P., Reitamo, S.: Comparison of the influence of cyclosporine and topical betamethasone-17,21-dipropionate treatment on quality of life in chronic hand eczema. *Acta Derm. Venereol.* 77, 54–58 (1997).
48. Granlund, H., Erkko, P., Reitamo, S.: Long-term follow-up of eczema patients treated with cyclosporine. *Acta Derm. Venereol.* 78, 40–43 (1998).
49. Hafeez, Z.H.: Perioral dermatitis: an update. *Int. J. Dermatol.* 42, 514–517 (2003).
50. Hall, I.P.: The genetics of asthma. Candidate gene approaches: gene-environmental interactions. *Clin. Exp. Allergy.* 28 Suppl 1, 74–76; discussion 80-81 (1998).
51. Hamann, C.R., Hamann, D., Egeberg, A., Johansen, J.D., Silverberg, J., Thyssen, J.P.: Association between atopic dermatitis and contact sensitization: A systematic review and meta-analysis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 77, 70–78 (2017).
52. Han, H.J., Lee, B.H., Park, C.W., Lee, C.H., Kang, Y.S.: A study of nickel content in Korean foods. *Korean J. Dermatol.* 43, 593–598 (2005).
53. Hanifin, J.M., Thurston, M., Omoto, M., Cherill, R., Tofte, S.J., Graeber, M.: The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. *EASI Evaluator Group. Exp. Dermatol.* 10, 11–18 (2001).
54. Hebert, A.A.: Review of pimecrolimus cream 1% for the treatment of mild to moderate atopic dermatitis. *Clin. Ther.* 28, 1972–1982 (2006).

55. Heratizadeh, A., Wichmann, K., Werfel, T.: Food allergy and atopic dermatitis: how are they connected? *Curr. Allergy Asthma Rep.* 11, 284–291 (2011).
56. Hershey, G.K., Friedrich, M.F., Esswein, L.A., Thomas, M.L., Chatila, T.A.: The association of atopy with a gain-of-function mutation in the alpha subunit of the interleukin-4 receptor. *N. Engl. J. Med.* 337, 1720–1725 (1997).
57. Higdon, J.V., Frei, B.: Tea catechins and polyphenols: health effects, metabolism, and antioxidant functions. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 43, 89–143 (2003).
58. Hoare, C., Li Wan Po, A., Williams, H.: Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol. Assess. Winch. Engl.* 4, 1–191 (2000).
59. Hofer, T.: Hautmalignome in der dermatologischen Praxis. Eine Qualitätskontrolle. *Hautarzt.* 53, 666–671 (2002).
60. Jansen, T.: Azelaic acid as a new treatment for perioral dermatitis: results from an open study. *Br. J. Dermatol.* 151, 933–934 (2004).
61. Jansen, T., Grabbe, S.: Periorale Dermatitis im Kindesalter - Klinik, Ätiopathogenese und Therapie unter Berücksichtigung eigener Erfahrungen mit dem Einsatz von 20 %iger Azelainsäure-Creme. *Aktuelle Dermatol.* 33, 180–183 (2007).
62. Jones, R., Horn, H.M.: Identifying the causes of contact dermatitis. *The Practitioner.* 258, 27–31, 3 (2014).
63. van Joost, T., Heule, F., Korstanje, M., van den Broek, M.J., Stenveld, H.J., van Vloten, W.A.: Cyclosporin in atopic dermatitis: a multicentre placebo-controlled study. *Br. J. Dermatol.* 130, 634–640 (1994).
64. Kang, S., Lucky, A.W., Pariser, D., Lawrence, I., Hanifin, J.M.: Long-term safety and efficacy of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in children. *J. Am. Acad. Dermatol.* 44, 58–64 (2001).
65. Kawai, M., Hirano, T., Higa, S., Arimitsu, J., Maruta, M., Kuwahara, Y., Ohkawara, T., Hagihara, K., Yamadori, T., Shima, Y., Ogata, A., Kawase, I.,

- Tanaka, T.: Flavonoids and related compounds as anti-allergic substances. *Allergol. Int.* 56, 113–123 (2007).
66. Kim, H.P., Son, K.H., Chang, H.W., Kang, S.S.: Anti-inflammatory plant flavonoids and cellular action mechanisms. *J. Pharmacol. Sci.* 96, 229–245 (2004).
67. Kolbe L., Kligman A. M., Schreiner V., Stoudemayer T.: Corticosteroid-induced atrophy and barrier impairment measured by non-invasive methods in human skin. *Skin Res. Technol.* 7, 73–77 (2002).
68. Kurihara, S., Shibahara, S., Arisaka, H., Akiyama, Y.: Enhancement of antigen-specific immunoglobulin G production in mice by co-administration of L-cystine and L-theanine. *J. Vet. Med. Sci.* 69, 1263–1270 (2007).
69. Lerbaek, A., Kyvik, K.O., Ravn, H., Menné, T., Agner, T.: Incidence of hand eczema in a population-based twin cohort: genetic and environmental risk factors. *Br. J. Dermatol.* 157, 552–557 (2007).
70. Levin, C., Maibach, H.I.: An overview of the efficacy of topical corticosteroids in experimental human nickel contact dermatitis. *Contact Dermatitis.* 43, 317–321 (2000).
71. Li, C., Tong, H., Yan, Q., Tang, S., Han, X., Xiao, W., Tan, Z.: L-Theanine improves immunity by altering TH2/TH1 cytokine balance, brain neurotransmitters, and expression of phospholipase C in rat hearts. *Med. Sci. Monit.* 22, 662–669 (2016).
72. Li, F.-Y., Chaigne-Delalande, B., Kanellopoulou, C., Davis, J.C., Matthews, H.F., Douek, D.C., Cohen, J.I., Uzel, G., Su, H.C., Lenardo, M.J.: Second messenger role for Mg<sup>2+</sup> revealed by human T-cell immunodeficiency. *Nature.* 475, 471–476 (2011).
73. Li, S., Lo, C.-Y., Pan, M.-H., Lai, C.-S., Ho, C.-T.: Black tea: chemical analysis and stability. *Food Funct.* 4, 10–18 (2012).
74. Li, Y., Yao, J., Han, C., Yang, J., Chaudhry, M.T., Wang, S., Liu, H., Yin, Y.: Quercetin, inflammation and immunity. *Nutrients.* 8, 167 (2016).

75. Liang, R.-Y., Wu, W., Huang, J., Jiang, S.-P., Lin, Y.: Magnesium affects the cytokine secretion of CD4<sup>+</sup> T lymphocytes in acute asthma. *J. Asthma*. 49, 1012–1015 (2012).
76. Lichtenstein, L.M., Margolis, S.: Histamine release in vitro: inhibition by catecholamines and methylxanthines. *Science*. 161, 902–903 (1968).
77. Ling, M., Gottlieb, A., Pariser, D., Caro, I., Stewart, D., Scott, G., Abrams, K.: A randomized study of the safety, absorption and efficacy of pimecrolimus cream 1% applied twice or four times daily in patients with atopic dermatitis. *J. Dermatol. Treat.* 16, 142–148 (2005).
78. Lipozenčić, J., Hadžavdić, S.L.: Perioral dermatitis. *Clin. Dermatol.* 32, 125–130 (2014).
79. Lombardo Bedran, T.B., Morin, M.-P., Palomari Spolidorio, D., Grenier, D.: Black tea extract and its theaflavin derivatives inhibit the growth of periodontopathogens and modulate interleukin-8 and  $\beta$ -defensin secretion in oral epithelial cells. *PloS One*. 10, e0143158 (2015).
80. Łuczaj, W., Skrzydlewska, E.: Antioxidative properties of black tea. *Prev. Med.* 40, 910–918 (2005).
81. Luger, T., Raeve, L.D., Gelmetti, C., Kakourou, T., Katsarou, A., Lambert, J., Morren, M.-A., Oranje, A., Ruer, M., Serdaroglu, S., Torrelo, A., Werfel, T.: Recommendations for pimecrolimus 1% cream in the treatment of mild-to-moderate atopic dermatitis: from medical needs to a new treatment algorithm. *Eur. J. Dermatol.* 23, 758–766 (2013).
82. Macdonald, A., Feiwel, M.: Perioral dermatitis: aetiology and treatment with tetracycline. *Br. J. Dermatol.* 87, 315–319 (1972).
83. Maity, S., Ukil, A., Karmakar, S., Datta, N., Chaudhuri, T., Vedasiromoni, J.R., Ganguly, D.K., Das, P.K.: Thearubigin, the major polyphenol of black tea, ameliorates mucosal injury in trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis. *Eur. J. Pharmacol.* 470, 103–112 (2003).

84. Marenholz, I., Nickel, R., Rüschen-dorf, F., Schulz, F., Esparza-Gordillo, J., Kerscher, T., Grüber, C., Lau, S., Worm, M., Keil, T., Kurek, M., Zaluga, E., Wahn, U., Lee, Y.-A.: Filaggrin loss-of-function mutations predispose to phenotypes involved in the atopic march. *J. Allergy Clin. Immunol.* 118, 866–871 (2006).
85. Marks, R., Black, M.M.: Perioral dermatitis. *Br. J. Dermatol.* 84, 242–247 (1971).
86. Mihan, R., Ayres, S.: Perioral dermatitis. *Arch. Dermatol.* 89, 803–805 (1964).
87. Miller, S.R., Shalita, A.R.: Topical metronidazole gel (0.75%) for the treatment of perioral dermatitis in children. *J. Am. Acad. Dermatol.* 31, 847–848 (1994).
88. Morar, N., Cookson, W.O.C.M., Harper, J.I., Moffatt, M.F.: Filaggrin mutations in children with severe atopic dermatitis. *J. Invest. Dermatol.* 127, 1667–1672 (2007).
89. Mortz, C.G., Lauritsen, J.M., Bindslev-Jensen, C., Andersen, K.E.: Contact allergy and allergic contact dermatitis in adolescents: prevalence measures and associations. The odense adolescence cohort study on atopic diseases and dermatitis (TOACS). *Acta Derm. Venereol.* 82, 352–358 (2002).
90. Nacak, M., Erbagci, Z., Buyukafsar, K., Yurtsever, A.S., Tiftik, R.N.: Association of angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism with allergic contact dermatitis. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 101, 101–103 (2007).
91. Nag Chaudhuri, A.K., Karmakar, S., Roy, D., Pal, S., Pal, M., Sen, T.: Anti-inflammatory activity of Indian black tea (Sikkim variety). *Pharmacol. Res.* 51, 169–175 (2005).
92. Nguyen, V., Eichenfield, L.F.: Periorificial dermatitis in children and adolescents. *J. Am. Acad. Dermatol.* 55, 781–785 (2006).
93. Nickel, T., Hanssen, H., Sisic, Z., Pfeiler, S., Summo, C., Schmauss, D., Hoster, E., Weis, M.: Immunoregulatory effects of the flavonol quercetin in vitro and in vivo. *Eur. J. Nutr.* 50, 163–172 (2011).

94. Niebuhr, M., Gathmann, M., Scharonow, H., Mamerow, D., Mommert, S., Balaji, H., Werfel, T.: Staphylococcal alpha-toxin is a strong inducer of interleukin-17 in humans. *Infect. Immun.* 79, 1615–1622 (2011).
95. Nikkels, A., Pierard, G.: Control of perimenstrual flares of perioral dermatitis by isotretinoin. *J Dermatol Treat.* 11, 97–99 (2009).
96. Nomura, T., Sandilands, A., Akiyama, M., Liao, H., Evans, A.T., Sakai, K., Ota, M., Sugiura, H., Yamamoto, K., Sato, H., Palmer, C.N.A., Smith, F.J.D., McLean, W.H.I., Shimizu, H.: Unique mutations in the filaggrin gene in Japanese patients with ichthyosis vulgaris and atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 119, 434–440 (2007).
97. Novak, N., Kruse, S., Potreck, J., Maintz, L., Jenneck, C., Weidinger, S., Fimmers, R., Bieber, T.: Single nucleotide polymorphisms of the IL18 gene are associated with atopic eczema. *J. Allergy Clin. Immunol.* 115, 828–833 (2005).
98. Nüchel, C., Wilbrand, G., Altmeyer, P.: Pilot study on the efficacy and tolerance of a 2% Ichthyol formulation in perioral dermatitis. *Akt Dermatol.* 26, 391–394 (2000).
99. Nutten, S.: Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann. Nutr. Metab.* 66, 8–16 (2015).
100. Oppel, T., Pavicic, T., Kamann, S., Bräutigam, M., Wollenberg, A.: Pimecrolimus cream (1%) efficacy in perioral dermatitis – results of a randomized, double-blind, vehicle-controlled study in 40 patients. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 21, 1175–1180 (2007).
101. Oranje, A.P., Devillers, A.C.A., Kunz, B., Jones, S.L., DeRaeve, L., Van Gysel, D., de Waard-van der Spek, F.B., Grimalt, R., Torrelo, A., Stevens, J., Harper, J.: Treatment of patients with atopic dermatitis using wet-wrap dressings with diluted steroids and/or emollients. An expert panel's opinion and review of the literature. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 20, 1277–1286 (2006).

102. Paller, A., Eichenfield, L.F., Leung, D.Y., Stewart, D., Appell, M.: A 12-week study of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients. *J. Am. Acad. Dermatol.* 44, 47–57 (2001).
103. Paller, A.S., Nimmagadda, S., Schachner, L., Mallory, S.B., Kahn, T., Willis, I., Eichenfield, L.F.: Fluocinolone acetonide 0.01% in peanut oil: Therapy for childhood atopic dermatitis, even in patients who are peanut sensitive. *J. Am. Acad. Dermatol.* 48, 569–577 (2003).
104. Palmer, C.N.A., Irvine, A.D., Terron-Kwiatkowski, A., Zhao, Y., Liao, H., Lee, S.P., Goudie, D.R., Sandilands, A., Campbell, L.E., Smith, F.J.D., O'Regan, G.M., Watson, R.M., Cecil, J.E., Bale, S.J., Compton, J.G., DiGiovanna, J.J., Fleckman, P., Lewis-Jones, S., Arseculeratne, G., Sergeant, A., Munro, C.S., Houate, B.E., McElreavey, K., Halkjaer, L.B., Bisgaard, H., Mukhopadhyay, S., McLean, W.H.I.: Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat. Genet.* 38, 441 (2006).
105. Pan, H.-C., Sheu, M.-L., Su, H.-L., Chen, Y.-J., Chen, C.-J., Yang, D.-Y., Chiu, W.-T., Cheng, F.-C.: Magnesium supplement promotes sciatic nerve regeneration and down-regulates inflammatory response. *Magnes. Res.* 24, 54–70 (2011).
106. Pan, M.-H., Lai, C.-S., Ho, C.-T.: Anti-inflammatory activity of natural dietary flavonoids. *Food Funct.* 1, 15–31 (2010).
107. Pariser, D.: Topical corticosteroids and topical calcineurin inhibitors in the treatment of atopic dermatitis: focus on percutaneous absorption. *Am. J. Ther.* 16, 264–273 (2009).
108. Pascal, J.C., Beranger, S., Pinhas, H., Poizot, A., Désiles, J.P.: New antihistaminic theophylline or theobromine derivatives. *J. Med. Chem.* 28, 647–652 (1985).
109. Pascual, J.C., Fleisher, A.B.: Tacrolimus ointment (Protopic) for atopic dermatitis. *Skin Ther. Lett.* 9, 1–5 (2004).

110. Pelzer, L.E., Guardia, T., Juarez, A.O., Guerreiro, E.: Acute and chronic antiinflammatory effects of plant flavonoids. *Il Farm.* 53, 421–424 (1998).
111. Peserico, A., Städtler, G., Sebastian, M., Fernandez, R.S., Vick, K., Bieber, T.: Reduction of relapses of atopic dermatitis with methylprednisolone aceponate cream twice weekly in addition to maintenance treatment with emollient: a multicentre, randomized, double-blind, controlled study. *Br. J. Dermatol.* 158, 801–807 (2008).
112. Ramdani, D., Chaudhry, A.S., Seal, C.J.: Chemical composition, plant secondary metabolites, and minerals of green and black teas and the effect of different tea-to-water ratios during their extraction on the composition of their spent leaves as potential additives for ruminants. *J. Agric. Food Chem.* 61, 4961–4967 (2013).
113. Reginald, K., Westritschnig, K., Linhart, B., Focke-Tejkl, M., Jahn-Schmid, B., Eckl-Dorna, J., Heratizadeh, A., Stöcklinger, A., Balic, N., Spitzauer, S., Niederberger, V., Werfel, T., Thalhamer, J., Weidinger, S., Novak, N., Ollert, M., Hirschl, A.M., Valenta, R.: Staphylococcus aureus fibronectin-binding protein specifically binds IgE from patients with atopic dermatitis and requires antigen presentation for cellular immune responses. *J. Allergy Clin. Immunol.* 128, 82-91.e8 (2011).
114. Reich, K., Westphal, G., König, I.R., Mössner, R., Krüger, U., Ziegler, A., Neumann, C., Schnuch, A.: Association of allergic contact dermatitis with a promoter polymorphism in the IL16 gene. *J. Allergy Clin. Immunol.* 112, 1191–1194 (2003).
115. Richey, D.F., Hopson, B.: Photodynamic therapy for perioral dermatitis. *J. Drugs Dermatol.* 5, 12–16 (2006).
116. Ring, J., Möhrenschrager, M.: Allergy to peanut oil – clinically relevant? *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 21, 4, 452–455 (2007).
117. Röckl, H., Schubert, E.: Zur Therapie der sogenannten perioralen Dermatitis. *Hautarzt.* 22, 527–531 (1971).

118. Santos, E.O.L., Kabeya, L.M., Figueiredo-Rinhel, A.S.G., Marchi, L.F., Andrade, M.F., Piatesi, F., Paoliello-Paschoalato, A.B., Azzolini, A.E.C.S., Lucisano-Valim, Y.M.: Flavonols modulate the effector functions of healthy individuals' immune complex-stimulated neutrophils: A therapeutic perspective for rheumatoid arthritis. *Int. Immunopharmacol.* 21, 102–111 (2014).
119. Schnuch, A., Westphal, G.A., Müller, M.M., Schulz, T.G., Geier, J., Brasch, J., Merk, H.F., Kawakubo, Y., Richter, G., Koch, P., Fuchs, T., Gutgesell, T., Reich, K., Gebhardt, M., Becker, D., Grabbe, J., Szliska, C., Aberer, W., Hallier, E.: Genotype and phenotype of N-acetyltransferase 2 (NAT2) polymorphism in patients with contact allergy. *Contact Dermatitis.* 38, 209–211 (1998).
120. Schultz, F.L., Holm, N.V.: Atopic dermatitis in a population based twin series. Concordance rates and heritability estimation. *Acta Derm. Venereol. Suppl.* (Stockh.). 114, 159–159 (1985).
121. Schwarz, T., Kreiselmaier, I., Bieber, T., Thaci, D., Simon, J.C., Meurer, M., Werfel, T., Zuberbier, T., Luger, T.A., Wollenberg, A., Bräutigam, M.: A randomized, double-blind, vehicle-controlled study of 1% pimecrolimus cream in adult patients with perioral dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 59, 34–40 (2008).
122. Smith, K.W.: Perioral dermatitis with histopathologic features of granulomatous rosacea: successful treatment with isotretinoin. *Cutis.* 46, 413–415 (1990).
123. Talhouk, R.S., Karam, C., Fostok, S., El-Jouni, W., Barbour, E.K.: Anti-Inflammatory Bioactivities in Plant Extracts. *J. Med. Food.* 10, 1–10 (2007).
124. Tan, C.-H., Rasool, S., Johnston, G.A.: Contact dermatitis: Allergic and irritant. *Clin. Dermatol.* 32, 116–124 (2014).
125. Thyssen, J.P., Linneberg, A., Engkilde, K., Menné, T., Johansen, J.D.: Contact sensitization to common haptens is associated with atopic dermatitis: new insight. *Br. J. Dermatol.* 166, 1255–1261 (2012).

126. Thyssen, J.P., Linneberg, A., Menné, T., Johansen, J.D.: The epidemiology of contact allergy in the general population--prevalence and main findings. *Contact Dermatitis*. 57, 287–299 (2007).
127. Tollefson, M.M., Bruckner, A.L., Dermatology, S.O.: Atopic dermatitis: skin-directed management. *Pediatrics*. 134, e1735–e1744 (2014).
128. Trevisan, G., Rossato, M.F., Tonello, R., Hoffmeister, C., Klafke, J.Z., Rosa, F., Pinheiro, K.V., Pinheiro, F.V., Boligon, A.A., Athayde, M.L., Ferreira, J.: Gallic acid functions as a TRPA1 antagonist with relevant antinociceptive and antiedematogenic effects in mice. *Naunyn. Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 387, 679–689 (2014).
129. Veien, N.K., Munkvad, J.M., Otkjaer Nielsen, A., Niordson, A.-M., Stahl, D., Thormann, J.: Topical metronidazole in the treatment of perioral dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 24, 258–260 (1991).
130. Vidal, S., Francis, L., Noble, A., Kwiatkowski, M., Cheynier, V., Waters, E.: Taste and mouth-feel properties of different types of tannin-like polyphenolic compounds and anthocyanins in wine. *Anal. Chim. Acta.* 513, 57–65 (2004).
131. Vincenzi, C., Parente, G., Tosti, A.: Perioral granulomatous dermatitis: two cases treated with clarithromycin. *J. Dermatol. Treat.* 11, 57–61 (2000).
132. Wang, B.-J., Shiao, J.-S., Chen, C.-J., Lee, Y.-C., Guo, Y.-L.: Tumour necrotizing factor- $\alpha$  promoter and GST-T1 genotype predict skin allergy to chromate in cement workers in Taiwan. *Contact Dermatitis*. 57, 309–315 (2007).
133. Weber, K., Thurmayr, R.: Critical appraisal of reports on the treatment of perioral dermatitis. *Dermatology*. 210, 300–307 (2005).
134. Weber, K., Thurmayr, R., Meisinger, A.: A topical erythromycin preparation and oral tetracycline for the treatment of perioral dermatitis: a placebo-controlled trial. *J. Dermatol. Treat.* 4, 57–59 (1993).
135. Weidinger, S., Gieger, C., Rodriguez, E., Baurecht, H., Mempel, M., Klopp, N., Gohlke, H., Wagenpfeil, S., Ollert, M., Ring, J., Behrendt, H., Heinrich, J.,

- Novak, N., Bieber, T., Krämer, U., Berdel, D., von Berg, A., Bauer, C.P., Herbarth, O., Koletzko, S., Prokisch, H., Mehta, D., Meitinger, T., Depner, M., von Mutius, E., Liang, L., Moffatt, M., Cookson, W., Kabesch, M., Wichmann, H.-E., Illig, T.: Genome-wide scan on total serum IgE levels identifies FCER1A as novel susceptibility locus. *PLoS Genet.* 4, e1000166 (2008).
136. Weidinger, S., Illig, T., Baurecht, H., Irvine, A.D., Rodriguez, E., Diaz-Lacava, A., Klopp, N., Wagenpfeil, S., Zhao, Y., Liao, H., Lee, S.P., Palmer, C.N.A., Jenneck, C., Maintz, L., Hagemann, T., Behrendt, H., Ring, J., Nothen, M.M., McLean, W.H.I., Novak, N.: Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations. *J. Allergy Clin. Immunol.* 118, 214–219 (2006).
137. Weidinger, S., Novak, N.: Atopic dermatitis. *Lancet.* 387, 1109–1122 (2016).
138. Werfel, T.: The role of leukocytes, keratinocytes, and allergen-specific IgE in the development of atopic dermatitis. *J. Invest. Dermatol.* 129, 1878–1891 (2009).
139. Weston, W.L., Morelli, J.G.: Identical twins with perioral dermatitis. *Pediatr. Dermatol.* 15, 144 (1998).
140. Westphal, G.A., Reich, K., Schulz, T.G., Neumann, C., Hallier, E., Schnuch, A.: N-acetyltransferase 1 and 2 polymorphisms in para-substituted arylamine-induced contact allergy. *Br. J. Dermatol.* 142, 1121–1127 (2000).
141. Westphal, G.A., Schnuch, A., Moessner, R., König, I.R., Kränke, B., Hallier, E., Ziegler, A., Reich, K.: Cytokine gene polymorphisms in allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis.* 48, 93–98 (2003).
142. Westphal, G.A., Schnuch, A., Schulz, T.G., Reich, K., Aberer, W., Brasch, J., Koch, P., Wessbecher, R., Szliska, C., Bauer, A., Hallier, E.: Homozygous gene deletions of the glutathione S-transferases M1 and T1 are associated with thimerosal sensitization. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 73, 384–388 (2000).
143. Wheeler, S.R.: Tea and tannins. *Science.* 204, 6 (1979).

144. Williams, H., Stewart, A., Mutius, E. von, Cookson, W., Anderson, H.R.: Is eczema really on the increase worldwide? *J. Allergy Clin. Immunol.* 121, 947-954.e15 (2008).
145. Williams, H.C.: Clinical practice. Atopic dermatitis. *N. Engl. J. Med.* 352, 2314–2324 (2005).
146. Wiseman, S., Mulder, T., Rietveld, A.: Tea flavonoids: bioavailability in vivo and effects on cell signaling pathways in vitro. *Antioxid. Redox Signal.* 3, 1009–1021 (2001).
147. Wollenberg, A., Bieber, T., Dirschka, T., Luger, T., Meurer, M., Proksch, E., Schön, M.P., Schwarz, T., Thaçi, D., Zuberbier, T., Werfel, T.: Periorale Dermatitis. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 9, 422–428 (2011).
148. Yanagimoto, K., Ochi, H., Lee, K.-G., Shibamoto, T.: Antioxidative activities of volatile extracts from green tea, oolong tea, and black tea. *J. Agric. Food Chem.* 51, 7396–7401 (2003).
149. Yoshino, K., Ogawa, K., Miyase, T., Sano, M.: Inhibitory effects of the C-2 epimeric isomers of tea catechins on mouse type IV allergy. *J. Agric. Food Chem.* 52, 4660–4663 (2004).
150. Yoshino, K., Yamazaki, K., Sano, M.: Preventive effects of black tea theaflavins against mouse type IV allergy. *J. Sci. Food Agric.* 90, 1983–1987 (2010).
151. Zhao, C.Y., Tran, A.Q.T., Lazo-Dizon, J.P., Kim, J., Daniel, B.S., Venugopal, S.S., Rhodes, L.M., Law, M.G., Murrell, D.F.: A pilot comparison study of four clinician-rated atopic dermatitis severity scales. *Br. J. Dermatol.* 173, 488–497 (2015).
152. Zheng, X.-Q., Li, Q.-S., Xiang, L.-P., Liang, Y.-R.: Recent advances in volatiles of teas. *Molecules.* 21, 338 (2016).
153. van Zuuren, E.J., Fedorowicz, Z., Christensen, R., Lavrijsen, A., Arents, B.W.M.: Emollients and moisturisers for eczema. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD012119 (2017).

## 7 Veröffentlichung

Diese Arbeit wurde auszugsweise an folgender Stelle veröffentlicht:

Witte, M., Krause, L., Zillikens, D., Shimanovich, I.: Black tea dressings – a rapidly effective treatment for facial dermatitis. *J. Dermatolog. Treat.*, doi: 10.1080/09546634.2019.1573306. [Epub ahead of print] (2019).

## **8 Danksagungen**

Mein Dank geht an Herrn Prof. Dr. Zillikens für die Möglichkeit, diese Arbeit in seiner Klinik durchführen zu dürfen. Besonders danke ich meinem Doktorvater Herrn Priv.-Doz. Dr. Shimanovich für die Überlassung dieses Themas, für die ausgezeichnete Betreuung und dafür, dass er mir stets bei allen Fragen unkompliziert und zeitnah mit Rat und Tat zur Seite stand. Von Herzen möchte ich auch meiner guten Freundin Dr. Mareike Witte danken, ohne die diese Arbeit für mich nicht möglich gewesen wäre. Danke für deine Initiative, dein Engagement und deine bedingungslose Hilfsbereitschaft. Zu guter Letzt danke ich meiner Familie für die unermüdliche Unterstützung während meines gesamten Studiums und der Erstellung dieser Dissertation.

## Lebenslauf

Laura Krause

geboren am 10.01.1990 in Berlin



### Zeitraum der Dissertation

09/2016 - 11/2017 Pilotstudie zur Wirkung und Verträglichkeit der Schwarzteeumschläge zur Behandlung des Gesichtsekzems und der perioralen Dermatitis

### Beruflicher Werdegang

Seit 03/2019 Assistenzärztin für Psychiatrie und Psychotherapie in der LVR-Klinik Köln

09/2016 - 02/2019 Studienärztin in über 20 klinischen Phase-I- und Phase-II-Studien bei CRS Clinical Research Services Berlin

### Hochschulstudium

2009 - 2016 Studium der Humanmedizin an der Universität zu Lübeck, Abschluss Staatsexamen

06/2016 Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung und Approbation als Ärztin

2015 - 2016 Praktisches Jahr

- Chirurgie, Asklepios Klinik Bad Oldesloe
- Psychiatrie, Psychiatrische Universitätsklinik der Charité im St.-Hedwig-Krankenhaus Berlin
- Innere Medizin, Westküstenklinikum Heide

04/2015 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

2012 - 2013 Auslandsjahr an der Katholieke Universiteit Leuven, Belgien, im Rahmen des Erasmus-Programms

09/2011 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung

### Schulbildung

2000-2009 Inda-Gymnasium Aachen, Schulabschluss Abitur