

# KINDER-HAUT-TAG | PEDIATRIC DERMATOLOGY DAY 2025

## Topische Basistherapie im Kindesalter

*Nach einem Vortrag von PD Dr. Nicola Wagner – Hautklinik, Universitätsklinikum Erlangen*

Die Grundlage jeder topischen dermatologischen Therapie ist die Stabilisierung und Regeneration einer intakten epidermalen Barrierefunktion. Das galenische Fundament der topischen Therapie beruht auf dem klassischen Grundlagendreieck (Abb. 1), bestehend aus Pulvern, Lösungen (wässrig oder alkoholisch) und Lipiden/Fetten, die in unterschiedlicher Kombination als Grundlage dermatologischer Externa dienen.

Pasten, als Mischungen aus Pulvern und Fetten, finden aufgrund ihrer stark okklusiven Eigenschaften primär Anwendung zum Hautschutz im intertriginösen Bereich z.B. bei Windeldermatitis. Die pharmazeutische Systematik unterscheidet zwischen Salben (< 20% Wasser) und Cremes (> 20% Wasser). Salben weisen eine deutlich stärkere Lipidkomponente und somit ausgeprägtere Rückfettung auf, während Cremes aufgrund ihrer Amphiphilie besser geeignet sind, Wirkstoffe in die Grundlage einzubringen. Hier ist die galenische Expertise der Apotheke essentiell, da zahlreiche Wirkstoffe nur eingeschränkt kompatibel sind (Tab. 1, [1]).

## Topical basic therapy in childhood

*Based on a lecture by PD Dr. Nicola Wagner – Dermatology Clinic, Erlangen University Hospital)*

The basic aim of any topical dermatological therapy is to stabilize the epidermal barrier and to support the regeneration of its intact function. Galenic formulations for topical therapy are prepared based on the classic phase triangle (Fig. 1), consisting of powders, solutions (aqueous or alcoholic), and lipids/fats, which are used in various combinations for dermatological external preparations.

Pastes, as mixtures of powders and fats, are primarily used for skin protection in intertriginous areas (e.g., in cases of diaper dermatitis) due to their highly occlusive properties. The pharmaceutical classification system distinguishes between ointments (< 20% water) and creams (> 20% water). Ointments have a significantly higher lipid content; therefore, they are more highly moisturizing. Creams are better suited for incorporating active ingredients into the base due to their amphiphilic nature. Here, the pharmacist's expertise in Galenic formulations is essential, as numerous active ingredients are only compatible to a limited extent. (Tab. 1, [1]).

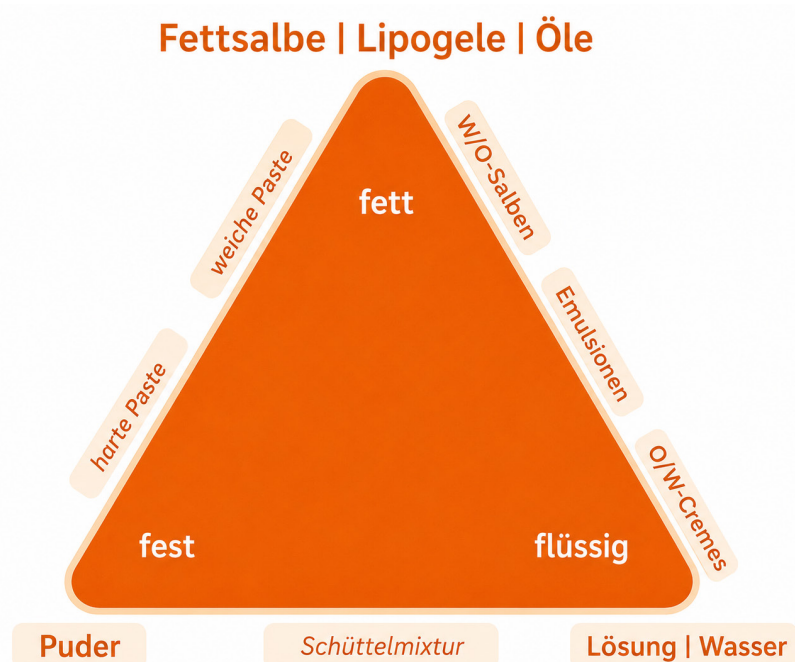


Abbildung 1. Phasendreieck der Dermatotherapie

Figure 1. Phase triangle of dermatotherapy

| Salben                                                                                                                                                                                                                | Cremes                                                                                                                                                                                           | Gele                                          | Pasten                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Lipophil:<br>stark okklusiv,<br>fettend (z.B.<br>Vaselineum<br>album)<br>Absorptions-<br>Grundlagen:<br>W/O-fähig,<br>wasserauf-<br>nehmend (z.B.<br>Unguentum<br>alcoholium<br>lanae)<br>Hydrophil:<br>wasserlöslich | Lipophil W/O:<br>rückfettend<br>(z.B. Lanolin,<br>Ungt. alc. lan.<br>aquosum)<br>Amphiphil:<br>(z.B. Basis-<br>creme DAC)<br>Hydrophil O/W:<br>kühlend (z.B.<br>Ungt. emulsifi-<br>cans aquosum) | Lipophil:<br>fettend<br>Hydrophil:<br>kühlend | Hart (z.B.<br>Pasta zinci<br>dura)<br>Weich (z.B.<br>Pasta zinci<br>mollis) |

**Tabelle 1.** Pharmazeutische Systematik topischer Therapien (modifiziert nach Wohlrab et al. [2])

Eine etablierte Methode zur quantitativen Beurteilung der Barrierefunktion der Haut ist die Messung des transepidermalen Wasserverlusts (TEWL).

Lipidreiche W/O-Cremes können den TEWL um etwa 16% reduzieren, wohingegen reine Vaseline bereits nach 40 Minuten eine Reduktion des TEWL um rund 50% bewirkt [3].

Vaseline, ein Nebenprodukt der Mineralölraffination, wird seit über 150 Jahren verwendet. Gelbe Vaseline sollte aufgrund potenziell kanzerogener polyzyklischer aromatischer Kohlenwasserstoffe nicht mehr verwendet werden; diese sind in weißer Vaseline herausgefiltert. Langfristig fördert Vaseline (Petrolatum) zwar die Expression von Filaggrin und antimikrobiellen Peptiden, sie ist jedoch keine Option zum langfristigen Gebrauch – Hyperproliferationen sowie eine „Vaselinoderm“ (festhaftende, fettige Schuppenkruste) können die Folge sein. Bei Frühgeborenen ist Vaseline kontraindiziert (erhöhte Sepsisrate), im Rahmen der Therapie eines Kollodium-Babys kann sie, steril verwendet, eine begleitende topische Therapieoption sein.

Unter Berücksichtigung der Akuität bzw. Chronizität der Dermato- se stehen, je nach gewünschtem Hydratisierungs- und Okklusionsgrad, zahlreiche Mischungen zwischen wässrigen und öligen/Fett-Phasen zur Verfügung. Wassermischbare Grundlagen verlieren durch Verdunstung ihren hydrophilen Anteil, sodass sich die Lipidschicht auf die Epidermis legt. Die Stabilisierung solcher Emulsionen erfordert Emulgatoren, abhängig davon, ob es sich um W/O (Wasser-in-Öl) oder O/W (Öl-in-Wasser)-Systeme handelt:

| Ointments                                                                                                                                                                        | Creams                                                                                                                                                                                              | Gels                                       | Pastes                                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Lipophilic: highly occlusive, greasy (e.g., Vaselineum album)<br>Absorption bases: W/O capable, water-absorbing (e.g., Unguentum alcoholium lanae)<br>Hydrophilic: water-soluble | Lipophilic W/O: moisturizing (e.g., lanolin, Ungt. alc. lan. aquosum)<br>Amphiphilic: (e.g., Basis-creme DAC)<br>Hydrophilic O/W: cooling (e.g., Ungt. emulsificans aquosum, hydrophilic cream DAC) | Lipophilic: greasy<br>Hydrophilic: cooling | Hard (e.g., Pasta zinci dura)<br>Soft (e.g., Pasta zinci mollis) |

**Table 1.** Pharmaceutical classification of topical therapies (according to Wohlrab et al. [2])

An established method for quantitatively assessing the skin's barrier function is the measurement of transepidermal water loss (TEWL).

Applying lipid-rich W/O creams can reduce TEWL by about 16%, whereas applying pure petroleum jelly reduces TEWL by about 50% after just 40 minutes [3].

Petrolatum, a by-product of mineral oil refining, has been used for over 150 years. Yellow petrolatum should no longer be used due to its content of potentially carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons; these are filtered out in white petrolatum. Although petroleum jelly (petrolatum) promotes the expression of filaggrin and antimicrobial peptides when used in the long term, it is not a real option for long-term use, since hyperproliferation and “petrolatum dermatitis” (an adherent, greasy, scaly crust) can result. The use of vaseline is contraindicated in premature infants (increased sepsis rate), but when used in a sterile manner, it can be a complementary topical therapy option in the treatment of collodion babies.

Taking into account the acute or chronic nature of the dermatosis, numerous mixtures of aqueous and oily/fatty phases are available, depending on the desired degree of hydration and occlusion. Water-miscible bases lose their hydrophilic content through evaporation, so that the lipid layer settles on the epidermis. The stabilization of such emulsions requires emulsifiers, depending on whether they are W/O (water-in-oil) or O/W (oil-in-water) systems:

- W/O-Emulgatoren: z.B. Wollwachsalkohole, Sorbitan-ester, Monoglyceride, Fettalkohole
  - Wollwachsalkohole können Rückstände von Schaf-pestiziden enthalten; hochgereinigte Produkte sind verfügbar; bei Säuglingen und Kleinkindern nach Möglichkeit vermeiden.
- O/W-Emulgatoren: z.B. Cetylstearylalkohol, Cetylalkohol
- DMS-Grundlagen (Derma Membrane Structure): lamellare Lipidstrukturen, benötigen keine Emulgatoren und sind daher auch im frühen Kindesalter geeignet

Therapeutisch gilt: Je akuter und nässender die Dermato-se, desto wasserreicher die Grundlage; je chronischer und lichenifizierter, desto lipophiler sollte die galenische Zubereitung gewählt werden. (Abb. 2, Tab. 2)

**Abbildung 2.** Grundlagen der topischen Therapie aus der Sk2-Leitlinie zum Gebrauch von Präparationen zur lokalen Anwendung auf der Haut (Topika) modifiziert nach [2]

Die Auswahl der Grundlage sollte sich primär am Wassergehalt bzw. am quantitativen Verhältnis von Wasser zu Fett orientieren. Eine entsprechende Einteilung ermöglicht die Beurteilung der Eigenwirkung der Grundlage unabhängig von der klassischen pharmazeutischen Systematik.

| Grund-lage | Definition                                                           | Indikation                               | Vorteile                                              | Nachteile                                                    |
|------------|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Salbe      | Halbfest, < 20% Wasser, > 50% Lipide (PEG/Wachse/Kohlenwasserstoffe) | Trockene lichenifizierte Haut            | Okklusion<br>Konservierung<br>↓<br>Pflege             | Verteilbarkeit, Abwaschbarkeit                               |
| Creme      | Emulsion, > 20% Wasser; < 50% Lipide                                 | Nässende, infizierte Haut, Intertrigines | Feuchtigkeitsspendend<br>Verteilbarkeit               | Weniger okklusiv, geringere Penetration von Wirkstoffen      |
| Gel        | Enthält Geliermittel um einer Lösung halb feste Textur zu geben      | Behaarte/Berührungsempfindliche Areale   | Kühlung, Verteilbarkeit, fettfreier Film auf der Haut | Wenig Hydratation, Alkoholbasierte Gele reizen, trocknen aus |
| Lotion     | Flüssige Emulsion, > 50% Wasser                                      | Exsudative Dermatosen, behaarte Areale   | Kühlung, Verteilbarkeit                               | Weniger okklusiv, weniger hydrierend                         |

- W/O emulsifiers: e.g., wool wax alcohols, sorbitan esters, monoglycerides, fatty alcohols
  - Wool wax alcohols may contain residues of sheep pesticides; highly purified products are available; avoid use in infants and young children if possible.
- O/W emulsifiers: e.g., cetyl stearyl alcohol, cetyl alcohol
- Derma Membrane Structure (DMS) bases: lamellar lipid structures, do not require emulsifiers and are therefore also suitable for use in early childhood

Therapeutically, the more acute the dermatosis and the more it weeps, the more water-rich the base should be; the more chronic and lichenified, the more lipophilic the Galenic preparation should be. (Fig. 2, Tab. 2)

**Figure 2.** Basic aspects of topical therapy according to the Sk2 guideline on the use of preparations for local application to the skin (topicals) modified after [2]

The base should be chosen primarily on the water content or the quantitative ratio of water to fat. A corresponding classification allows the intrinsic effect of

the base to be assessed independently of the classic pharmaceutical system.

| Base     | Definition                                                      | Indication                         | Advantages                                          | Dis-advantages                                                     |
|----------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Ointment | Semi-solid, < 20% water, > 50% lipids (PEG/waxes/hydrocarbons)  | Dry, lichenified skin              | Occlusion<br>Preservation<br>↓<br>Care              | Spreadability, washability                                         |
| Cream    | Emulsion, > 20% water; < 50% lipids                             | Weeping, infected skin, intertrigo | Moisturizing<br>Spreadability                       | Less occlusive, lower penetration of active ingredients            |
| Gel      | Contains gelling agents to give a solution a semi-solid texture | Hairy/touch-sensitive areas        | Cooling, spreadability, non-greasy film on the skin | Little hydration, alcohol-based gels irritate and dry out the skin |
| Lotion   | Liquid emulsion, > 50% water                                    | Exudative dermatoses, hairy areas  | Cooling, spreadability                              | Less occlusive, less moisturizing                                  |

| Grundlage | Definition                             | Indikation      | Vorteile                                     | Nachteile                                                          |
|-----------|----------------------------------------|-----------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Lösung    | Klare, homogene Flüssigkeit            | Behaarte Areale | Kühlung, Verteilbarkeit                      | Wenig Hydratation, Alkohol-basierte Lösungen reizend, austrocknend |
| Schaum    | Multiphasen-Suspension mit Treibmittel | Behaarte Areale | Verteilbarkeit, Konservierung ↓ Absorption ↑ | Wenig Hydratation, abhängig von Grundlage reizend, austrocknend    |

**Tabelle 2.** Eigenschaften dermatologischer Grundlagen adaptiert nach Barnes et al. 2021 [4]

*Beispiel:* Hyperkeratotische Psoriasis-Plaques erfordern eher Salben, lipophile Cremes oder lipophile Gele. Bei einem akuten Handekzem eignen sich hydrophile Salben, hydrophile Cremes oder hydrophile Gele. Die Wahl der topischen Grundlage muss auch an saisonale Umweltbedingungen angepasst werden. Während der Wintermonate sinkt die absolute Luftfeuchtigkeit; zusätzlich führen Innenraumheizungen zu einer weiteren Reduktion der Umgebungsfuchte, sodass im Winter lipophilere Externa indiziert sind.

### Moisturizer

*Moisturizer* dienen der Erhöhung des Wassergehalts im Stratum corneum durch hygroskopische Substanzen oder okklusive Lipidkomponenten [5].

- Urea (Harnstoff) ist der am häufigste verwendete natürliche Moisturizer, mit einem potenten hygroskopischen Effekt. Allerdings kann Urea, insbesondere in höheren Konzentrationen, ein „Stinging“-Effekt (Brennen) verursachen. Daher sollte Urea *nicht bei Säuglingen* und bei Kleinkindern nur in niedrigen Konzentrationen (<5%) eingesetzt werden.
- Glycerin (Glycerol) weist ein günstigeres Irritationsprofil auf und ist deshalb im frühen Kindesalter meist besser tolerabel [6].
- Propylenglycol wirkt sowohl als Emulgator, als auch als Feuchthaltemittel. Dieser Wirkstoff sollte bei Kindern unter 4 Jahren nicht eingesetzt werden, da bei großflächiger Anwendung und unreifen Stoffwechselwegen eine Laktatazidose beschrieben wurde.

Bei Ölen/Badeölen ist darauf zu achten, dass diese frei von allergenen Proteinen sind. Insbesondere Erdnuss- (oder Kokosnuss-) Öle bergen ein relevantes Risiko der epidermalen Sensibilisierung und folgender Nahrungsmittelallergien. Eine Pflege mit reinem Öl führt zudem paradoxerweise häufig zu einer Erhöhung des TEWL, da Lipide der Haut keine Feuchtigkeit zuführen können, sondern lediglich okklusiv wirken und die Barrierefunktion destabilisieren können. Ein breites Spek-

| Base     | Definition                            | Indication  | Advantages                                 | Disadvantages                                             |
|----------|---------------------------------------|-------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Solution | Clear, homogeneous liquid             | Hairy areas | Cooling, spreadability                     | Low hydration, alcohol-based solutions irritating, drying |
| Foam     | Multiphase suspension with propellant | Hairy areas | Spreadability, preservation ↓ Absorption ↑ | Low hydration, irritating depending on base, drying       |

**Table 2.** Properties of dermatology bases adapted from Barnes et al. [4]

*Example:* Hyperkeratotic psoriasis plaques require ointments, lipophilic creams, or lipophilic gels. Hydrophilic ointments, hydrophilic creams, or hydrophilic gels are suitable for acute hand eczema. The choice of topical vehicle must also be adapted to the seasonal environmental conditions. During the winter months, the absolute humidity decreases; in addition, indoor heating further reduces the ambient humidity, so that the use of more lipophilic external agents are indicated in winter.

### Moisturizers

*Moisturizers* serve to increase the water content in the stratum corneum through hygroscopic substances or occlusive lipid components [5].

- Urea is the most commonly used natural moisturizer and has a potent hygroscopic effect. However, urea can have a stinging effect, especially when used in higher concentrations. Therefore, urea should *not be used in infants* and should only be used in low concentrations (<5%) in young children.
- Glycerin (glycerol) has a more favorable irritation profile; therefore, it is usually better tolerated in early childhood [6].
- Propylene glycol acts as both an emulsifier and a humectant. This active ingredient should not be used in children under 4 years of age, since lactic acidosis has been reported with extensive application and immature metabolic pathways.

When using oils/bath oils, care should be taken to ensure that these are free of allergenic proteins. Peanut (or coconut) oils in particular pose a risk of leading to epidermal sensitization and subsequent food allergies. Paradoxically, providing care with pure oil often increases in TEWL, as lipids cannot moisturize the skin: They only have an occlusive effect and can destabilize the barrier function. A wide range of dermatological external prepa-

trum dermatologischer Externa mit definiertem Lipid- und Wasseranteil ist verfügbar und stadiengerecht einsetzbar [7].

### Ergänzende Wirkstoffe

#### Keratolytika

- a) Salizylsäure ist bei stark adhärennten Schuppen, etwa im Rahmen einer Psoriasis, ein wirksames Keratolytikum. Aufgrund der Gefahr systemischer Resorption darf sie nicht bei Säuglingen, bei Kleinkindern nur niedrig konzentriert und bei großflächiger Anwendung maximal in einer Konzentration von 2% eingesetzt werden, da ansonsten die Gefahr einer Salizylat-induzierten metabolischen Azidose besteht [8].
- b) Urea wird üblicherweise in Konzentrationen von 4-12% eingesetzt (bei Bedarf auch höher dosiert). Urea wirkt als Penetrationsverstärker und erhöht die transdermale Aufnahme weiterer Wirkstoffe, beispielsweise topischer Glukokortikoide [9].

Zu den topischen Antipruriginosa zählt insbesondere das Polidocanol (3-5%, syn. Lauromacrogol). Polidocanol blockiert spannungsabhängige Natriumkanäle in peripheren Nervenfasern und führt zu einer lokalen Betäubung von Juckreiz- und Schmerzfasern. Dies ist hilfreich bei der atopischen Dermatitis (AD), da AD-assoziiierter Pruritus typischerweise wenig auf orale Antihistaminika reagiert, da er überwiegend nicht histamin-induziert, sondern über C-Fasern vermittelt wird [10].

#### Adstringentien (Tannine)

Tannine (Gerbsäuren) kommen natürlicherweise in Rinden, Wurzeln und Blättern vor und wirken adstringierend, austrocknend und antiinflammatorisch. Seit Mitte des 20. Jahrhunderts stehen synthetisch hergestellte Tannine zur Verfügung, z.B. Tamol. Tannine bilden Proteinpräzipitationen mit den Eiweißbestandteilen des Exsudats nässender Ekzeme und entfalten dadurch eine ausgeprägte sekretreduzierende, antibakterielle und antimykotische Wirkung, da sie Mikroorganismen das Substrat entziehen. Die Substanzen zeigen keine systemische Resorption und gelten daher als sicher, auch im frühen Kindesalter. Sie können u.a. als Creme oder Badezusatz verwendet werden [11].

#### Desinfizienzien

- a) *Halogene und Halogenverbindungen*  
Jod (Povidon-Jod) besitzt ein breites antiseptisches Spektrum, ist jedoch wegen möglicher Beeinflussung der Schilddrüsenfunktion bei Säuglingen unter 6 Monaten kontraindiziert.
- b) *Chlorbasierte Antiseptika*  
Chlorhexidindigluconat ist aufgrund seines breiten antiseptischen Wirkspektrums ein häufig eingesetzter Zusatz

rations with defined lipid and water content is available, which can be used according to the stage [7].

### Supplementary active ingredients

#### Keratolytics

- a) Salicylic acid is an effective keratolytic agent for highly adherent scales, such as those associated with psoriasis. Due to the risk of systemic absorption, it must not be used on infants and should be used only in low concentrations on small children, as well as at a maximum concentration of 2% when applied over large areas, since there is otherwise a risk of salicylate-induced metabolic acidosis [8].
- b) Urea is usually used in concentrations of 4-12% (higher doses may be used if necessary). Urea enhances penetration and increases the transdermal absorption of other active ingredients, such as topical glucocorticoids [9].

Polidocanol (3-5%, syn. lauromacrogol) is one of the most commonly used topical antipruriginous agents. Polidocanol blocks voltage-dependent sodium channels in peripheral nerve fibers, resulting in local anesthesia of itch and pain fibers. This is helpful in atopic dermatitis (AD), as AD-associated pruritus typically responds poorly to orally taken antihistamines because it is predominantly mediated by C fibers rather than histamine [10].

#### Astringents (tannins)

Tannins (tannic acids) occur naturally in bark, roots, and leaves and have astringent, drying, and anti-inflammatory effects. Synthetically produced tannins, such as Tamol, have been available since the mid-20th century. Tannins form protein precipitates with the protein components of the exudate from weeping eczema; thus, they have a pronounced secretion-reducing, antibacterial, and antifungal effect, as they deprive microorganisms of their growth substrate. The substances are not absorbed systemically; therefore, they are considered safe, even for use in early childhood. They can be used as a cream or bath additive, among other things [11].

#### Disinfectants

- a) *Halogens and halogen compounds*  
Iodine (povidone-iodine) has a broad antiseptic spectrum, but is contraindicated in infants under 6 months of age due to its potential to affect thyroid function.
- b) *Chlorine-based antiseptics*  
Chlorhexidine digluconate is a commonly used additive in baths or topical formulations due to its broad

in Bädern oder topischen Formulierungen. Bei Neugeborenen ist es kontraindiziert wegen Neuro- und Ototoxizität. Zudem sind irritative und allergische Kontaktdermatiden möglich, ebenso wie selten auch Anaphylaxien (Lebenszeitprävalenz 0,05–2%). Kreuzreaktionen zu Polyhexanid (PHMB) sind beschrieben [8, 9, 12, 13].

Clioquinol wird heute kaum noch verwendet, da es zu Gelbfärbungen führt und bei Säuglingen ebenfalls neurotoxisch wirken kann.

Triclosan war über viele Jahre breit in Kinder- und Haushaltsprodukten vertreten. Als Biozid weist es erhebliche umwelttoxikologische Probleme auf; es wird zwar im Abwasser weitgehend zurückgehalten, findet sich jedoch im Klärschlamm und kann aquatische Ökosysteme schädigen. Zudem wurde in Studien bakterielle Resistenzentwicklung beobachtet [14].

**c) Oxidationsmittel**

Zu den klassischen oxidativen Antiseptika gehört Kaliumpermanganat, das bei sorgfältiger vollständiger Auflösung der Kristalle gut wirksam ist; ungelöste Kristalle können jedoch lokal toxisch auf die Haut wirken. Benzoylperoxid wird eher bei der Aknetherapie verwendet.

**d) Silber/Silberverbindungen**

Silberhaltige Präparate besitzen ein breites antimikrobielles Wirkspektrum und können zeitlich begrenzt eingesetzt werden. Bei Neugeborenen und Kleinkindern sind sie kontraindiziert wegen des Risikos von Argyrose und Leukopenie.

**e) Farbstoffe**

Eosin ist der einzige noch zugelassene Farbstoff. Er hat eine antiseptische und austrocknende Wirkung. Häufig sind Eosinlösungen jedoch mikrobiell kontaminiert, weshalb strenge Hygienemaßnahmen erforderlich sind.

**f) Octenidin**

Octenidin ist ein wirksames und allgemein gut verträgliches Antiseptikum, das bereits im Säuglingsalter angewendet werden kann. Kontraindikationen betreffen die Anwendung in Nähe des Trommelfells, an Knorpelgewebe sowie die Spülung von Körperhöhlen, da dies zu Gewebse Nekrosen führen kann [8, 9].

## Kontaktallergien

Heilt ein Ekzem trotz adäquater Therapie nicht ab, muss eine Kontaktallergie auf Bestandteile topischer Präparate in Betracht gezogen werden. Auslöser können sowohl Emulgatoren, Konservierungsstoffe, Salbengrundlagen, Duftstoffe als auch das Topikum selbst sein. In den USA ist die Prävalenz kontaktallergischer Reaktionen bei Kindern mit 16,5% relativ hoch, was u.a. auf die breite Verfügbarkeit rezeptfreier Produkte mit häufigen Zusätzen wie topischen Antibiotika zurückgeführt wird. Besonders häufig betroffen sind Windelbereich, Füße und Lippen [15].

Topische Antibiotika sollten in der Ekzemtherapie weitestgehend vermieden werden; wenn ein Einsatz unvermeidbar

antiseptisch ist. Es ist kontraindiziert bei Neugeborenen aufgrund seiner Neurotoxizität und Ototoxizität. Zudem sind irritative und allergische Kontaktdermatiden möglich, ebenso wie selten auch Anaphylaxien (Lebenszeitprävalenz 0,05–2%). Kreuzreaktionen zu Polyhexanid (PHMB) sind beschrieben [8, 9, 12, 13].

Clioquinol wird heute kaum noch verwendet, da es zu Gelbfärbungen führt und bei Säuglingen ebenfalls neurotoxisch wirken kann.

Triclosan wurde über viele Jahre in Kinder- und Haushaltsprodukten eingesetzt. Als Biocid weist es erhebliche umwelttoxikologische Probleme auf; es wird zwar im Abwasser weitgehend zurückgehalten, findet sich jedoch in Klärschlamm und kann aquatische Ökosysteme schädigen. Zudem wurde in Studien bakterielle Resistenzentwicklung beobachtet [14].

**c) Oxidizing agents**

Potassium permanganate is one of the classic oxidative antiseptics and is effective when the crystals are carefully and completely dissolved; however, undissolved crystals can have a local toxic effect on the skin. Benzoyl peroxide is more commonly used in acne therapy.

**d) Silver/silver compounds**

Silver-containing preparations have a broad antimicrobial spectrum of activity and can be used for a limited period of time. They are contraindicated in newborns and infants due to the risk of argyria and leukopenia.

**e) Dyes**

Eosin is the only dye that is still approved. It has an antiseptic and drying effect. However, eosin solutions are often microbially contaminated, which is why strict hygiene measures are necessary.

**f) Octenidine**

Octenidine is an effective and generally well-tolerated antiseptic that can be used even in infants. Contraindications include use near the eardrum, on cartilage tissue, and for rinsing body cavities, as this can lead to tissue necrosis [8, 9].

## Contact allergies

If eczema does not heal despite adequate therapy, a contact allergy to components of topical preparations must be considered. This includes emulsifiers, preservatives, ointment bases, fragrances, and the topical vehicle itself. In the USA, the prevalence of contact allergic reactions in children is relatively high at 16.5%, which is attributed, among other things, to the wide availability of over-the-counter products with common additives such as topical antibiotics. The diaper area, feet, and lips are particularly frequently affected [15].

Topical antibiotics should be avoided as far as possible in the treatment of eczema; if their use is unavoidable, it is recommended to use substances that are not sys-

ist, empfiehlt sich der Gebrauch von Substanzen, die nicht systemrelevant sind, wie z.B. Fusidinsäure. Häufige Auslöser einer Kontaktallergie sind Duftstoffe, Tenside, Konservierungsmittel, Dexpanthenol sowie topische Antibiotika [16]. Zum Nachweis einer Kontaktallergie kann auch im Kindesalter eine Epikutantestung durchgeführt werden. Es steht hierbei eine reduzierte pädiatrische Standardreihe zur Verfügung, um das Risiko einer Sensibilisierung möglichst gering zu halten (Homepage deutsche Kontaktallergie – DKG Standardreihe für Kinder 2025: <https://dkg.ivdk.org/testreihen.html#a002>) [15, 17]. Zusätzlich sollten die verdächtigsten Topika bzw. deren Inhaltsstoffe getestet werden.

### Mikrobiom und dermatologische Therapie

Das Haut- und Darmmikrobiom ist individuell, kann sich jedoch durch Faktoren wie Antibiotikagabe, Infektionen oder chronische Erkrankungen verändern. Für verschiedene Hautkrankheiten werden zunehmend Probiotika („Mikrobiota-Zusätze“) untersucht, insbesondere *Lactobacillus*- und *Bifidobacterium*-Stämme. Die Evidenzlage ist jedoch heterogen, da Studien unterschiedliche Aufbereitungen, Lysate, Fermentate und verschiedene Auswertungsmethoden verwenden. Daher ist bislang unklar, welche Produkte tatsächlich klinisch am wirksamsten sind.

Grundlegendes therapeutisches Prinzip ist, dass die Wiederherstellung bzw. Stärkung der mikrobiellen Balance pathogenen Keimen das Eindringen durch die geschwächte Hautbarriere erschweren soll.

### Ceramide

Ein bedeutender Fortschritt in der Dermatokosmetik und Basistherapie ist der Zusatz von Ceramiden zu topischen Präparaten. Studien weisen darauf hin, dass ceramidhaltige Formulierungen die gestörte Hautbarriere stabilisieren, den transepidermalen Wasserverlust (TEWL) reduzieren und klinische Beschwerden nachhaltig verbessern können. Damit stellen Ceramide eine sinnvolle Ergänzung der Basistherapie bei Erkrankungen mit Barrierestörung, insbesondere bei atopischer Dermatitis, dar [18].

### Besonderheiten der Dermatotherapie im Kindesalter

Die kindliche Haut unterscheidet sich in mehreren wesentlichen Punkten von der Haut Erwachsener. Das Stratum corneum ist bis zum 2. Lebensjahr etwa 30% dünner, und die Keratinozyten sind rund 20% kleiner. Zudem ist die Dichte von Schweiß- und Talgdrüsen pro cm<sup>2</sup> höher, was eine gesteigerte perkutane Resorption begünstigt [19]. Da die Körperoberfläche im Verhältnis zum Körpergewicht größer ist, kann die systemische Wirkstoffaufnahme bei Kindern bis zu 2,7-fach erhöht sein. Hinzu kommt, dass hepatische Metabolisierung und renale Exkretion im frühen Kindesalter noch nicht vollständig ausgereift sind. Diese Faktoren müssen bei jeder topischen Therapie mit Wirkstoffen berücksichtigt werden [20].

temically relevant, such as fusidic acid. Common triggers of contact allergies are fragrances, surfactants, preservatives, dexpanthenol, and topical antibiotics [16]. Patch testing can also be performed in children to detect contact allergies. A reduced pediatric standard series is available to minimize the risk of sensitization (German Contact Allergy Homepage – DKG Standard Series for Children 2025: <https://dkg.ivdk.org/testreihen.html#a002>) [15, 17]. In addition, the suspected topical vehicles or their ingredients should be tested.

### Microbiome and dermatological therapy

Each individual has a unique skin and gut microbiome, but can be altered by factors such as antibiotic use, infections, or chronic diseases. Probiotics („microbiota supplements“) are increasingly being investigated in the context of various skin diseases, and in particular *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* strains. However, the evidence is heterogeneous, as studies use different preparations, lysates, fermentates, and different evaluation methods. It is therefore still unclear which products are actually the most clinically effective.

The basic therapeutic principle is that restoring or strengthening the skin microbiome should make it more difficult for pathogenic germs to penetrate the weakened skin barrier.

### Ceramides

A significant advance in dermatocosmetics and basic therapy is the addition of ceramides to topical preparations. Studies indicate that formulations containing ceramides stabilize the disturbed skin barrier, reduce transepidermal water loss (TEWL), and can improve clinical symptoms in the long term. Ceramides are therefore a useful addition to basic therapy for diseases involving barrier dysfunction, and especially atopic dermatitis [18].

### Special features of dermatotherapy in childhood

Children's skin differs from adult skin in several key ways. The stratum corneum is about 30% thinner until the age of 2, and the keratinocytes are about 20% smaller. In addition, the density of sweat and sebaceous glands per cm<sup>2</sup> is higher, which promotes increased percutaneous absorption [19]. Since the body surface area is larger in relation to body weight, the systemic absorption of active ingredients can be up to 2.7 times higher in children. In addition, hepatic metabolism and renal excretion are not yet fully developed in early childhood. These factors must be taken into account in any topical therapy with active substances [20].

Berücksichtigt werden soll auch die lokalisationsabhängige Variation der Hautanatomie. Die Dicke des Stratum corneum beispielsweise variiert je nach Körperregion deutlich (Gesicht < Rücken < palmoplantar), was die Penetrationsgeschwindigkeit beeinflusst. Wirkstoffe können das Stratum corneum prinzipiell interzellulär, transzellulär, transfollikulär oder transglandulär passieren [4].

### Topische Kortikosteroide

Je hartnäckiger eine Dermatose oder ein Ekzem ist, desto ausgeprägter ist die Entzündungsreaktion in der Haut. Topische Kortikosteroide (TCS) sind in diesen Situationen wichtig, um die Inflammation effektiv zurückzudrängen und den Juckreiz zu reduzieren.

Die Klassifikation nach Niedner (1998) [21] stuft Kortikosteroide anhand ihrer antiinflammatorischen Potenz in vier Kategorien ein (Tab. 3). Die Wahl richtet sich nach dem Alter, des Kindes, Lokalisation (z.B. Gesicht versus Körper), Schweregrade der Entzündung, Dauer der geplanten Therapie und Notwendigkeit einer Intervallbehandlung.

Der therapeutische Index (TIX) beschreibt das Verhältnis von Wirksamkeit und Nebenwirkungsrisiko von Therapien. Ein niedriger TIX zeigt gute Wirksamkeit an, aber ein relativ hohes Risiko kutaner/systemischer Nebenwirkungen. Ein hoher TIX (> 2) weist ein deutlich günstigeres Nutzen-Risiko-Profil auf. Triamcinolon beispielsweise ist zwar kostengünstig, hat aber einen schlechteren TIX von 1,06, damit eine höhere Atrophiegefahr bei geringerer therapeutischer Effizienz [22].

Prednicarbat und Mometasonfuroat besitzen einen TIX von 2,0 und damit eine hohe Wirksamkeit bei relativ geringem Nebenwirkungsrisiko; daher sind diese Präparate in der pädiatrischen Dermatologie meist ab dem 2. Lebensjahr gut verwendbar.

| Klasse | Wirksamkeit | Wirkstoff/<br>Konzentration    |
|--------|-------------|--------------------------------|
| I      | mild        | Hydrocortison acetat 0,25-1,0% |
|        |             | Prednisolon acetat 4-0,5%      |
| II     | mittel      | Hydrocortison-17-butytrat 0,1% |
|        |             | Prednicarbat 0,25%             |
|        |             | Triamcinolonacetamid 0,05-0,1% |
|        |             | Methylprednisolonaceponat      |
| III    | stark       | Betamethason-17-valerat 0,1%   |
|        |             | Mometasonfuroat 0,1%           |
|        |             | Fluticasonpropionat            |
| IV     | sehr stark  | Clobetasolpropionat 0,05%      |
|        |             | Diflucortolonvalerat 0,3%      |

**Tabelle 3.** Wirkklassen der topischen Kortikosteroide nach Niedner(1998) [21]

Präparate in orange: mit günstigem therapeutischen Index (2.0)

The location-dependent variation in skin anatomy should also be taken into account. The thickness of the stratum corneum, for example, varies significantly depending on the region of the body (face < back < palmoplantar), which influences the rate of penetration. Active ingredients can pass through the stratum corneum intercellularly, transcellularly, transfollicularly, or transglandularly [4].

### Topical corticosteroids

The more chronic a dermatosis or eczema is, the more persistent the skin's inflammatory reaction. Topical corticosteroids (TCS) are useful in these situations for effectively reducing inflammation and itching.

The Niedner classification [21] is used to assign corticosteroids to four categories based on their anti-inflammatory potency. (Tab. 3) The choice depends on: the age of the child, the location (e.g., face versus body) and the severity of the inflammation, the duration of the planned therapy, and the need for interval treatment.

The therapeutic index (TIX) describes the ratio of efficacy to risk of side effects of therapies. A low TIX indicates good efficacy but a relatively high risk of cutaneous/systemic side effects. A high TIX (> 2) indicates a significantly more favorable risk-benefit profile. Triamcinolone, for example, is inexpensive but has a poor TIX of 1.06, meaning a higher risk of atrophy with lower therapeutic efficacy [22].

Prednicarbate and mometasone furoate have a TIX of 2.0 and are therefore highly effective with a relatively low risk of side effects; these preparations are therefore well suited for use in pediatric dermatology, in children 2 years of age and older.

| Class | Effective-<br>ness | Active ingredient/<br>concentration |
|-------|--------------------|-------------------------------------|
| I     | Mild               | Hydrocortisone acetate 0.25-1.0%    |
|       |                    | Prednisolone acetate 0.4-0.5%       |
| II    | Moderate           | Hydrocortisone-17-butyrate 0.1%     |
|       |                    | Prednicarbate 0.25%                 |
|       |                    | Triamcinolone acetonide 0.05-0.1%   |
|       |                    | Methylprednisolone aceponate        |
| III   | Strong             | Betamethasone-17-valerate 0.1%      |
|       |                    | Mometasone furoate 0.1%             |
|       |                    | Fluticasone propionate              |
| IV    | Very strong        | Clobetasol propionate 0.05%         |
|       |                    | Diflucortolone valerate 0.3%        |

**Table 3.** Efficacy classes of topical corticosteroids according to Niedner [21]

Preparations in orange have a favorable therapeutic index (2.0)

Nebenwirkungen der TCS: Lokale Nebenwirkungen der Steroide an der Haut inkludieren Hautatrophie, Teleangiectasien, Striae distensae, (iatrogenes) Cushing-Syndrom, Hypertrichose, Akne, allergische Kontaktdermatitis und okuläre Nebenwirkungen, insbesondere bei periokulärer Anwendung. Ein iatrogenes Cushing-Syndrom kann insbesondere bei Säuglingen, großflächiger oder okklusiver Applikation (z.B. Windelbereich / bei Windeldermatitis) induziert werden, da hier die Resorption durch eine geschwächte Barriere erhöht ist [22, 23].

Dosierung: Die Fingertip Unit (FTU) dient zur Standardisierung der aufgetragenen Menge von Steroiden. 1 FTU entspricht der Menge an Creme/Salbe, die beim Erwachsenen Fingerspitze bis zum ersten Fingergelenk aufgetragen wird in Tabellen mit der jeweiligen Körperoberfläche altersadaptiert dargestellt (z.B. über Apothekenverbände verfügbar) (Tab. 4)

|              | Gesicht + Nacken | 1 Arm + Hand | 1 Bein + Fuß | Oberkörper (vorne) | Rücken + Gesäß |
|--------------|------------------|--------------|--------------|--------------------|----------------|
| Alter        | Anzahl der FTU   |              |              |                    |                |
| 3-6 Monate   | 1,0              | 1,0          | 1,5          | 1,0                | 1,5            |
| 1-2 Jahre    | 1,5              | 1,5          | 2,0          | 2,0                | 3,0            |
| 3-5 Jahre    | 1,5              | 2,0          | 3,0          | 3,0                | 3,5            |
| 6-10 Jahre   | 2,0              | 2,5          | 4,5          | 3,5                | 5,0            |
| Ab 12 Jahren | 2,5              | 4            | 7            | 5,0                | 7,0            |

**Tabelle 4.** Dermatologische Finger Tip Unit (FTU) zur Applikation von Topika, nach Long and Finlay (1991) [24] und Kalavala et al. [25], basierend auf der 50sten Perzentile für Größe und Gewicht.

Bei Ekzemen ist in der Regel eine einmal tägliche Applikation ausreichend. Ein Cochrane-Review mit 104 Studien und 8443 Teilnehmern zeigte, dass stark wirksame Steroide 1× täglich hier vergleichbar wirksam sind wie 2× täglich.

Zur Prävention von Rezidiven kann ein potentes Kortikosteroid an 2 aufeinanderfolgenden Tagen pro Woche appliziert werden, was die Flare-up-Rate deutlich reduziert, ohne das Nebenwirkungsrisiko zu erhöhen. Nach Remission sollte ein Ausschleichen erfolgen: Reduktion der Wirkstärke und schrittweise Rückkehr zur reinen Basistherapie [23, 26].

Die Zusammenfassung des Vortrags wurde von Christine Waggoner und Johann Bauer verfasst.

Wir danken der Autorin für die Durchsicht des Artikels.

**Korrespondenz:** editors@skinonline.at

Side effects of TCS: Local side effects of applying steroids to the skin include skin atrophy, telangiectasia, striae distensae, (iatrogenic) Cushing's syndrome, hypertrichosis, acne, allergic contact dermatitis, and ocular side effects, especially with periocular application [22, 23].

Dosage: The fingertip unit (FTU) is used to standardize the amount of steroids applied. 1 FTU corresponds to the amount of cream/ointment that the patient can apply to their fingertip up to the first finger joint and is presented in tables with the respective body surface area and adapted to age (e.g., available from pharmacy associations). (Tab. 4)

|             | Face + neck   | 1 Arm + hand | 1 leg + foot | Upper body (front) | Back + buttocks |
|-------------|---------------|--------------|--------------|--------------------|-----------------|
| Age         | Number of FTU |              |              |                    |                 |
| 3-6 months  | 1.0           | 1.0          | 1.5          | 1.0                | 1.5             |
| 1-2 years   | 1.5           | 1.5          | 2.0          | 2                  | 3               |
| 3-5 years   | 1.5           | 2.0          | 3.0          | 3.0                | 3.5             |
| 6-10 years  | 2.0           | 2.5          | 4.5          | 3.5                | 5               |
| From age 12 | 2.5           | 4            | 7            | 5.0                | 7               |

**Table 4.** Dermatological Finger Tip Unit (FTU) for the application of topical preparations, according to Long and Finlay (1991) [24] and Kalavala et al. [25], based on the 50th percentile for height and weight.

To treat eczema, a once-daily application is usually sufficient. A Cochrane review of 104 studies and 8,443 participants showed that the once-daily application of potent steroids once daily is as effective as a twice-daily application.

To prevent recurrence, a potent corticosteroid can be applied on 2 consecutive days per week, which significantly reduces the flare-up rate without increasing the risk of side effects. After remission, a gradual reduction program should be carried out by reducing the potency and gradually returning to the basic therapy alone [23, 26].

The summary of the presentation was prepared by Christine Waggoner and Johann Bauer.

We would like to thank the author for reviewing the article.

**Correspondence:** editors@skinonline.at

## Literatur | References

1. Wohlrab J. Topical preparations and their use in dermatology. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016;14:1061-70.
2. Wohlrab J, Staubach P, Augustin M, Eisert L, Hünnerbein A, Nast A, et al. S2k-Leitlinie zum Gebrauch von Präparationen zur lokalen Anwendung auf der Haut (Topika). *J Dtsch Dermatol Ges.* 2018;16:376-92.
3. Kamrani P, Hedrick J, Marks JG, Zaenglein AL. Petroleum jelly: A comprehensive review of its history, uses, and safety. *J Am Acad Dermatol.* 2024;90:807-13.
4. Barnes TM, Mijaljica D, Townley JP, Spada F, Harrison IP. Vehicles for drug delivery and cosmetic moisturizers: Review and comparison. *Pharmaceutics.* 2021;13:2012.
5. Hlela C, Lunjani N, Gumedze F, Kakande B, Khumalo NP. Affordable moisturisers are effective in atopic eczema: A randomised controlled trial. *S Afr Med J.* 2015;105:780-4.
6. Lodén M, Andersson AC, Anderson C, Bergbrant IM, Frödin T, Ohman H, et al. A double-blind study comparing the effect of glycerin and urea on dry, eczematous skin in atopic patients. *Acta Derm Venereol.* 2002;82:45-7.
7. Ring J, Möhrenschrager M. Allergy to peanut oil--clinically relevant? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21:452-5.
8. Lukas A, Wolf G, Fölster-Holst R. [Special features of topical and systemic dermatologic therapy in children]. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2006;4:658-78; quiz 79-80.
9. Wagner N, Podda M. Topische Therapieverfahren im Kindesalter. *Aktuelle Dermatologie.* 2012;38:113-117.
10. Hawro T, Fluhr JW, Mengeaud V, Redoules D, Church MK, Maurer M, et al. Polidocanol inhibits cowhage – but not histamine-induced itch in humans. *Exp Dermatol.* 2014;23:922-3.
11. Fölster-Holst R, Latussek E. Synthetic tannins in dermatology—a therapeutic option in a variety of pediatric dermatoses. *Pediatr Dermatol.* 2007;24:296-301.
12. Kefala K, Ponvert C. Allergic contact dermatitis to chlorhexidine-containing antiseptics and their excipients in children: A series of six cases. *Pediatr Dermatol.* 2023;40:151-3.
13. Moral L, Moral A, Murcia L, Marco N. Allergic contact dermatitis to chlorhexidine in children. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2024;52:33-9.
14. Jiang Y, Liu L, Jin B, Liu Y, Liang X. Critical review on the environmental behaviors and toxicity of triclosan and its removal technologies. *Sci Total Environ.* 2024;932:173013.
15. Francuzik W, Geier J, Schubert S, Worm M. A case-control analysis of skin contact allergy in children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019;30:632-7.
16. Neale H, Garza-Mayers AC, Tam I, Yu J. Pediatric allergic contact dermatitis. Part I: Clinical features and common contact allergens in children. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84:235-44.
17. Yu J, Treat J, Chaney K, Brod B. Potential allergens in disposable diaper wipes, topical diaper preparations, and disposable diapers: Under-recognized etiology of pediatric perineal dermatitis. *Dermatitis.* 2016;27:110-8.
18. Fujii M. The pathogenic and therapeutic implications of ceramide abnormalities in atopic dermatitis. *Cells.* 2021;10:2386.
19. Stamatas GN, Nikolovski J, Luedtke MA, Kollias N, Wiegand BC. Infant skin microstructure assessed in vivo differs from adult skin in organization and at the cellular level. *Pediatr Dermatol.* 2010;27:125-31.
20. Narendran V, Visscher MO, Abril I, Hendrix SW, Hoath SB. Biomarkers of epidermal innate immunity in premature and full-term infants. *Pediatr Res.* 2010;67:382-6.
21. Niedner R. Kortikoide in der Dermatologie. Bremen: Uni-Med. 1998.
22. Taylor O, Mejia-Otero JD, Tannin GM, Gordon K. Topical triamcinolone induced Cushing syndrome: A case report. *Pediatr Dermatol.* 2020;37:582-4.
23. Lax SJ, Harvey J, Axon E, Howells L, Santer M, Ridd MJ, et al. Strategies for using topical corticosteroids in children and adults with eczema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;3:Cdo13356.
24. Long CC, Finlay AY. The finger-tip unit—a new practical measure. *Clin Exp Dermatol.* 1991;16:444-7.
25. Kalavala, M., Mills, C. M., Long, C. C., & Finlay, A. Y. The fingertip unit: A practical guide to topical therapy in children. *Journal of Dermatological Treatment.* 2007;18(5):319–320.
26. Augustin M, Luger T, Pincelli C, Reich A, Baselga E, Wahn U. A practical algorithm for the treatment of mild-to-moderate atopic dermatitis (AD) in pediatric patients in Europe: expert recommendations. *J Dermatolog Treat.* 2025;36:2503281.

<https://doi.org/10.61783/oegdv11020>

## Autoinflammatorische Syndrome – wann muss man daran denken?

*Nach einem Vortrag von Jürgen Brunner*

Department Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Innsbruck

Wann sollte man an autoinflammatorische Syndrome denken? Immer dann, wenn klinische Befunde, Laborparameter und Bildgebung nicht vollständig konsistent erscheinen, ist ein interdisziplinäres und zugleich pathogenetisch orientiertes Denken erforderlich.

Mit einer Kombination aus 1. theoretischem Wissen, 2. digitalen Hilfsmitteln und 3. strukturierten diagnostischen Algorithmen lässt sich häufig ein konsistentes, pathogenetisch erklärbares Gesamtbild generieren.

### 1. Theoretisches Wissen

Die jüngste umfassende Klassifikation primärer Immundefizienzen listet 58, zum Teil sehr seltene, autoinflammatorische Erkrankungen (AID) [1].

Im deutschsprachigen Rheumaregister (Querschnittsdaten 2023), mit insgesamt 12.281 Patienten, wurden 1081 Patienten mit autoinflammatorischen Erkrankungen erfasst. Den Hauptteil bilden Patienten mit familiärem Mittelmeerfieber (56,2%), gefolgt von PFAPA-Syndrom (periodisches Fieber, aphthöse Stomatitis, Pharyngitis, Adenopathie; 24,1%), NLRP3-assoziierte AID (5,8%), TRAPS (Tumornekrosefaktor-Rezeptor-assoziiertes periodisches Syndrom; 3,0%), MKD (Mevalonatkinasemangel; 1,4%) sowie weitere seltene Entitäten. Klinische Klassifikationskriterien der häufigsten monogenetischen AID sind in der Tab. 1 aufgelistet.

Die NLRP3-assoziierten Erkrankungen umfassen das Spektrum der Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndrome (CAPS) – von schweren Formen (CINCA/NOMID) über moderat ausgeprägte Varianten (Muckle-Wells-Syndrom, MWS) bis zu milden Phänotypen (familiäre Kälteurtikaria, FCAS).

## Autoinflammatory syndromes – when should they be considered?

*Based on a lecture by Jürgen Brunner*

University Hospital of Paediatrics and Adolescent Medicine, Medical University of Innsbruck

When should autoinflammatory syndromes be considered? Whenever clinical findings, laboratory parameters, and imaging results do not appear to be completely consistent, interdisciplinary and pathogenetic consideration is required.

A combination of 1. theoretical knowledge, 2. digital tools, and 3. structured diagnostic algorithms can often be used to draw a consistent, pathogenetically explainable overall picture.

### 1. Theoretical knowledge

The latest comprehensive classification of primary immunodeficiencies [1] lists 58 autoinflammatory diseases (AID), some of which are extremely rare.

In the German-speaking rheumatism registry (cross-sectional data 2023), containing data from a total of 12,281 patients, data from 1081 patients with autoinflammatory diseases were recorded. The majority are patients with familial Mediterranean fever (56.2%), followed by those with PFAPA syndrome (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenopathy; 24.1%), NLRP3-associated AID (5.8%), TRAPS (tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome; 3.0%), MKD (mevalonate kinase deficiency; 1.4%), and other rare disease entities. Clinical classification criteria for the most common monogenic AIDs are listed in Tab. 1.

NLRP3-associated diseases cover the spectrum of cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS), ranging from severe forms (CINCA/NOMID) to moderately severe variants (Muckle-Wells syndrome, MWS) and on to mild phenotypes (familial cold urticaria, FCAS).

**Tabelle 1.** Eurofever/PRINTO klinische Klassifikationskriterien für PFAPA und autoinflammatorische periodische Fiebersyndrome nach Gattorno et al. (2019) [2]

| PFAPA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | CAPS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | FMF                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | TRAPS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | MKD                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Mindestens 7 von 8 Kriterien:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Pharyngotonsillitis</li> <li>■ Episodendauer 3-6 Tage</li> <li>■ Zervikale Lymphadenitis</li> <li>■ Periodizität</li> </ul> <b>Fehlen von:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Diarrhö</li> <li>■ Thoraxschmerz</li> <li>■ Hautausschlag</li> <li>■ Arthritis</li> </ul> | <b>Mindestens 2 von 5 Kriterien:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Urtikarielles Exanthem</li> <li>■ Kälte-/Stress-getriggerte Episoden</li> <li>■ Sensorineuraler Hörverlust</li> <li>■ Chronische aseptische Meningitis</li> <li>■ Skelettveränderungen (epiphysäres Überwachsen/frontales Bossing)</li> </ul> | <b>Mindestens 6 von 9 Kriterien:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Ethnische Herkunft aus dem östlichen Mittelmeerraum</li> <li>■ Episodendauer 1-3 Tage</li> <li>■ Thoraxschmerz</li> <li>■ Abdominale Schmerzen</li> <li>■ Arthritis</li> </ul> <b>Fehlen von:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Aphthöse Stomatitis</li> <li>■ Urtikarielles Exanthem</li> <li>■ Makulopapulöses Exanthem</li> <li>■ Schmerzhafte Lymphknoten</li> </ul> | <b>Score <math>\geq 5</math> Punkte: Vorhandensein</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Fieber <math>\geq 7</math> Tage (2 Punkte)</li> <li>■ Fieber 5-6 Tage (1 Punkt)</li> <li>■ Migratorischer Ausschlag (1 Punkt)</li> <li>■ Periorbitales Ödem (1 Punkt)</li> <li>■ Myalgien (1 Punkt)</li> <li>■ Positive Familienanamnese (1 Punkt)</li> </ul> <b>Fehlen von:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Aphthöse Stomatitis (1 Punkt)</li> <li>■ Pharyngotonsillitis (1 Punkt)</li> </ul> | <b>Mindestens 3 von 6 Kriterien:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Krankheitsbeginn <math>&lt; 1</math> Jahr</li> <li>■ Gastrointestinale Symptome</li> <li>■ Schmerzhafte Lymphknoten</li> <li>■ Aphthöse Stomatitis</li> <li>■ Triggerfaktoren</li> <li>■ Makulopapulöses Exanthem</li> </ul> |

Abkürzungen: CAPS = Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome; FMF = Familiäres Mittelmeerfieber; MKD = Mevalonatkinase-Defizienz; PFAPA = Periodisches Fieber, Aphthen, Pharyngitis, Adenitis; TRAPS = TNF-Rezeptor-assoziiertes periodisches Fiebersyndrom

**Table 1.** Eurofever/PRINTO clinical classification criteria for PFAPA and autoinflammatory periodic fever syndromes according to Gattorno et al. (2019) [2]

| PFAPA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | CAPS                                                                                                                                                                                                                                                                                           | FMF                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | TRAPS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | MKD                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>At least 7 of 8 criteria:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Pharyngotonsillitis</li> <li>■ Episode duration 3-6 days</li> <li>■ Cervical lymphadenitis</li> <li>■ Periodicity</li> </ul> <b>Absence of:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Diarrhea</li> <li>■ Chest pain</li> <li>■ Skin rash</li> <li>■ Arthritis</li> </ul> | <b>At least 2 of 5 criteria:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Urticarial rash</li> <li>■ Cold/stress-triggered episodes</li> <li>■ Sensorineural hearing loss</li> <li>■ Chronic aseptic meningitis</li> <li>■ Skeletal changes (epiphyseal overgrowth/frontal bossing)</li> </ul> | <b>At least 6 of 9 criteria:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Ethnic origin from the eastern Mediterranean region</li> <li>■ Episode duration 1-3 days</li> <li>■ Chest pain</li> <li>■ Abdominal pain</li> <li>■ Arthritis</li> </ul> <b>Absence of:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Aphthous stomatitis</li> <li>■ Urticarial rash</li> <li>■ Maculopapular exanthema</li> <li>■ Painful lymph nodes</li> </ul> | <b>Score <math>\geq 5</math> points: Presence</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Fever <math>\geq 7</math> days (2 points)</li> <li>■ Fever 5-6 days (1 point)</li> <li>■ Migratory rash (1 point)</li> <li>■ Periorbital edema (1 point)</li> <li>■ Myalgia (1 point)</li> <li>■ Positive family history (1 point)</li> </ul> <b>Absence of:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Aphthous stomatitis (1 point)</li> <li>■ Pharyngotonsillitis (1 point)</li> </ul> | <b>At least 3 of 6 criteria:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Onset of illness <math>&lt; 1</math> year</li> <li>■ Gastrointestinal symptoms</li> <li>■ Painful lymph nodes</li> <li>■ Aphthous stomatitis</li> <li>■ Trigger factors</li> <li>■ Maculopapular rash</li> </ul> |

Abbreviations: CAPS = cryopyrin-associated periodic syndromes; FMF = familial Mediterranean fever; MKD = mevalonate kinase deficiency; PFAPA = periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis; TRAPS = TNF receptor-associated periodic fever syndrome

Die Beziehung zwischen Autoinflammation und Autoimmunität muss heute als kontinuierliches Spektrum verstanden werden. Autoimmunität ist charakterisiert durch antigen-spezifische T- und B-Zell-Antworten (z.B. systemischer Lupus erythematosus, rheumatoide Arthritis, juvenile idiopathische Arthritis). Autoinflammatorische Erkrankungen hingegen sind mono- oder polygenetisch determinierte Störungen der angeborenen Immunität, die vorrangig durch Hyperaktivität neutrophiler Granulozyten und Makrophagen geprägt sind [3]. (Abb. 1)

The relationship between autoinflammation and autoimmunity must now be understood as a continuous spectrum. Autoimmunity is characterized by antigen-specific T and B cell responses (e.g., systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis). Autoinflammatory diseases, on the other hand, are mono- or polygenetically determined disorders of innate immunity that are primarily characterized by hyperactivity of neutrophil granulocytes and macrophages [3]. (Fig. 1)

## Autoinflammation

Ziele: IL-1, IL-6, JAK, IL-18

**Monogen**  
FMF, CAPS, TRAPS  
HIDS, PGA, NfκB  
Interferonopathien  
Komplementdefekte

**Oligogen**  
PAPA, NBO,  
Schnitzler-syndrom

**Polygen**  
Mb Crohn, Mb Behcet  
PFAPA, SoJIA

## Autoimmunität

IL-17, CD20, TNF-α

**Autoimmun-  
erkrankungen**  
SLE, RA, JIA,  
Vaskulitiden

Beeinflussbarkeit,  
Umweltfaktoren

**Abbildung 1.** Autoinflammation und Autoimmunität – ein Spektrum | **Figure 1.** Autoinflammation and autoimmunity – a spectrum

Moderne Klassifikationen untergliedern autoinflammatorische Erkrankungen, historisch als „periodische Fiebersyndrome“ bezeichnet, in drei Hauptgruppen:

1. IL-1-vermittelte Erkrankungen (z.B. FMF, CAPS, MKD, TRAPS)
2. Interferonopathien (z.B. AGS, SAVI, genetisch determinierte lupusartige Erkrankungen)
3. NF-κB-vermittelte Erkrankungen (z.B. Blau-Syndrom)

Pathogenetischer Ausgangspunkt ist in aller Regel die Aktivierung angeborener Immunrezeptoren durch DAMPs (Damage Associated Molecular Patterns), die über Toll-like Rezeptoren (TLR) und inflammasomale Signalwege zu einer überschießenden Entzündungsantwort führen [3].

Anhand von Fallvignetten werden nun diagnostische Fallstricke und die Bedeutung erweiterter genetischer Verfahren illustriert:

Fall 1: Ein fünfjähriger Bub stellte sich mit rezidivierenden Exanthemen vor. Anamnestisch bestanden fünf Fieberkrämpfe im Kleinkindalter, rezidivierende Atemwegsinfekte und drei Pneumonien ab dem 3. Lebensjahr. Zudem entwickelte er eine Alopecia areata, später eine Alopecia totalis.

Laborchemisch zeigten sich eine Anämie, ANA 1:160, p-ANCA 1:1280 sowie deutlich erhöhte MPO-ANCA (>600 IU/mL). Die Kapillarmikroskopie ergab atypische Kapillaren des

Modern classifications divide autoinflammatory diseases, historically referred to as “periodic fever syndromes”, into three main groups:

1. IL-1-mediated diseases (e.g., FMF, CAPS, MKD, TRAPS)
2. Interferonopathies (e.g., AGS, SAVI, genetically determined lupus-like diseases)
3. NF-κB-mediated diseases (e.g., Blau syndrome)

Pathogenesis usually initiates with the activation of innate immune receptors by DAMPs (damage-associated molecular patterns). This leads to an excessive inflammatory response via toll-like receptors (TLR) and inflammasomal signaling pathways [3].

Case studies are now used to illustrate diagnostic pitfalls and to emphasize the importance of advanced genetic testing:

Case 1: A five-year-old boy presented with recurrent exanthema. His medical history included five febrile seizures in infancy, recurrent respiratory infections, and three episodes of pneumonia from the age of three onwards. He also developed alopecia areata, followed later by alopecia totalis.

Laboratory tests revealed anemia, ANA 1:160, p-ANCA 1:1280, and significantly elevated MPO-ANCA (>600 IU/ml). Capillary microscopy revealed atypical capillar-

rechten dritten Fingers; die thorakale CT zeigte bilaterale Milchglastrübungen sowie retikuläre und noduläre Veränderungen. Echokardiographisch bestanden ein hypertropher rechter Vorhof und Ventrikel sowie ein dilatierter Truncus pulmonalis.

Differenzialdiagnostisch erschien eine ANCA-assoziierte Vaskulitis plausibel. Die Familienanamnese (atypischer ANCA-positiver Lupus der Mutter mit Therapieresistenz) führte jedoch zur Ausweitung der Diagnostik.

Molekulargenetisch fand sich bei Mutter und Kind eine R281Q-Mutation im *STING*-Gen, konsistent mit einer STING-assoziierten Vasculopathie mit Beginn im Säuglingsalter (STING-associated Vasculopathy with onset in infancy, SAVI). Die Mutation führt zu einer konstitutiven Aktivierung des Typ-I-Interferon-Signalwegs und damit zu einer unkontrollierten Entzündungsreaktion. Therapeutische Option sind JAK-Inhibitoren, und beim Jungen besserte sich die Symptomatik unter Tofacitinib [4].

Fall 2. Ein fünfjähriges Mädchen türkischer Herkunft zeigte rezidivierende Fieberschübe. Die erste Episode trat im 9. Lebensmonat auf (Fieber, Arthritis, Stomatitis aphthosa, makulopapulöses Exanthem). Im 2. Lebensjahr folgte eine Episode mit Fieber und Hepatomegalie. Hämatologisch zeigten sich normochrome mikrozytäre Anämie, Thrombozytopenie und Granulozytopenie – initial mit der Verdachtsdiagnose einer Immunzytopenie.

Die inflammatorischen Marker waren stark erhöht (Calprotectin > 25.000 mg/L [normal < 3000], CRP 4,5 mg/dL, Ferritin 1442 mg/L, ESR 130 mm/h). Calprotectin erwies sich – wie häufig bei AID – als besonders sensitives Markerprotein. Immunphänotypisierung, Immunglobuline (inkl. IgD, IgG-Subklassen), Komplementsystem und infektiologische Diagnostik waren unauffällig. Die Bildgebung (EKG, Echo, EEG, Thorax-Röntgen) ergab keine pathologischen Befunde.

In einer entsprechenden Urin-Diagnostik zeigte sich eine massiv erhöhte Mevalonat/Kreatinin-Ratio (11,8 mmol/mmol; normal < 0,3). Die Panel-NGS zeigte jedoch keine *PMVK*-Mutation. Erst das Whole-Genome-Sequencing identifizierte eine homozygote *PMVK*-Mutation, die zu einem Funktionsverlust der Phosphomevalonatkinase führt und die Diagnose einer Mevalonatkinase-Defizienz untermauert. Serumuntersuchungen bestätigten normale Mevalonatkinase-, aber fehlende *PMVK*-Aktivität. Unter Therapie mit IL-1-Blockade (Anakinra, später Canakinumab) erreichte das Kind eine klinische Remission.

Bei der Mevalonatkinase-Defizienz (MKD), auch Hyper-IgD-Syndrom oder Dutch Fever, gehen metabolische Dysregulation mit autoinflammatorischer Pathophysiologie einher. Mutationen im *PMVK*-Gen stören den Cholesterinbiosyntheseweg, was zu einer inflammatorischen IL-1-vermittelten Signalkaskade führt. Klinisch manifestiert sich MKD durch periodische Fieberschübe (3-7 Tage Dauer, Intervall 2-12 Wochen),

ies in the right third finger; thoracic CT showed bilateral ground-glass opacities as well as reticular and nodular changes. Echocardiography revealed a hypertrophic right atrium and ventricle as well as a dilated pulmonary trunk.

Differential diagnosis suggested ANCA-associated vasculitis. However, the family history (atypical ANCA-positive lupus in the mother with resistance to therapy) led to further diagnostic investigations.

Molecular genetic testing revealed an R281Q mutation in the *STING* gene in both mother and child, consistent with STING-associated vasculopathy with onset in infancy (SAVI). The mutation leads to the constitutive activation of the type I interferon signaling pathway and thus to an uncontrolled inflammatory response. Therapeutic options include JAK inhibitors, and the boy's symptoms improved upon treatment with tofacitinib [4].

Case 2. A five-year-old girl of Turkish origin presented with recurrent fever episodes. The first episode occurred at 9 months of age (fever, arthritis, aphthous stomatitis, maculopapular exanthema). This was followed by an episode of fever and hepatomegaly at the age of 2. Hematological findings included normochromic microcytic anemia, thrombocytopenia, and granulocytopenia, and initially a tentative diagnosis of immunocytopenia was made.

Inflammatory markers were significantly elevated (calprotectin > 25,000 mg/L [normal < 3000], CRP 4.5 mg/dL, ferritin 1442 mg/L, ESR 130 mm/h). Calprotectin proved to be a particularly sensitive marker protein, as is often the case with AID. Findings from immunophenotyping, immunoglobulin (including IgD, IgG subclasses) and complement system analyses, as well as infectious disease diagnostics were unremarkable. Imaging (ECG, echo, EEG, chest X-ray) revealed no pathological evidence.

Corresponding urine diagnostics showed a massively elevated mevalonate/creatinine ratio (11.8 mmol/mmol; normal < 0.3). However, panel NGS did not reveal any *PMVK* mutation. Only whole genome sequencing identified a homozygous *PMVK* mutation leading to a loss of phosphomevalonate kinase function, confirming the diagnosis of mevalonate kinase deficiency. Serum tests confirmed normal mevalonate kinase activity but absent *PMVK* activity. Under therapy with IL-1 blockade (anakinra, later canakinumab), the child achieved clinical remission.

Mevalonate kinase deficiency (MKD), also known as hyper-IgD syndrome or Dutch fever, results in metabolic dysregulation combined with an autoinflammatory pathophysiology. Mutations in the *PMVK* gene disrupt the cholesterol biosynthesis pathway, triggering an inflammatory IL-1-mediated signaling cascade. Clinically, MKD manifests as periodic fever episodes (lasting 3–7 days,

makulopapulöse/polymorphe Exantheme, abdominale Beschwerden, Kopfschmerzen, zervikale Lymphadenopathie, Arthralgien und Polyarthrit [5, 6].

## 2. Elektronische Hilfsmittel

Fall 3. Ein zweijähriges Mädchen aus Armenien präsentierte sich mit drei Fieberepisoden (39 °C) innerhalb eines Jahres, von jeweils 1-2 Tage Dauer, begleitet von Husten, thorakalen und abdominalen Schmerzen sowie Diarrhö. CRP, BSG, Calprotectin und Serum-Amyloid-A waren deutlich erhöht. Die Klinik war hochgradig suggestiv für das familiäre Mittelmeerfieber (FMF), was molekulargenetisch durch eine homozygote *MEFV*-Mutation bestätigt wurde.

Zur diagnostischen Einordnung periodischer Fiebersyndrome, wie in diesem Fall, stehen mehrere validierte elektronische Tools zur Verfügung. Die Europäische Gesellschaft für Kinderreumatologie (PRINTO/Eurofever) betreibt ein zentrales Register, das entscheidend zur Genotyp-Phänotyp-Korrelation beiträgt. Auf der Plattform ([printo.it/eurofever](http://printo.it/eurofever)) finden sich:

- Score zur Abschätzung der Wahrscheinlichkeit einer autoinflammatorischen Erkrankung (<1 min, 4 Items)
- Erweiterter Score: Einschätzung der Indikation für molekulargenetische Diagnostik; berücksichtigt Epidemiologie, Periodizität, Symptomprofile.

Eine weitere verlässliche Quelle ist die Website der International Society for Systemic Autoinflammatory Diseases (ISSAID; [issaid.org](http://issaid.org)), die symptomgestützte Orientierungshilfen anbietet – ohne den Anspruch, klinische Expertise zu ersetzen, aber mit hohem praktischem Nutzen.

## 3. Algorithmen

In der klinischen Praxis war man noch vor 10 bis 15 Jahren stark auf die phänotypische Beurteilung beschränkt und setzte primär auf die gezielte Einzelsequenzierung einzelner Kandidatengene. Mit dem technologischen Fortschritt in der Genomdiagnostik hat sich dieses Vorgehen grundlegend verändert. Heute gilt: Besteht nach sorgfältiger klinischer Phänotypisierung – einschließlich ausführlicher Anamnese, vollständiger körperlicher Untersuchung, laborchemischer Entzündungsparameter sowie ergänzender bildgebender Verfahren – der begründete Verdacht auf eine autoinflammatorische Erkrankung, ist die Durchführung einer molekulargenetischen Analyse (Panelsequenzierung) der nächste diagnostische Schritt.

Die meisten universitären und größeren klinischen Einrichtungen bieten inzwischen krankheitsspezifische Genpanelsequenzierungen an, beispielsweise für Epilepsien, Autoinflammationssyndrome oder andere immunologische Störungen, wodurch eine rasche und hochauflösende diagnostische Zuordnung ermöglicht wird.

at intervals of 2–12 weeks), maculopapular/polymorphic exanthema, abdominal discomfort, headaches, cervical lymphadenopathy, arthralgia, and polyarthrit [5, 6].

## 2. Electronic aids

Case 3. A two-year-old girl from Armenia presented with three episodes of fever (39 °C) within one year, each lasting 1–2 days, accompanied by cough, thoracic and abdominal pain, and diarrhea. CRP, ESR, calprotectin, and serum amyloid A were significantly elevated. The clinical picture was highly suggestive of familial Mediterranean fever (FMF), which was confirmed by molecular genetic testing for a homozygous *MEFV* mutation.

Several validated electronic tools are available for the diagnostic classification of periodic fever syndromes, such as in this case. The European Society of Pediatric Rheumatology (PRINTO/Eurofever) maintains a central registry that significantly supports genotype-phenotype correlation efforts. The platform ([printo.it/eurofever](http://printo.it/eurofever)) contains a:

- Score for estimating the probability of an autoinflammatory disease (<1 min, 4 items)
- Extended score for assessing the indication for molecular genetic diagnostics, considering the epidemiology, periodicity, and symptom profiles.

Another reliable source is the website of the International Society of Systemic Autoinflammatory Diseases (ISSAID; [issaid.org](http://issaid.org)), which offers symptom-based guidance; this does not claim to replace clinical expertise but is of high practical value.

## 3. Algorithms

Ten to 15 years ago, clinical practice was still heavily limited to phenotypic assessment and relied primarily on targeted single-gene sequencing of individual candidate genes. Technological advances in genomic diagnostics have fundamentally changed this approach. Today, if careful clinical phenotyping—including a detailed medical history, complete physical examination, laboratory inflammation parameters, and supplementary imaging procedures—yields a reasonable suspicion of an autoinflammatory disease, the next diagnostic step is to perform a molecular genetic analysis (panel sequencing).

Most university and larger clinical institutions now offer disease-specific gene panel sequencing (e.g., for epilepsy, autoinflammatory syndromes, or other immunological disorders), enabling rapid and high-resolution diagnostic classification.

Kommerzielle Anbieter im privaten Bereich liefern häufig kürzere Bearbeitungszeiten, während universitäre Institute in der Regel durch höhere diagnostische Genauigkeit, strengere Qualitätskontrollen und größere Erfahrung in der Interpretation komplexer Varianten hervorstechen.

### Zusammenfassung

Autoinflammatorische Erkrankungen (AID) stellen eine heterogene Gruppe primär angeborener Störungen der angeborenen Immunität dar und umfassen inzwischen mehr als 50, teils extrem seltene Entitäten. Pathophysiologisch liegen AID auf einem Kontinuum zwischen Autoinflammation und Autoimmunität; Moderne Klassifikationen unterteilen AID in IL-1-vermittelte Erkrankungen, Interferonopathien und NF-κB-assoziierte Syndrome.

Diagnostisch essenziell ist ein strukturiertes Vorgehen, bestehend aus klinischer Phänotypisierung, laborchemischer Inflammanalyse, gezielter Bildgebung und abschließender molekulargenetischer Abklärung mittels Panel- oder Whole-Genome-Sequenzierung.

Elektronische Tools wie die Eurofever-Scores und Ressourcen der ISSAID unterstützen die Einordnung klinischer Verläufe und die Indikationsstellung für genetische Diagnostik.

Die Zusammenfassung des Vortrags wurde von Christine Waggoner und Johann Bauer verfasst.

**Korrespondenz:** editors@skinonline.at

Commercial providers in the private sector often offer shorter processing times, while university institutes generally are favored for their higher diagnostic accuracy, stricter quality controls, and greater experience in interpreting complex variants.

### Summary

Autoinflammatory diseases (AID), which represent a heterogeneous group of primarily congenital disorders of innate immunity, now comprise more than 50 (sometimes extremely rare) entities. Pathophysiologically, AIDs fall along the continuum between autoinflammation and autoimmunity; modern classifications divide AIDs into IL-1-mediated diseases, interferonopathies, and NF-κB-associated syndromes.

A categorical approach consisting of clinical phenotyping, laboratory chemical inflammation analysis, targeted imaging, and ultimately molecular genetic clarification using panel or whole-genome sequencing is necessary for diagnosis.

Electronic aids such as the Eurofever scores and ISSAID resources support the classification of clinical courses and the indication for genetic diagnostics.

The summary of the presentation was prepared by Christine Waggoner and Johann Bauer.

**Correspondence:** editors@skinonline.at

### Literatur | References

1. Bousfiha A, Moundir A, Tangye SG, Picard C, Jeddane L, Al-Herz W, et al. The 2022 update of IUIS phenotypical classification for human inborn errors of immunity. *J Clin Immunol.* 2022;42:1508-20.
2. Gattorno M, Hofer M, Federici S, Vanoni F, Bovis F, Aksentijevich I, et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:1025-32.
3. An J, Marwaha A, Laxer RM. Autoinflammatory Diseases: A review. *J Rheumatol.* 2024;51:848-61.
4. Liu Y, Jesus AA, Marrero B, Yang D, Ramsey SE, Sanchez GAM, et al. Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome. *N Engl J Med.* 2014;371:507-18.
5. Simon A. Cholesterol metabolism and immunity. *N Engl J Med.* 2014;371:1933-5.
6. van der Burgh R, Ter Haar NM, Boes ML, Frenkel J. Mevalonate kinase deficiency, a metabolic autoinflammatory disease. *Clin Immunol.* 2013;147:197-206.

<https://doi.org/10.61783/oegdv1021>

## Atopische Dermatitis – Möglichkeiten zur schnellen Juckreizreduktion

*Nach einem Vortrag von Robert W Gruber*

Universitätsklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Medizinische Universität Innsbruck

Dieser Überblick fasst zentrale Pathomechanismen des Pruritus bei atopischer Dermatitis (AD) sowie aktuelle therapeutische Strategien dieser Thematik zusammen, mit besonderer Berücksichtigung moderner Biologika und JAK-Inhibitoren.

### Pruritus als Leitsymptom der atopischen Dermatitis (AD)

Pruritus stellt das Leitsymptom der AD dar und ist maßgeblich für die Krankheitslast verantwortlich. Bei Kindern mit moderat-schwerer AD resultiert eine ausgeprägte multifaktorielle Belastungssituation aus Schlafstörungen, erheblicher psychosozialer Beeinträchtigung der Kinder und ihrer Eltern, Hautschmerzen, signifikanter Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie assoziierter atopischer Komorbiditäten, etwa der allergischen Rhinitis [1-4].

Bis zu 91% der Patienten mit schwerer AD berichten über täglichen mittel- bis hochgradigen Juckreiz. Für 54% stellt dieser das belastendste Symptom dar; 61% beschreiben einen unerträglichen Juckreiz, der insbesondere die Schlafqualität massiv beeinträchtigt. Die Einschränkung der Lebensqualität bei Kindern lässt sich mit dem CDLQI (10-Punkte-Fragebogen) quantifizieren, wobei Werte >10 eine deutlich reduzierte Lebensqualität anzeigen. Pruritus führt zu Schlafstörungen (81% haben beispielsweise Schwierigkeiten beim Einschlafen) und erhöht das Risiko für Depressionen, Suizidalität sowie eine psychische Belastung bzw. Depression der Eltern [1, 5-7].

### Pathophysiologie: Barrieredefekt und Typ-2-Immunaktivierung

Die AD beruht auf einer Kombination aus einem strukturellen Barrieredefekt und dysregulierter Immunantwort. Der Barrieredefekt ist genetisch prädisponiert und basiert u.a. auf Mutationen in Filaggrin sowie weiteren Strukturproteinen, was zu Xerosis cutis, erhöhter Permeabilität und mikrobieller Dysbiose führt.

Parallel liegt eine gestörte Immunantwort mit einer Typ-2 Entzündung vor. Zu den zentralen Zytokinen zählen IL-33, TSLP sowie IL-4, IL-13 und IL-31. Diese wirken direkt auf sensorische Nervenfasern und induzieren Pruritus [8].

Die pruritogenen Signale entstehen in der Dermis, wo unmyelinisierte, langsam-leitende C-Fasern lokalisiert sind. Diese leiten Signale über die dorsalen Wurzelganglien zu den Hinterhörnern des Rückenmarks und weiter über den spinothalamischen Trakt zum Gehirn. (Abb. 1)

## Atopic dermatitis – options for rapid itch reduction

*Based on a lecture by Robert W Gruber*

University Hospital for Dermatology, Venereology and Allergology, Medical University Innsbruck

This overview summarizes the main pathomechanisms of pruritus in atopic dermatitis (AD) as well as current therapeutic strategies for this condition, placing a special focus on modern biologics and JAK inhibitors.

### Pruritus as the main symptom of atopic dermatitis (AD)

Pruritus is the main symptom of AD and is largely responsible for the disease burden. Children with moderate to severe AD experience severe stress due to the combination of multiple factors, such as sleep disorders, considerable psychosocial impairments (experienced by the children and their parents), skin pain, significant reductions in health-related quality of life, and associated atopic comorbidities (e.g., allergic rhinitis) [1-4].

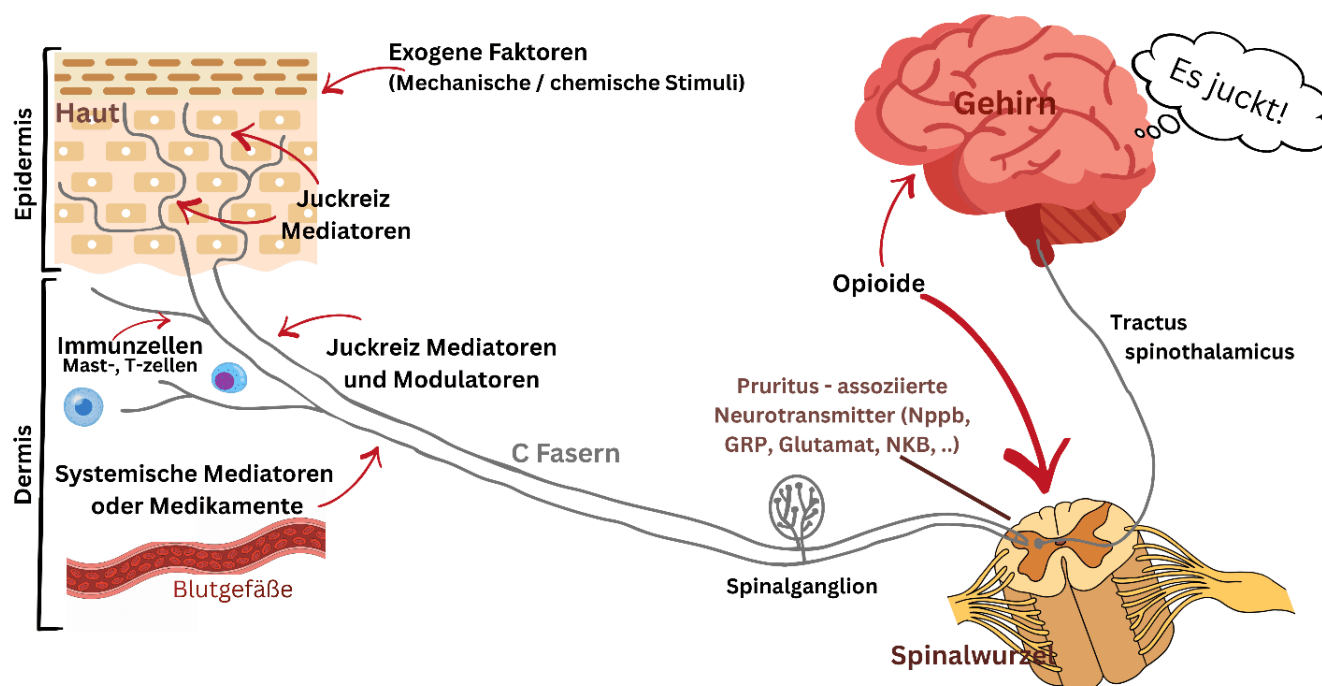
Up to 91% of patients with severe AD report that they experience moderate to severe itching on a daily basis. For 54%, this is the most distressing symptom; 61% describe unbearable itching that severely and negatively affects the quality of their sleep. The reduction in quality of life in children can be quantified using the CDLQI (10-point questionnaire), with scores >10 indicating significant reduction in quality of life. Pruritus leads to sleep disturbances (e.g., 81% have difficulty falling asleep) and increases the risk of depression or suicidal thoughts in the children, as well as psychological distress or depression in the parents [1, 5-7].

### Pathophysiology: barrier defect and type 2 immunity

AD occurs due to a combination of a structural barrier defect and dysregulation in the immune response. The barrier defect is genetically predisposed and results from, among other things, mutations in the genes coding for filaggrin and other structural proteins; this leads to xerosis cutis, increased permeability, and microbial dysbiosis.

At the same time, immune dysregulation and type 2 inflammation occur. The primary cytokines involved include IL-33, TSLP, IL-4, IL-13, and IL-31. These act directly on sensory nerve fibers and induce pruritus [8].

The pruritogenic signals originate in the dermis, where unmyelinated, slow-conducting C fibers are located. These fibers transmit signals via the dorsal root ganglia to the posterior horns of the spinal cord and onward via the spinothalamic tract to the brain. (Fig. 1)



**Abbildung 1.** Pruritus Transmissionsweg von der Haut in das Gehirn, nach [10] | **Figure 1.** Pruritus transmission pathway from the skin to the brain, according to [10]

Die C-Fasern in der Dermis können unter anderem durch exogene Faktoren, mechanische Stimuli (z.B. Kratzen) und chemische Mediatoren wie auch Signale aus Keratinozyten und Immun- bzw. Mastzellen aktiviert werden.

Bei gesunder Haut enden C-Fasern an der dermo-epidermalen Junktionszone. Bei AD kommt es jedoch zu einem epidermalen Auswachsen sensorischer Fasern, bedingt durch die Xerosis cutis, eine vermehrte Expression von Nerve Growth Factors (NFGs) in den Keratinozyten und erhöhte IL-33 Produktion [9]. Matrix-Metalloproteinasen erleichtern die Penetration in die Epidermis. Dies resultiert in einer Hyperinnervation der Epidermis und verstärktem pruritogenem Input [10].

Die topische Basistherapie zur Reduktion der Xerosis cutis ist daher essentiell, um die Barrierefunktion zu stabilisieren und stellt nach wie vor ein zentrales Therapieelement der AD dar [11].

Wesentlich für den chronischen Juckreiz bei AD sind Th2-Zytokine, insbesondere IL-4 und IL-13, die direkt sensorische Neurone über IL-4Rα/JAK1 aktivieren. IL-4 induziert eine TSLP-Expression, stimuliert prurizeptive Rezeptoren und verstärkt die IL-31-Wirkung (Pruritogen) durch Hochregulation von IL-31RA.

Auf dieser Pathophysiologie basieren moderne Therapien: Biologika und JAK-Inhibitoren, die eine rasche und deutliche Pruritusreduktion ermöglichen.

Beachtet werden sollte aber auch der Juckreiz-Kratz-Zyklus. Pruritus induziert Kratzen, Kratzen verstärkt die Entzündung und perpetuiert den Juckreiz. Zur Kratzreduktion eignen sich:

The C fibers in the dermis can be activated by exogenous factors, mechanical stimuli (e.g., scratching), and chemical mediators, as well as signals from keratinocytes and immune or mast cells.

In healthy skin, C fibers terminate in the dermo-epidermal junction zone. In AD patients, however, an epidermal outgrowth of sensory fibers due to xerosis cutis, increased expression of nerve growth factors (NFGs) in keratinocytes, and increased IL-33 production are observed [9]. Matrix metalloproteinases facilitate penetration into the epidermis. This results in epidermal hyperinnervation and increased pruritogenic relay [10].

Basic topical therapy is therefore needed to reduce xerosis cutis and stabilize the barrier function; this remains a central element of AD therapy [11].

Th2 cytokines, and especially IL-4 and IL-13, which directly activate sensory neurons via IL-4Rα/JAK1, play key roles in chronic itching in AD. IL-4 induces TSLP expression, stimulates pruriceptive receptors, and enhances the effect of IL-31 (pruritogen) by upregulating IL-31RA.

Modern therapies are based on this pathophysiology, namely biologics and JAK inhibitors, which rapidly and significantly reduce pruritus.

However, the itch-scratch cycle should also be considered. Pruritus induces scratching, and scratching intensifies inflammation, thus further stimulating itching. The following treatments are suitable for reducing scratching:

- Hautkühlung (z.B. gekühlte Cremes)
- Konsequente Applikation von Emollientien
- Alternative Hautstimulation (Reiben, Igelbälle)
- Ablenkung- und Entspannungstechniken.

### Therapie-Stufenplan für Kinder und Jugendliche mit AD

Der Stufenplan zur Therapie der AD bei Kinder und Jugendlichen umfasst 4 Stufen. Alle im Therapiestufenplan angeführten Therapeutika wirken auch gegen den Juckreiz. (Tab. 1)

- Skin cooling (e.g., cooled creams)
- Consistent application of emollients
- Alternative skin stimulation techniques (rubbing, hedgehog balls)
- Distraction and relaxation techniques

### Step-by-step treatment plan for children and adolescents with AD

The step-by-step plan for treating AD in children and adolescents comprises four steps. All of the therapeutic agents listed in this step-by-step treatment plan are also effective against itching. (Table 1)

**Tabelle 1.** Therapiestufenplan für Kinder und Jugendliche mit AD

| Therapiestufe/Schweregrad          | Empfohlene Maßnahmen                                                                              | Details/Beispiele                                                                           |
|------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. STUFE – mild<br>(Basistherapie) | Emollientien                                                                                      | Täglich, in ausreichender Menge; angepasst an Häufigkeit und Ausprägung der Hauttrockenheit |
|                                    | Meiden von Allergenen                                                                             | So weit wie möglich bei sensibilisierten Patienten                                          |
|                                    | Bildungsprogramme                                                                                 | Schulungen, strukturierte Patientenaufklärung                                               |
| 2. STUFE – mild/moderat            | Topische Kortikosteroide (TCS)/akut                                                               |                                                                                             |
|                                    | Topische Calcineurin-Inhibitoren (TCI)/reaktiv                                                    |                                                                                             |
|                                    | Feuchte Wickel/akut                                                                               |                                                                                             |
| 3. STUFE – moderat                 | TCS proaktiv                                                                                      |                                                                                             |
|                                    | TCI proaktiv                                                                                      |                                                                                             |
|                                    | NB-UVB oder mittlere Dosis UVA1                                                                   |                                                                                             |
|                                    | Psychosomatische Beratung                                                                         |                                                                                             |
| 4. STUFE – schwer                  | Biologika                                                                                         | Dupilumab, Lebrikizumab, Tralokinumab, Nemolizumab                                          |
|                                    | JAK-Inhibitoren                                                                                   | Abrocitinib, Baricitinib, Upadacitinib                                                      |
|                                    | Konventionelle systemische Therapie                                                               | Azathioprin, Cyclosporin A (CyA), Methotrexat (MTX)                                         |
| Begleitmaßnahmen<br>(alle Stufen)  | Zusätzliche antiseptische, antibiotische, antivirale oder antimykotische Therapie bei Infektionen |                                                                                             |
|                                    | Therapieadhärenz und Diagnose überprüfen bei unzureichendem Therapieansprechen                    |                                                                                             |

**Table 1.** Step-by-step treatment plan for children and adolescents with AD

| Therapy stage/Severity                | Recommended measures                                                               | Details/Examples                                                                               |
|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. STAGE – mild<br>(basic therapy)    | Emollients                                                                         | Applied daily in sufficient quantities; adjusted to the frequency and severity of skin dryness |
|                                       | Avoid allergens                                                                    | As far as possible in sensitized patients                                                      |
|                                       | Educational programs                                                               | Training courses, structured patient education                                                 |
| 2. STAGE – mild/moderate              | Topical corticosteroids (TCS)/acute                                                |                                                                                                |
|                                       | Topical calcineurin inhibitors (TCI)/reactive                                      |                                                                                                |
|                                       | Moist wraps/acute                                                                  |                                                                                                |
| 3. STAGE – moderate                   | TCS proactive                                                                      |                                                                                                |
|                                       | TCI proactive                                                                      |                                                                                                |
|                                       | NB-UVB or medium-dose UVA1                                                         |                                                                                                |
|                                       | Psychosomatic counseling                                                           |                                                                                                |
| 4. STAGE – severe                     | Biologics                                                                          | Dupilumab, lebrikizumab, tralokinumab, nemolizumab                                             |
|                                       | JAK inhibitors                                                                     | Abrocitinib, baricitinib, upadacitinib                                                         |
|                                       | Conventional systemic therapy                                                      | Azathioprine, cyclosporine A (CyA), methotrexate (MTX)                                         |
| Accompanying measures<br>(all stages) | Additional antiseptic, antibiotic, antiviral, or antifungal therapy for infections |                                                                                                |
|                                       | Check therapy adherence and diagnosis if response to therapy is insufficient       |                                                                                                |

Die 1. Stufe enthält die essentielle Basistherapie mit Emollientien, Meidung individueller Triggerfaktoren sowie die Neurodermitis-Schulungen (Kind und Eltern), die für alle Schweregrade der AD gilt.

In der 2.-3. Stufe, bei moderater AD, werden topische Calcineurininhibitoren (TCI) und topische Kortikosteroide (TCS) hinzugenommen. Hierbei sollten die unterschiedlichen Stärkeklassen der Steroide und auch Unterschiede in der Applikationsdauer und Frequenz (z.B. täglich in der akuten Phase, 2× pro Woche in der proaktiven Phase) berücksichtigt werden.

In der 4. Stufe, bei schwerer AD, setzt man Biologika und JAK-Inhibitoren ein. Daneben werden auch noch konventionelle Systemtherapeutika angeführt – heute aufgrund ungünstiger Sicherheitsprofile eher nachrangig einzuschätzen.

Bei unzureichendem Ansprechen ist stets die Überprüfung der Diagnose notwendig, insbesondere zum Ausschluss genetischer Erkrankungen. Superinfektionen erfordern gegebenenfalls antibiotische, antivirale oder antimykotische Zusatztherapien.

### Medikamentöse Therapie der AD

#### a) Topische Therapie

Topische Therapien umfassen primär TCS und TCI wie Pimecrolimus (ab 3. Lebensmonat zugelassen) sowie Tacrolimus (ab 2. Lebensjahr zugelassen).

Wichtig ist es, bei Kindern auf einen hohen therapeutischen Index topischer Kortikosteroide zu achten. Ein hoher therapeutischer Index beschreibt das Verhältnis zwischen wirksamer Konzentration und dem Auftreten unerwünschter Wirkungen. Er gibt somit an, wie groß die therapeutische Breite eines Präparates ist. Je höher der therapeutische Index, desto verlässlicher kann ein Wirkstoff eine ausreichende antientzündliche und antipruriginöse Wirkung bei gleichzeitig geringem Risiko für lokale oder systemische Nebenwirkungen erzielen [12]. (Tab. 2)

**Tabelle 2.** Therapeutischer Index topischer Kortikosteroide  
Farblich unterlegte Präparate sollten bei Kindern bevorzugt angewendet werden.

| Präparat                  | Therapeutischer Index | Wirkungsklasse |
|---------------------------|-----------------------|----------------|
| Hydrocortison             | 1.0                   | I              |
| Triamcinolonacetonix      | 1.06                  | II             |
| Hydrocortisonbutyrat      | 2.0                   | II             |
| Methylprednisolonaceponat | 2.0                   | II             |
| Prednicarbat              | 2.0                   | II             |
| Betamethasonvalerat       | 1.2                   | III            |
| Mometasonfuorat           | 2.0                   | III            |
| Clobetasolpropionat       | 1.5                   | IV             |

Stage 1 includes essential, basic therapy with emollients, avoidance of individual trigger factors, and atopic dermatitis training (for children and parents), which applies to all degrees of AD severity.

In stages 2–3, for patients with moderate AD, topical calcineurin inhibitors (TCI) and topical corticosteroids (TCS) are added. The different strengths of the classes of steroids and differences in application duration and frequency (e.g., daily in the acute phase, twice a week in the proactive phase) should be taken into account.

In stage 4, for patients with severe AD, biologics and JAK-inhibitors are used. In addition, conventional systemic therapies are also listed; today, however, these are considered less important due to their unfavorable safety profiles.

If the response is insufficient, the diagnosis must always be reviewed, in particular to rule out genetic diseases. Superinfections may require additional antibiotic, antiviral, or antifungal therapies.

### Drug therapy for AD

#### a) Topical therapy

Topical therapies primarily include TCS and TCI such as pimecrolimus (approved from 3 months of age onward) and tacrolimus (approved from 2 years of age onward).

It is important to ensure that topical corticosteroids used in children have a high therapeutic index. A high therapeutic index describes the ratio between the effective concentration and occurrence of undesirable effects, indicating the therapeutic range for a preparation. The higher the therapeutic index, the more reliably an active ingredient can achieve sufficient anti-inflammatory and antipruritic effects while simultaneously having a low risk of inducing local or systemic side effects [12]. (Table 2)

**Table 2.** Therapeutic index of topical corticosteroids  
Color-coded preparations are preferred for use in children.

| Preparation                  | Therapeutic index | Effect class |
|------------------------------|-------------------|--------------|
| Hydrocortisone               | 1.0               | I            |
| Triamcinolone acetonide      | 1.0               | II           |
| Hydrocortisone butyrate      | 2.0               | II           |
| Methylprednisolone aceponate | 2.0               | II           |
| Prednicarbate                | 2.0               | II           |
| Betamethasone valerate       | 1.2               | III          |
| Mometasone furoate           | 2.0               | III          |
| Clobetasol propionate        | 1.5               | IV           |

Eine einmal tägliche Anwendung von TCS ist ausreichend. Eine kontinuierliche Anwendung sollte nicht länger als drei Wochen erfolgen, und langsames Ausschleichen reduziert Rebound-Erscheinungen. Eine proaktive Therapie (2× wöchentlich) senkt das Risiko für Rezidive.

Im Jahr 2005 veröffentlichte die FDA eine Black-Box-Warnung für TCI. Grundlage dieser Warnung waren damals theoretische Sicherheitsbedenken sowie vereinzelte Berichte über kutane Malignome und Lymphome bei Patienten mit AD sowie aus tierexperimentellen Hochdosis-Modellen. Die Datenlage war jedoch heterogen, und ein kausaler Zusammenhang konnte nicht belegt werden. Die Warnung führte dennoch zu einer erheblichen Verunsicherung bei Ärzten und Eltern.

Inzwischen liegt eine robuste Evidenzlage vor, die diese Bedenken nicht bestätigt. Eine rezente Meta-Analyse, die 110 Studien mit insgesamt 3,4 Millionen AD-Patienten einschloss und einen Beobachtungszeitraum von bis zu 10 Jahren berücksichtigte, zeigte kein erhöhtes Risiko für kutane Malignome oder Lymphome unter TCI-Therapie. Dieses Ergebnis gilt altersunabhängig, geschlechtsunabhängig und unabhängig vom Schweregrad der AD [13].

#### b) Orale Antihistaminika

Orale H<sub>1</sub>-Antihistaminika bei Kindern können zur Therapie des Juckreizes versucht werden, zeigen als Monotherapie allerdings kaum antipruritische Wirksamkeit (Cochrane-Reviews). Ein Grund dafür dürfte sein, dass nur <5% der C-Fasern histaminsensitiv sind.

Es gibt nur eine anonymisiert kontrollierte Studie mit 20 Kindern, die die Wirkung von Antihistaminika der zweiten Generation (Olapatadin) belegt [14].

Antihistaminika der ersten Generation (Dimetinden, Diphenhydramin, Hydroxyzin) wirken sedierend, dadurch stärker antipruritisch. Sie sind aber nicht für die Langzeittherapie oder Schulkinder geeignet (Hangover, Lernschwierigkeiten) [15].

#### c) UV Therapie

UVA<sub>1</sub> und Narrowband(nb)-UVB wirken antiinflammatorisch und antipruritogen, sind aufgrund möglicher Langzeitrissen nicht vor der Pubertät empfohlen.

Eine finnische Registeranalyse (n > 4800; Follow-up 8,4 Jahre) zeigte bei Patient:innen mit AD und Psoriasis, ein erhöhtes Risiko für Plattenepithel-Karzinome, Basalzell-Karzinome und Melanome unter nb-UVB. Eine UV-Therapie gilt daher heutzutage nicht mehr als State of the Art bei Kindern mit AD [16, 17].

#### d) Systemtherapien

Die *systemisch-konventionellen Therapien* spielen in der aktuellen Behandlung der AD im Kindesalter lediglich eine untergeordnete Rolle. Von den klassischen Immunsuppressiva ist Ciclosporin A das einzige für AD zugelassene Systemtherapeutikum (ab dem 16. Lebensjahr). Methotrexat, Azathioprin, Mycophen-

An application of TCS once per day is sufficient. Continuous use should not exceed three weeks, and tapering the usage off gradually minimizes rebound effects. Proactive therapy (twice weekly) reduces the risk of recurrence.

In 2005, the FDA issued a black box warning for TCI. At the time, this warning was based on theoretical safety concerns and isolated reports of cutaneous malignancies and lymphomas in patients with AD, as well as in high-dose animal models. However, the data were heterogeneous, and a causal relationship could not be proven. Nevertheless, the warning caused considerable uncertainty among physicians and parents.

There is now robust evidence that does not support these concerns. A recent meta-analysis of 110 studies, including a total of 3.4 million AD patients and considering an observation period of up to 10 years, showed no increased risk of cutaneous malignancies or lymphomas in patients under TCI therapy. This result applies regardless of age, gender, and severity of AD [13].

#### b) Oral antihistamines

Oral H<sub>1</sub> antihistamines can be tried in children to treat itching, but they seem to have little antipruritic efficacy as a monotherapy (Cochrane reviews). One reason for this may be that only <5% of C-fibers are histamine-sensitive.

Only one anonymized controlled study involving 20 children provides evidence supporting the effectiveness of second-generation antihistamines (olopatadine) [14].

First-generation antihistamines (dimetindene, diphenhydramine, hydroxyzine) have a sedative effect, which makes them more effective for relieving itching; however, they are not suitable for long-term therapy or schoolchildren (hangover, learning difficulties) [15].

#### c) UV therapy

UVA<sub>1</sub> and narrowband (nb) UVB have anti-inflammatory and antipruritic effects, but are not recommended before puberty due to the potential long-term risks.

A Finnish registry analysis (n > 4,800; follow-up 8.4 years) showed an increased risk of squamous cell carcinoma, basal cell carcinoma, and melanoma under nb-UVB in patients with AD and psoriasis. UV therapy is therefore no longer considered state of the art for treating children with AD [16, 17].

#### d) Systemic therapies

*Systemic conventional therapies* play only a minor role in the current treatment of AD in children. Of the classic immunosuppressants, ciclosporin A is the only systemic therapy approved for AD (from the age of 16). Methotrexate, azathioprine, mycophenolate mofetil, and systemic glucocorticosteroids, on the other hand, are used exclusively off-label. These substances are associated with an

nolat-Mofetil sowie systemische Glukokortikosteroide werden hingegen ausschließlich off-label eingesetzt. Diese Substanzen sind mit einem erhöhten Risiko für potenziell schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen assoziiert, insbesondere bei längerer Therapiedauer, und führen zu einer gesteigerten Infektanfälligkeit. Angesichts dieser Sicherheitsaspekte und aufgrund der Verfügbarkeit wirksamerer und verträglicherer zielgerichteter Therapien haben konventionelle Immunsuppressiva in der modernen AD-Therapie deutlich an Bedeutung verloren [18].

Biologika und Januskinase-(JAK)-Inhibitoren stellen heute die First-Line-Systemtherapie bei moderat bis schwer ausgeprägter AD im Kindes- und Jugendalter dar.

Systemischen Biologika:

- Dupilumab, IL-4/13-Inhibition (ab 6. Lebensmonat)
- Tralokinumab, IL-13-Inhibition (ab 12. Lebensjahr)
- Lebrikizumab, IL-13-Inhibition (ab 12. Lebensjahr)
- Nemolizumab, IL-31-Rezeptor A-Inhibition (ab 12. Lebensjahr)

Systemische JAK-Inhibitoren inkludieren:

- Baricitinib, JAK1/2-Inhibition (ab 2. Lebensjahr)
- Upadacitinib, selektiver JAK1-Inhibitor (ab 12. Lebensjahr)
- Abrocitinib, selektiver JAK1-Inhibitor (ab 12. Lebensjahr)

**Tabelle 3.** Vergleichende Charakteristika von Biologika und JAK-Inhibitoren

| Kriterium                 | Biologika                                                                                                                                                                                          | JAK-Inhibitoren                                                                                                                                                                  |
|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Applikationsart           | s.c. (Fertigen/Fertigspritze)                                                                                                                                                                      | p.o. (Tabletten)                                                                                                                                                                 |
| Pruritusreduktion         | Langsam (Wochen), ab ca. 3 Monate; Therapiedauer, fast gleiche Wirkung wie JAKI                                                                                                                    | Schnell! (Tage)                                                                                                                                                                  |
| Halbwertszeit             | Lang                                                                                                                                                                                               | Kurz; Unterbrechungen leichter, Option für saisonal verschlimmernde Verläufe der AD                                                                                              |
| Nebenwirkungsspektrum     | Gering. Konjunktivitis (Dupilumab associated ocular surface disease (DAOSD)); Reaktion an Injektionsstelle.<br>Positive NW: Stärken virale Abwehr (Risiko für Ekzema herpeticum um ~50% reduziert) | Breit. Blutbildveränderungen; Erhöhung CK, LFP, Lipide; Verschlechterung NFP; respiratorische Infekte; Herpesvirus-Infektionen; erhöhtes Thromboseisiko; Akne; Nausea; Cephalaea |
| Langzeitsicherheitsprofil | Sicher (siehe Dupi OLE 2-Jahresdaten)                                                                                                                                                              | Nicht hinreichend bekannt                                                                                                                                                        |

increased risk of potentially serious adverse drug reactions, especially during prolonged therapy, and increase the susceptibility to infection. In view of these safety considerations and the availability of more effective and better-tolerated targeted therapies, conventional immunosuppressants have become significantly less important in modern AD therapy [18].

Biologics and Janus kinase (JAK) inhibitors are now the first-line systemic therapy for treating moderate to severe AD in children and adolescents.

Systemic biologics:

- Dupilumab, IL-4/13 inhibition (from 6 months of age)
- Tralokinumab, IL-13 inhibition (from 12 years of age)
- Lebrikizumab, IL-13 inhibition (from 12 years of age)
- Nemolizumab, IL-31 receptor A inhibition (from 12 years of age)

Systemic JAK inhibitors include:

- Baricitinib, JAK1/2 inhibition (from 2 years of age)
- Upadacitinib, selective JAK1 inhibitor (from 12 years of age)
- Abrocitinib, selective JAK1 inhibitor (from 12 years of age)

**Table 3.** Comparative characteristics of biologics and JAK inhibitors

| Criterion                | Biologics                                                                                                                                                                                              | JAK inhibitors                                                                                                                                                                      |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Method of administration | s.c. (pre-filled syringe)                                                                                                                                                                              | p.o. (tablets)                                                                                                                                                                      |
| Pruritus reduction       | Slow (weeks), from approx. 3 months; duration of therapy; almost the same effect as JAKI                                                                                                               | Fast! (days)                                                                                                                                                                        |
| Half-life                | Long                                                                                                                                                                                                   | Short; interruptions easier, option for seasonally aggravated courses of AD                                                                                                         |
| Range of side effects    | Low. Conjunctivitis (Dupilumab associated ocular surface disease (DAOSD)); reaction at injection site.<br>Positive side effects: Strengthens viral defense (risk of eczema herpeticum reduced by ~50%) | Broad. Blood count changes; increase in CK, LFP, lipids; worsening of NFP; respiratory infections; herpes virus infections; increased risk of thrombosis; acne; nausea; cephalalgia |
| Long-term safety profile | Safe (see Dupi OLE 2-year data)                                                                                                                                                                        | Not sufficiently known                                                                                                                                                              |

|                          |                       |                                                                                                       |
|--------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Labor-kontrollen         | Keine routine-mäßigen | Vor Therapiebeginn, 3 Monate nach Beginn, danach im Rahmen der Routine-untersuchungen (alle 6 Monate) |
| Screening-untersuchungen | Keine routinemäßigen  | Tuberkulose, Virushepatitis, MMR-Titer vor Therapiebeginn                                             |

Eine rezente Netzwerkanalyse verglich Lebrikizumab mit weiteren systemischen Monotherapien hinsichtlich der anti-pruritischen Wirksamkeit über 16 Wochen [19]. Die Analyse hinsichtlich einer IGA o/1-Antwort zeigt, dass Upadacitinib 30 mg die stärkste Pruritusreduktion aufweist, gefolgt von Upadacitinib 15 mg und Abrocitinib 200 mg. Dupilumab und Lebrikizumab vergleichbare Effekte erzielen, während Abrocitinib in niedriger Dosis (100 mg), Tralokinumab und Baricitinib im Vergleich am wenigsten starke Effekte zeigen.

Darüber hinaus gibt es seit kurzem den IL-31-Rezeptorantagonisten Nemolizumab. IL-31 ist ein zentraler pruritogener Mediator. Nemolizumab zeigt in Phase-III-Studien (ARCADIA 1 + 2, n=1700; Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit moderat-schwerer AD) eine hochsignifikante Reduktion des Pruritus, bereits ab Tag 2, ein EASI-75 Ansprechen von ca. 40%, sowie ein ausgezeichnetes Sicherheitsprofil ohne relevante Nebenwirkungen [20].

Die Daten deuten darauf hin, dass Nemolizumab insbesondere hinsichtlich Pruritus hochwirksam ist, während die Effekte auf Ekzeme etwas geringer ausfallen. Es ist für die AD zugelassen, derzeit jedoch noch in der „roten Box“ (eingeschränkte Verfügbarkeit/Markteinführung) [21].

Unabhängig von der gewählten Therapie ist eine consequente Verbesserung der Adhärenz von zentraler Bedeutung. Die effektivsten Maßnahmen umfassen:

- Umfassende Eltern- und Patientenschulungen,
- Bereitstellung verlässlicher Informationsmaterialien,
- Klärung von Missverständnissen,
- Führung eines Symptomtagebuchs,
- Identifikation individueller Motivatoren (z.B. bei Kindern Belohnungen, Tapferkeitsurkunden).

## Zusammenfassung

Pruritus ist das führende Symptom bei Kindern mit AD.

Die topische Basistherapie ist ein essentieller Bestandteil der Juckreizbehandlung und -kontrolle.

Topische Kortikosteroide und topische Calcineurininhibitoren sind effektiv und bei adäquater Anwendung auch sicher.

|                         |            |                                                                                                         |
|-------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Laborat-ory moni-toring | No routine | Before starting therapy, 3 months after starting, then as part of routine examinations (every 6 months) |
| Screening examina-tions | No routine | Tuberculosis, viral hepatitis, MMR titer before starting therapy                                        |

A recent network analysis compared lebrikizumab with other systemic monotherapies in terms of antipruritic efficacy over a 16-week period [19]. The analysis of the IGA o/1 response shows that upadacitinib 30 mg reduces pruritus most strongly, followed by upadacitinib 15 mg and abrocitinib 200 mg. Dupilumab and lebrikizumab have comparable effects, while low-dose abrocitinib (100 mg), tralokinumab, and baricitinib have the weakest effects in comparison.

In addition, the IL-31 receptor antagonist nemolizumab has recently become available. IL-31 is a key pruritogenic mediator. In phase III studies (ARCADIA 1 + 2, n = 1700; adolescents aged 12 years and older and adults with moderate-to-severe AD displayed a highly significant reduction in pruritus from day 2 onwards, an EASI-75 response of approximately 40%, and excellent safety profiles with no relevant side effects [20].

The data suggest that nemolizumab is particularly effective in treating pruritus, while its effects on eczema are somewhat less pronounced. It is approved for AD but is currently still in the “red box” (limited availability/market launch) [21].

Regardless of the therapy chosen, it is most important to observe consistent improvement in terms of adherence. The most effective measures for ensuring adherence include:

- Comprehensive parent and patient education
- Provision of reliable information materials
- Clarification of misunderstandings
- Encouraging patients to keep a symptom diary
- The identification of individual motivators (e.g., rewards, certificates of bravery for children).

## Summary

Pruritus is the leading symptom in children with AD.

Basic topical therapy is an essential part of itch treatment and control.

Topical corticosteroids and topical calcineurin inhibitors are effective and, when used appropriately, also safe.

Bei moderat-schwerer AD sollten Biologika und JAK-Inhibitoren als First-Line-Systemtherapie eingesetzt werden. Biologika bieten das günstigere Sicherheitsprofil, während JAK-Inhibitoren die schnellste Pruritusreduktion vermitteln.

Die Zusammenfassung des Vortrags wurde von Christine Wagger und Johann Bauer verfasst.

Wir danken dem Autor für die Durchsicht des Artikels.

**Korrespondenz:** editors@skinonline.at

In moderate to severe AD, biologics and JAK inhibitors should be used as first-line systemic therapy. Biologics offer a more favorable safety profile, while JAK inhibitors most quickly reduce pruritus.

The summary of the presentation was prepared by Christine Wagger und Johann Bauer.

We would like to thank the author for reviewing the article.

**Correspondence:** editors@skinonline.at

## Literatur | References

1. Alanne S, Nermes M, Söderlund R, Laitinen K. Quality of life in infants with atopic dermatitis and healthy infants: a follow-up from birth to 24 months. *Acta Paediatr.* 2011;100:e65-70.
2. Cheng BT, Paller AS, Griffith JW, Silverberg JL, Fishbein AB. Burden and characteristics of skin pain among children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10:1104-6.e1.
3. Weidinger S, Simpson EL, Silverberg JL, Barbarot S, Eckert L, Mina-Osorio P, et al. Burden of atopic dermatitis in paediatric patients: an international cross-sectional study. *Br J Dermatol.* 2024;190:846-57.
4. Weisshaar E, Diepgen TL, Bruckner T, Fartasch M, Kupfer J, Lob-Corzilius T, et al. Itch intensity evaluated in the German Atopic Dermatitis intervention study (GADIS): correlations with quality of life, coping behaviour and SCORAD severity in 823 children. *Acta Derm Venereol.* 2008;88:234-9.
5. Silverberg JL, Lei D, Yousaf M, Janmohamed SR, Vakharia PP, Chopra R, et al. Association of atopic dermatitis severity with cognitive function in adults. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83:1349-59.
6. Simpson EL, Gadkari A, Worm M, Soong W, Blauvelt A, Eckert L, et al. Dupilumab therapy provides clinically meaningful improvement in patient-reported outcomes (PROs): A phase IIb, randomized, placebo-controlled, clinical trial in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis (AD). *J Am Acad Dermatol.* 2016;75:506-15.
7. Ständer S. Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 2021;384:1136-43.
8. Xie M, Kong L, Li G, Chen Y, Hou L, Hou J. Atopic Dermatitis: Updated insights into pathophysiology and emerging therapies. *Drug Dev Res.* 2025;86:e70161.
9. Renkhold L, Wiegmann H, Pflleiderer B, Süer A, Zeidler C, Pereira MP, et al. Scratching increases epidermal neuronal branching and alters psychophysical testing responses in atopic dermatitis and brachioradial pruritus. *Front Mol Neurosci.* 2023;16:1260345.
10. Tominaga M, Takamori K. Peripheral itch sensitization in atopic dermatitis. *Allergol Int.* 2022;71:265-77.
11. Łacwik J, Kraik K, Laska J, Tota M, Sędek Ł, Gomułka K. IL-31/33 axis in atopic dermatitis. *Int J Mol Sci.* 2025;26:10162.
12. Lax SJ, Harvey J, Axon E, Howells L, Santer M, Ridd MJ, et al. Strategies for using topical corticosteroids in children and adults with eczema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;3:Cdo13356.
13. Devasenapathy N, Chu A, Wong M, Srivastava A, Ceccacci R, Lin C, et al. Cancer risk with topical calcineurin inhibitors, pimecrolimus and tacrolimus, for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Child Adolesc Health.* 2023;7:13-25.
14. Yamanaka K, Motomura E, Noro Y, Umeda K, Morikawa T, Umeda-Togami K, et al. Olopatadine, a non-sedating H1 antihistamine, decreases the nocturnal scratching without affecting sleep quality in atopic dermatitis. *Exp Dermatol.* 2015;24:227-9.
15. El Hachem M, Di Mauro G, Rotunno R, Giancristoforo S, De Ranieri C, Carlevaris CM, et al. Pruritus in pediatric patients with atopic dermatitis: a multidisciplinary approach – summary document from an Italian expert group. *Ital J Pediatr.* 2020;46:11.
16. Åkerla P, Pukkala E, Helminen M, Korhonen N, Karppinen T. Skin cancer risk of narrow-band UV-B (TL-01) phototherapy: A multi-center registry study with 4,815 Patients. *Acta Derm Venereol.* 2024;104:adv39927.
17. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32:850-78.
18. Lee HW, Ju YJ, Choi S, Rhew K, Sevileno SS, Choi MS. Atopic dermatitis management: from conventional therapies to biomarker-driven treatment approaches. *Biomol Ther (Seoul).* 2025;33:813-29.
19. Silverberg JL, Bieber T, Paller AS, Beck L, Kamata M, Puig L, et al. Lebrikizumab vs other systemic monotherapies for moderate-to-severe atopic dermatitis: network meta-analysis of efficacy. *Dermatol Ther (Heidelberg).* 2025;15:615-33.
20. Silverberg JL, Wollenberg A, Reich A, Thaçi D, Legat FJ, Papp KA, et al. Nemolizumab with concomitant topical therapy in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (ARCADIA 1 and ARCADIA 2): results from two replicate, double-blind, randomised controlled phase 3 trials. *Lancet.* 2024;404:445-60.
21. Augustin M, Tauber M, Sidbury R, Silverberg JL, Papp KA, Thaçi D, et al. Safety and efficacy of nemolizumab for atopic dermatitis up to 2 years in open-label extension study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2025;40:841-55.

## Differenzialdiagnose weißer Flecken und Streifen

Nach einem Vortrag von Peter Höger

Katholisches Kinderkrankenhaus Wilhelmstift, Hamburg

Hypo- oder Depigmentierungen („weiße Flecken“) resultieren primär aus Funktionsstörungen oder struktureller Schädigung von Melanozyten, die man in Form einer melanogenen Einheit in enger Verbindung mit den Keratinozyten findet. Melanozyten haben viele Aufgaben, synthetisieren Melanosomen, produzieren darin Melanin (u.a. Eumelanin und Phäomelanin, abhängig vom Hauttyp) und transferieren diese Organellen an umliegende Keratinozyten.

Über die Pigmentproduktion hinaus übernehmen Melanozyten jedoch auch eine Vielzahl immunologischer Funktionen: Sie beteiligen sich an der Erkennung pathogenassoziierter Muster (PAMPs) und gewebsassoziierter Gefahrensignale (DAMPs), sind in der Lage zu phagozytieren, modulieren Makrophagenaktivität, interagieren mit T-Lymphozyten und fungieren als immunologisch aktive Sensor- und Effektorzellen an der äußersten Hautbarriere. Damit sind sie integraler Bestandteil sowohl der angeborenen als auch der adaptiven Immunantwort [1, 2] (Abb. 1).

## Differential diagnoses of white spots and streaks

Based on a lecture by Peter Höger

Catholic Children's Hospital Wilhelmstift, Hamburg

Hypo- or depigmentation (characterized by white patches, also called vitiligo) primarily results from functional disorders or structural damage to melanocytes. These are found in the form of a melanogenic unit and in close association with keratinocytes. Melanocytes perform many functions: they synthesize melanosomes, produce melanin (including eumelanin and pheomelanin, depending on skin type) in these, and transfer these organelles to surrounding keratinocytes.

In addition to producing pigments, however, melanocytes also perform a variety of immunological functions: They participate in the recognition of pathogen-associated patterns (PAMPs) and tissue-associated danger signals (DAMPs), can perform phagocytosis, modulate macrophage activity, interact with T lymphocytes, and act as immunologically active sensor and effector cells at the outermost skin barrier. This makes them an integral part of both the innate and adaptive immune responses [1, 2] (Fig. 1).

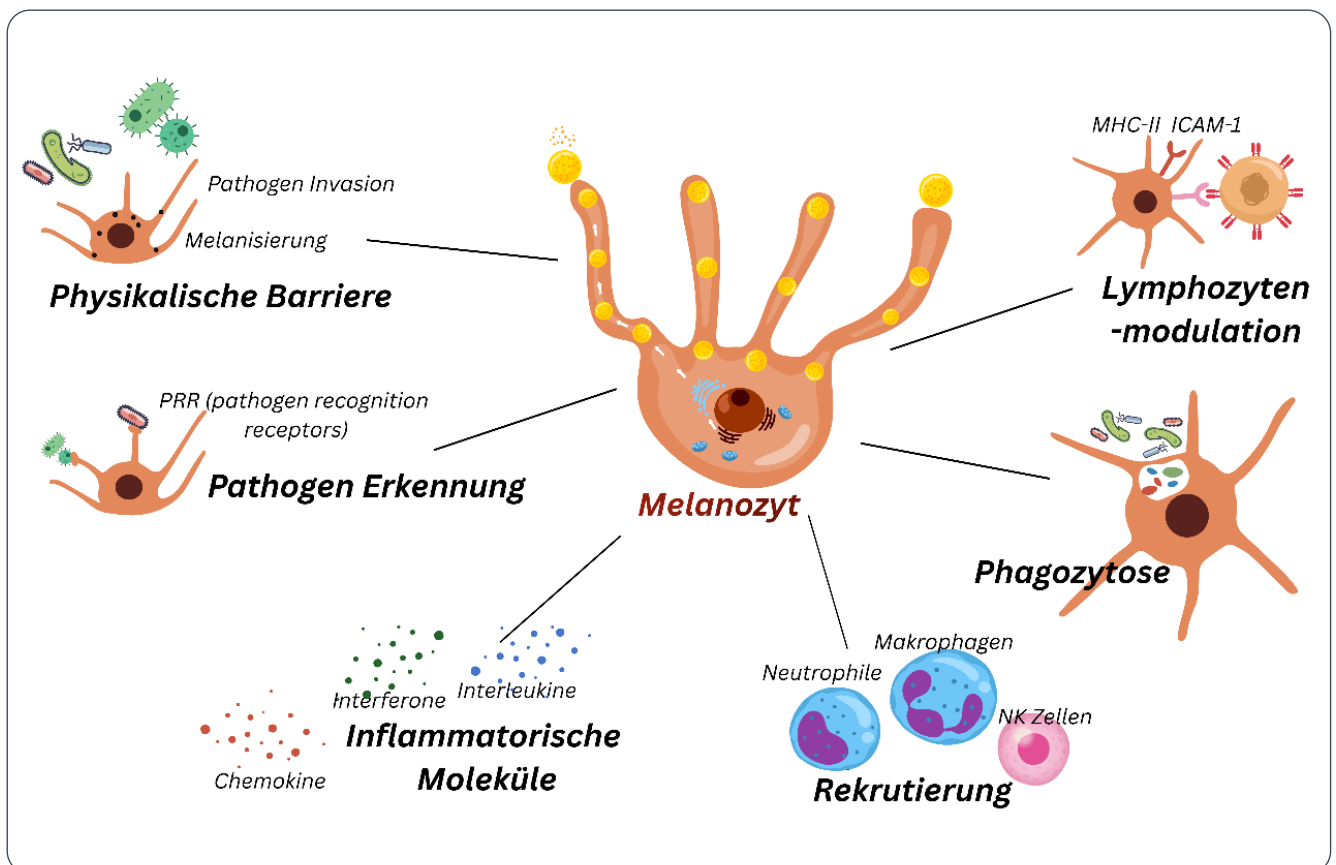


Abbildung 1. Melanozyten und Hautimmunität, nach Chen et al. 2022 [1]

Figure 1. Melanocytes and skin immunity, according to Chen et al. 2022 [1]

Die Vielfalt ihrer immunologischen Interaktionen erklärt, weshalb Melanozytendysfunktionen häufig im Kontext entzündlicher Dermatosen auftreten. Die Differenzialdiagnose hypopigmentierter oder depigmentierter Läsionen orientiert sich an mehreren Parametern: dem Zeitpunkt des Auftretens (kongenital versus erworben), der Anzahl und Verteilung (umschrieben versus disseminiert), der Anordnung (segmental versus nicht-segmental), der Begrenzung (scharf versus unscharf) sowie insbesondere der Quantität des Pigmentverlusts.

Letztere, also ob ein vollständiger Pigmentverlust (Amelanose) oder lediglich ein reduzierter Pigmentgehalt (Hypomelanose) vorliegt, lässt sich mittels *Wood-Licht*-Untersuchung in der Regel zuverlässig differenzieren. Mit UV-Licht bestrahlt, fluoresziert die depigmentierte Haut hellweiß.

### 1) Angeborene Leukodermien (Hypo- und Depigmentierungen)

#### Nävus anaemicus

Der Nävus anaemicus ist eine funktionelle Gefäßanomalie mit einer Prävalenz von ca. 1:100. Aufgrund lokaler Überempfindlichkeit  $\alpha$ -adrenerger Rezeptoren entsteht ein persistierendes, umschriebenes Areal vasokonstriktiver Hyporeaktivität. Mechanisches Reiben löst im Gegensatz zum Nävus depigmentosus *kein* Erythem aus. Klinisch ist der Befund harmlos; eine Assoziation besteht jedoch zur Neurofibromatose Typ 1 (9–51%), zu Phakomatosis pigmentovascularis und Nävus flammeus. Bei isoliertem Auftreten genügt eine kurze Elternaufklärung.

#### Nävus depigmentosus (Abb. 2A)

Der Nävus depigmentosus (Prävalenz ca. 1:200) beruht auf einem defekten Melanosomentransfer bei normaler Melanozytenzahl. Die Läsion ist stabil, lebenslang persistierend und UV-empfindlich. Wichtig für eine Differenzialdiagnose sind die Hypopigmentierungen bei der Tuberösen Sklerose (TSC), sogenannte „ash-leaf spots“, die typischerweise multipel auftreten [3].

**Abbildung 2A.**  
Nävus depigmentosus



Bildcredit: Peter Höger

The diversity of their immunological interactions explains why melanocyte dysfunctions often play a role in inflammatory dermatoses. The differential diagnosis of hypopigmented or depigmented lesions is made on the basis on several parameters: the time of onset (congenital versus acquired), the lesion number and distribution (circumscribed versus disseminated), the lesion arrangement (segmental versus non-segmental), the lesion border (sharp versus blurred), and, in particular, the severity of the pigmentation loss.

The latter, namely whether pigment loss is complete (amelanosis) or partial (hypomelanosis), can usually be reliably differentiated by performing a Wood's light examination. When irradiated with UV light, the depigmented skin fluoresces bright white.

### 1) Congenital leukoderma (hypo- and depigmentation)

#### Naevus anaemicus

Naevus anaemicus is a functional vascular anomaly with a prevalence of approximately 1:100. Local hypersensitivity of  $\alpha$ -adrenergic receptors causes a persistent, circumscribed area of vasoconstrictive hyporeactivity. Unlike in nevus depigmentosus, mechanical rubbing does *not* cause erythema. Clinically, the finding is harmless; however, this anomaly is associated with neurofibromatosis type 1 (9–51%), phakomatosis pigmentovascularis, and nevus flammeus. If it occurs in isolation, it is sufficient to give a brief explanation to the parents.

#### Naevus depigmentosus (Fig. 2A)

Naevus depigmentosus (prevalence approx. 1:200) occurs when the melanosome transfer process is defective, although a normal number of melanocytes is present.

The lesion is stable, persists throughout life, and is sensitive to UV light. Important differential diagnoses include hypopigmentation in tuberous sclerosis (TSC), known as “ash-leaf spots”, which typically occur in multiple locations [3].

**Figure 2A.**  
Naevus depigmentosus

## Tuberöse Sklerose

Die Tuberöse Sklerose (Prävalenz 1:6.000–1:10.000) ist eine genetisch autosomal dominante Erkrankung, verursacht durch pathogene Keimbahnmutationen in *TSC1* (Hamartin) oder *TSC2* (Tuberin) mit konsekutiver mTOR-Überaktivierung. Hypomelanotische Makulae (mehr als 3), insbesondere in „Eschenlaub-Form“, können als Erstsymptom auftreten und sind in 98% der Fälle vorhanden. Weitere kutane Zeichen können im Verlauf dazukommen, wie Angiofibrome (Adenoma sebaceum, Gesicht), Shagreen Patches (Bindegewebsnävi, meist lumbosakral), konfettiartige Depigmentierungen, sowie periunguale Veränderungen (Koenen-Tumoren), die als Fibrome zu werten sind [4].

Folgende extrakutane Organmanifestationen sind bei der Tuberösen Sklerose typisch:

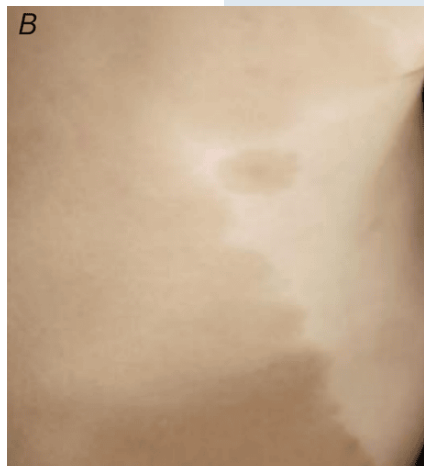
- Neurologisch: Epilepsie, Autismus, TSC-associated neuropsychiatric disorders (TAND), subependymale Riesenzellastrozytome. Die neurologische Beteiligung ist prognoseentscheidend, wobei nicht jeder Patient ein Anfallsleiden entwickelt
- Renal: Angiomyolipome (häufig Hämorrhagie, Niereninsuffizienz, selten Karzinome)
- Kardial: Rhabdomyome (können bereits pränatal oder bei Geburt vorliegen; häufig Arrhythmien, Obstruktion; erfordern eine Echokardiographie) [5]
- Pulmonal: Lymphangioliomyomatose (selten, v.a. bei Frauen)
- Weitere: Retina-Hamartome, Schmelzdefekte, Knochenzysten und Neoplasien.

## Piebaldismus (Abb. 2B)

Eine angeborene, umschriebene Hypopigmentierung findet sich auch beim Piebaldismus, einer autosomal-dominanten Erkrankung, die durch Mutationen im *KIT*-Gen verursacht wird (kodiert für Rezeptor-Tyrosinkinase). Die Klinik umfasst eine stabile, großflächige Leukodermie (angeborene Hypopigmentierung), die in 90% der Fälle mit einer weißen Haarsträhne (Poliose) einhergeht, welche allerdings nicht pathognomonisch für diese Erkrankung ist. Typisch sind pigmentierte „Inseln“ innerhalb der Leukodermie. Extrakutane Organmanifestationen liegen nicht vor. Komplikationen sind eine erhöhte Anfälligkeit für Sonnenbrand und Hautkrebs [4].

**Abbildung 2B.**

Piebaldismus: Scharf begrenzte Depigmentierungen kongenital, darin oft pigmentierte „Inseln“



Bildcredit: Peter Höger

## Tuberous sclerosis

Tuberous sclerosis (prevalence 1:6,000–1:10,000) is a genetically autosomal dominant disease caused by pathogenic germline mutations in *TSC1* (hamartin) or *TSC2* (tuberin) with consecutive mTOR overactivation. Hypomelanotic macules (more than three), especially those that show an “ash leaf” pattern, may be the first symptom and are present in 98% of cases. Other cutaneous signs may develop over time, such as angiofibromas (adenoma sebaceum, face), shagreen patches (connective tissue nevi, mostly lumbosacral), confetti-like patches indicating depigmentation, and periungual changes (Koenen tumors), which are considered fibromas [4].

The following extracutaneous organ manifestations are typical of tuberous sclerosis:

- Neurological: epilepsy, autism, TSC-associated neuropsychiatric disorders (TAND), subependymal giant cell astrocytomas. Neurological involvement is decisive for the prognosis, although not every patient develops seizures.
- Renal: Angiomyolipomas (frequent hemorrhage, renal insufficiency, rare carcinomas)
- Cardiac: Rhabdomyomas (may already be present prenatally or at birth; frequent arrhythmias, obstruction; require echocardiography) [5]
- Pulmonary: Lymphangioliomyomatosis (rare, especially in women)
- Other: Retinal hamartomas, enamel defects, bone cysts, and neoplasms.

## Piebaldism (Fig. 2B)

Congenital, circumscribed hypopigmentation is also found in piebaldism, an autosomal dominant disorder caused by mutations in the *KIT* gene (encoding receptor tyrosine kinase). The clinical picture includes stable, extensive leukoderma (congenital hypopigmentation), which is accompanied by a streak of white hair (poliosis) in 90% of cases and which is not pathognomonic for this disease. The presence of pigmented “islands” within the leukoderma is typical. No extracutaneous organ manifestations occur. Complications include an increased susceptibility to sunburn and skin cancer [4].

**Figure 2B.**

Piebaldism: sharply defined congenital depigmentation with pigmented “islands”

### Waardenburg-Syndrom

Abzugrenzen ist das Krankheitsbild des Waardenburg-Syndroms, das eine Prävalenz von 1:20.000 bis 1:40.000 aufweist (2–5% aller Fälle kongenitaler Hypakusis). Es wurden Mutationen in verschiedenen Genen (u.a. *PAX3*, *MITF*, *SNAI2*, *SOX10*, *EDN3* und *EDNRB*) nachgewiesen. Den verschiedenen Waardenburg-Subtypen (I–IV) gemeinsam ist die Kombination aus angeborenem Hörverlust bzw. Schwerhörigkeit (ein- oder beidseitig; wird beim Neugeborenen-Screening in der Regel entdeckt), mit Poliose sowie Pigmentstörung der Haut. Weitere Zeichen umfassen Iris-Heterochromie, einen erweiterten Interkanthus-Abstand (Hypertelorismus oder Dystopia canthorum) sowie Synophrys (Behaarung zwischen Augenbrauen). Das Syndrom ist phänotypisch komplex; Subtypen (z.B. Typ IV = Shah-Waardenburg oder Waardenburg-Hirschsprung-Syndrom) können mit Morbus Hirschsprung oder peripherer demyelinisierender Neuropathie sowie Vertigo assoziiert sein. Eine gründliche klinische Untersuchung sowie genetische Diagnostik ist indiziert [4].

### Pigmentmosaizismus (Abb. 3)

Der Pigmentmosaizismus ist eine häufige Entität in der Kinderdermatologie-Sprechstunde. Er manifestiert sich durch streifige oder lineare Pigmentanomalien, die entweder den Blaschko-Linien (Linien embryonaler Zellmigration, präfor-

### Waardenburg syndrome

The clinical picture of Waardenburg syndrome, which has a prevalence of 1:20,000 to 1:40,000 (2–5% of all cases of congenital hypacusis), must be distinguished from others. Mutations have been detected in various genes (including *PAX3*, *MITF*, *SNAI2*, *SOX10*, *EDN3*, and *EDNRB*). People with the various Waardenburg subtypes (I–IV) share a combination of congenital hearing loss or hearing impairment (unilateral or bilateral, usually detected during newborn screening), poliosis, and skin pigmentation disorders. Other signs include iris heterochromia, an enlarged intercanthus distance (hypertelorism or dystopia canthorum), and synophrys (hair between the eyebrows). The syndrome is phenotypically complex; subtypes (e.g., type IV = Shah-Waardenburg or Waardenburg-Hirschsprung syndrome) may be associated with Hirschsprung's disease or peripheral demyelinating neuropathy and vertigo. A thorough clinical examination and genetic diagnosis are indicated [4].

### Pigment mosaicism (Fig. 3)

Pigment mosaicism is a common entity in pediatric dermatology consultations. It manifests as streaky or linear pigment abnormalities that follow either Blaschko's lines (lines of embryonic cell migration), preformed anatom-



**Abbildung 3.** Pigmentmosaizismus: Hypopigmentierte, blaschkolineär angeordnete Linien



**Figure 3.** Pigment mosaicism: Hypopigmented, according to the lines of Blaschko

Bildcredit: Peter Höger

mierten anatomischen Segmenten oder unsystematisierten Mustern folgen. Trotz kongenitalen Ursprungs können diese Läsionen klinisch erst postnatal sichtbar werden, häufig nach Jahren oder initialer UV-Exposition [6, 7].

**Kasuistik:** Ein zehnjähriger Junge präsentierte ein seit dem 1.-3. Lebensjahr bestehendes, segmental begrenztes Depigmentationsareal thorakal und skapulär links, das laut elterlicher Angabe in diesem Segment graduell zunahm. Klinisch zeigte sich eine segmentale Hypomelanose, die unter Wood-Licht nicht die charakteristische Depigmentation der Vitiligo aufwies.

Die molekulargenetische Analyse identifizierte eine somatische *NRAS*-Mutation in Mosaikform (1,5% der Zellen). Dies begründet ein lokal erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines malignen Melanoms über Aktivierung des *RAS/MAPK*-Signalwegs, weshalb konsequenter UV-Schutz und regelmäßige dermatologische Nachsorge indiziert sind.

In seltenen Fällen liegt bei somatischen Mutationen (im Gewebe) gleichzeitig auch eine Keimbahnmutation (im Blut) vor, daher sollte neben einer genetischen Beratung auch eine Keimbahnanalyse erfolgen, um mögliche RASopathien zu erkennen, die, wenn sie homozygot vorliegen, sowohl für den Patienten selbst als auch für die Nachkommen klinische Relevanz besitzen (z.B. Organmanifestationen wie Skelettanomalien) [6, 7].

Nicht immer reflektiert der sichtbare Pigmentmosaizismus primär eine Anomalie des Pigments, sondern kann sekundär durch epidermale Naevi oder postinflammatorische Hypopigmentierungen entstehen. Daher ist neben visueller Inspektion auch palpatorische Beurteilung essenziell. Die molekulare Genetik epidermaler Nävi ist heterogen: somatische Mutationen u.a. in *mTOR*, *RHOA*, *USP9X*, *TFE3*, *KCNQ5*, *GNA11*, *PIK3CA* oder chromosomale Mosaizismen wurden beschrieben. Neurologische, ophthalmologische oder muskuloskelettale Begleitmanifestationen werden in etwa 15% der Fälle beschrieben. Bei diskreten Hautveränderungen ist eine solche Assoziation jedoch sehr unwahrscheinlich, so dass die Vermutung begründet ist, dass ein *Reporting Bias* besteht. Dementsprechend sollte nicht jedes Kind mit isolierten, diskreten Läsionen einer umfassenden Diagnostik unterzogen werden. Eine molekulargenetische Untersuchung ist nur bei ausgeprägten, systematisierten Befunden indiziert, insbesondere wenn ganze Segmente oder die gesamte Extremität, ggf. inklusive Haarregion, betroffen sind [8].

### Incontinentia pigmenti

Incontinentia pigmenti stellt eine Ausnahme unter den kongenitalen Hypopigmentierungen dar, da sie sich nicht primär als Hypopigmentation manifestiert. Die Prävalenz wird mit 2,3:100.000 angegeben (f:m = 20:1, XXY-Karyotyp). Ätiologisch liegt eine X-chromosomal-dominant vererbte Mutation im *IKBKG*-(*NEMO*-)Gen zugrunde. Die Erkrankung verläuft typischerweise in Phasen:

ical segments, or unsystematic patterns. Despite their congenital origin, these lesions may only become clinically visible postnatally, often after years or initial UV exposure [6, 7].

**Case report:** A ten-year-old boy presented with a segmentally limited area of depigmentation on the left side of his chest and shoulder blade that had been present since the age of 1–3 and, according to his parents, had gradually increased in this segment. Clinically, segmental hypomelanosis was observed that did not show the characteristic depigmentation of vitiligo under Wood's light.

A molecular genetic analysis identified a somatic *NRAS* mutation in mosaic form (1.53% of cells). This explains the locally increased risk of developing malignant melanoma via activation of the *RAS/MAPK* signaling pathway, which is why consistent UV protection and regular dermatological follow-up are indicated.

In rare cases, somatic mutations (in tissue) are accompanied by germline mutations (in blood); therefore, in addition to genetic counseling, a germline analysis should also be performed to detect possible RASopathies. If these are homozygous, they are clinically relevant for both the patient and their offspring (e.g., organ manifestations such as skeletal anomalies) [6, 7].

Visible pigment mosaicism does not always primarily reflect a pigment abnormality, but can also arise secondarily due to epidermal nevi or post-inflammatory hypopigmentation. Therefore, in addition to visual inspection, palpation is also essential. The molecular genetics of epidermal nevi are heterogeneous: somatic mutations in *mTOR*, *RHOA*, *USP9X*, *TFE3*, *KCNQ5*, *GNA11*, *PIK3CA*, among others, or chromosomal mosaicism have been described. Neurological, ophthalmological, or musculoskeletal manifestations are described in approximately 15% of cases. However, such an association is very unlikely in cases of discrete skin changes, suggesting that there is a reporting bias. Accordingly, not every child with isolated, discrete lesions should undergo comprehensive diagnostics. Molecular genetic testing is indicated only in cases of pronounced, systematic findings, especially when entire segments or the entire extremity, including the hair region, are affected [8].

### Incontinentia pigmenti

Incontinentia pigmenti represents an exception among congenital forms of hypopigmentation, as it does not primarily manifest as hypopigmentation. The prevalence is reported to be 2,3:100,000 (f:m = 20:1, XXY karyotype). The etiology is based on an X-linked dominant mutation in the *IKBKG* (*NEMO*) gene. The disease typically progresses in phases:

Phase 1: lineare Vesikel/Pusteln  
 Phase 2: lineare Hyperkeratose  
 Phase 3: lineare Hyperpigmentation  
 Phase 4: lineare Hypopigmentation und Atrophie

Die streifigen Hypopigmentierungen und Atrophien können sehr diskret sein und zeigen sich oft erst mit 6-12 Jahren. Sie treten häufig auch bei Müttern als Ausdruck der X-Inaktivierung (Überträger) auf. Nicht alle Phasen müssen strikt sequenziell oder vollständig ausgeprägt sein. Manche Kinder zeigen zu Beginn nur diskrete Pusteln oder subtile Hyperkeratosen, sodass die Diagnose verzögert gestellt wird.

Zahnanomalien treten hingegen in etwa 80-90% der Fälle auf. Sie können dann zur Untersuchung auf diskrete Hautveränderungen veranlassen und dann auch Anlass zu einer genetischen Untersuchung geben.

In unserer Kohorte in Hamburg mit ca. 30-40 Kindern mit Incontinentia pigmenti wiesen nur ca. 25% tatsächlich neurologische Manifestationen auf. Dies wird in der Literatur häufig überschätzt, dennoch ist eine gründliche klinische Untersuchung sowie ein regelmäßiges kinderärztliches Follow-up indiziert. Mögliche Komplikationen umfassen Epilepsie, kognitive Beeinträchtigung, zerebrale Insulte, Hypodontie, Schmelzanomalien, Retinopathien, Alopezie und Hyponychie [9].

Phase 1: linear vesicles/pustules  
 Phase 2: linear hyperkeratosis  
 Phase 3: linear hyperpigmentation  
 Phase 4: linear hypopigmentation and atrophy

The streaky hypopigmentation and atrophy can be very subtle and often first appear between the ages of 6 and 12. They also frequently occur in mothers as an expression of X inactivation (carriers). Not all phases need to be strictly sequential or fully pronounced. Some children initially show only discrete pustules or subtle hyperkeratosis, delaying diagnosis.

Dental abnormalities, on the other hand, occur in about 80–90% of cases. They can then prompt an examination for discrete skin changes and lead to genetic testing.

In our cohort in Hamburg of approximately 30–40 children with incontinentia pigmenti, only about 25% actually had neurological manifestations. This is often overestimated in the literature, but a thorough clinical examination and regular pediatric follow-up are still indicated. Possible complications include epilepsy, cognitive impairment, cerebral insults, hypodontia, enamel anomalies, retinopathies, alopecia, and hyponychia [9].

Diagnostischer Algorithmus kongenitaler Leukodermien (Abb. 4)

Diagnostic algorithm for congenital leukoderma (Fig. 4)

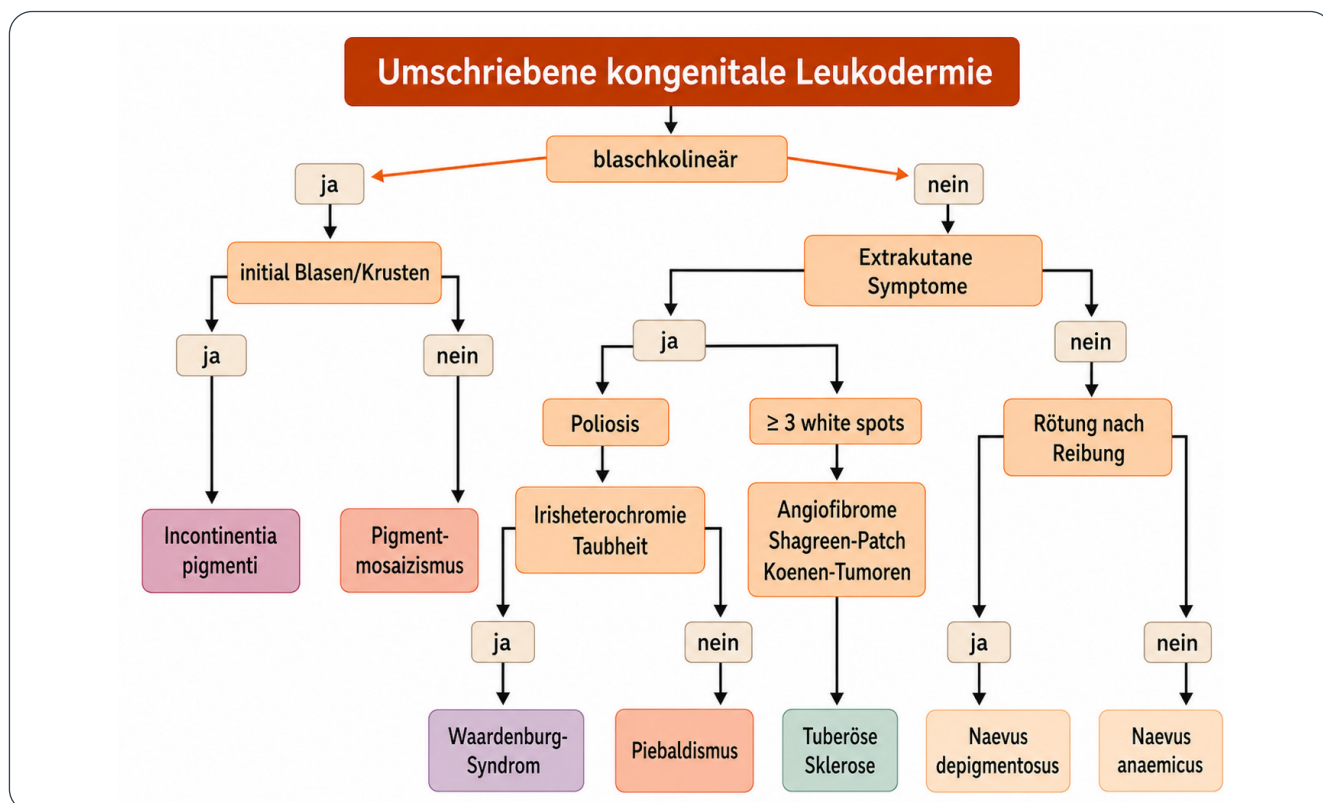


Abbildung 4. Diagnostischer Algorithmus bei kongenitalen Leukodermien (modifiziert nach: Höger P. Kinderdermatologie. Stuttgart: Thieme Verlag, 4. Aufl. 2021)

Figure 4. Diagnostic algorithm for congenital leukoderma (modified after: Höger P. Kinderdermatologie. Stuttgart: Thieme-Verlag, 4th ed. 2021)

Umschriebene kongenitale Leukodermien lassen sich, basierend auf ihrer topographischen Verteilung, in blaschkolineäre und nicht-blaschkolineäre Formen einteilen. Bei den nicht-blaschkolineären Formen ist die Frage entscheidend, ob extrakutane Manifestationen vorliegen. Fehlen diese, spricht dies für eine isolierte Läsion wie Nävus depigmentosus oder Nävus anemicus. Liegen extrakutane Befunde vor, ist eine gezielte Abklärung erforderlich, z.B. in Richtung Waardenburg-Syndrom (Irisheterochromie, kongenitaler Hörverlust), Piebaldismus oder tuberöse Sklerose (weniger als zwei weiße Flecken, Angiofibrome, Shagreen-Patch, Koenen-Tumoren).

## 2) Erworbene Hypopigmentierungen

Erworbene hypopigmentierte Läsionen stellen in der klinischen Praxis eine häufige Erscheinung dar.

Ein klassisches Beispiel ist die Pityriasis alba, charakterisiert durch unscharf begrenzte, hypopigmentierte Makulae, häufig im Wangenbereich lokalisiert und besonders auffällig bei Patienten mit höherem Phototyp. Histologisch zeigt sich eine spongiotische Dermatitis, vergleichbar mit der des atopischen Ekzems, weshalb die Pityriasis alba als hypomorphe Ekzemvariante betrachtet werden kann. Typischerweise fehlt ein ausgeprägter Pruritus, und die Läsionen müssen nicht mit Ekzemen an anderen Lokalisationen korrelieren. Therapeutisch kann bei relevantem Leidensdruck Pimecrolimus-Creme eingesetzt werden.

Die Pityriasis versicolor, eine durch *Malassezia*-Hefen verursachte Infektion, manifestiert sich je nach Hauttyp entweder durch hyper- oder hypopigmentierte, scharf begrenzte (fallweise leicht erhabene) Läsionen mit feiner Schuppung. Die Therapie erfolgt entsprechend antimykotisch.

Die Morphea guttata zeigt sich klinisch durch scharf begrenzte, tropfenförmige Maculae oder Papeln, bevorzugt am Rumpf. Diese Läsionen sind palpabel und können narbig regressieren. Die Abgrenzung zum extragenitalen Lichen sclerosus gestaltet sich häufig sowohl klinisch als auch histologisch schwierig.

Postinflammatorische Hypopigmentierungen stellen ein häufiges Phänomen in der pädiatrischen Dermatologie dar; auch postinflammatorische Hyperpigmentierungen treten regelmäßig auf. Die Manifestationen sind heterogen und können grundsätzlich nach allen entzündlichen Dermatosen auftreten. In der Regel handelt es sich um transiente Erscheinungen, deren Spontanremission erwartet werden kann.

Die klinische Differenzialdiagnose zur Mycosis fungoides (MF) gestaltet sich jedoch insbesondere bei persistierenden, ausgedehnten, fleckigen, unscharf begrenzten Hypopigmentierungen oft schwierig.

Bei langanhaltenden, unklaren Hypopigmentierungen sollte daher eine Hautbiopsie erfolgen. Besonders relevant ist dies

Circumscribed congenital leukoderma can be classified into forms that are arranged according to Blaschko's lines and forms without this pattern. Based on its topographical distribution. In forms that are not occurring along Blaschko lines, the decisive question is whether extracutaneous manifestations are present. If these are absent, this indicates an isolated lesion such as nevus depigmentosus or nevus anaemicus. If extracutaneous findings are present, a targeted investigation is necessary, e.g., to test for Waardenburg syndrome (iris heterochromia, congenital hearing loss), piebaldism, or tuberous sclerosis (fewer than two white spots, angiofibromas, shagreen patch, Koenen tumors).

## 2) Acquired hypopigmentation

Acquired hypopigmented lesions are a common occurrence in clinical practice.

A classic example is pityriasis alba, characterized by blurred, hypopigmented macules, often located in the cheek area and particularly noticeable in patients with a higher phototype. Histologically, spongiotic dermatitis is evident, comparable to that of atopic eczema, which is why pityriasis alba can be considered a hypomorphic variant of eczema. Typically, there is no pronounced pruritus, and the lesions do not necessarily correlate with eczema in other locations. Pimecrolimus cream can be used therapeutically if the condition causes significant distress.

Pityriasis versicolor, an infection caused by *Malassezia* yeasts, manifests itself depending on skin type either as hyper- or hypopigmented, sharply defined (sometimes slightly raised) lesions with fine scaling. Treatment is with antifungal agents.

Morphea guttata manifests clinically as sharply defined, drop-shaped macules or papules, predominantly on the trunk. These lesions are palpable and can regress with scarring. Distinguishing it from extragenital lichen sclerosus is often difficult, both clinically and histologically.

Post-inflammatory hypopigmentation is a common phenomenon in pediatric dermatology; post-inflammatory hyperpigmentation also occurs regularly. The manifestations are heterogeneous and can occur after any inflammatory dermatosis. As a rule, these are transient phenomena that can be expected to resolve spontaneously.

However, the clinical differential diagnosis of mycosis fungoides (MF) is often difficult, especially in cases of persistent, extensive, patchy, blurred hypopigmentation.

A skin biopsy should therefore be performed in cases of persistent, unclear hypopigmentation. This is particularly

bei Pityriasis lichenoides chronica (PLC), bei der postinflammatorische Hypopigmentierungen häufig und oft lange persistierend sind. Die PLC ist mit einer Persistenz klonaler T-Zellen assoziiert. In seltenen Fällen kann dies zur Entwicklung eines kutanen T-Zell-Lymphoms (CTCL) führen. Unter allen pädiatrischen CTCL-Fällen stellt die hypopigmentierte Form die häufigste Manifestation dar; etwa zwei Drittel der Fälle zeigen flächige oder follikulär betonte, fleckige Hypopigmentierungen. Auch bei scheinbar benignen postinflammatorischen Veränderungen sollte daher bei fehlender Besserung eine Biopsie erwogen werden [10, 11].

Bisher sind ca. 300 Fälle von CTCL bei Kindern unter 16 Jahren beschrieben. Die klinischen Manifestationen der Mycosis fungoides (MF) können häufige Dermatosen imitieren: die klassische Form wird mitunter als Ekzem fehlinterpretiert, die follikuläre Variante als Tinea corporis. Ein Staging ist im pädiatrischen Setting obligat, die Prognose bei Kindern überwiegend gut. Die Therapie erfolgt stadienabhängig [11]:

- Frühe MF-Läsionen: topische Kortikosteroide
- Hypopigmentierte oder ausgedehnte MF-Läsionen: Narrowband-UVB
- Refraktäre bzw. persistierende MF-Läsionen: topische Retinoide (z.B. Bexaroten-Gel) oder niedrig dosiertes Methotrexat.

### Nichtsegmentale Vitiligo

Die Vitiligo manifestiert sich in der Mehrzahl der Fälle im Kindes- und Jugendalter [12]. Die nichtsegmentale Vitiligo stellt die häufigste Form erworbener Hypopigmentierungen im Kindes- und Jugendalter dar. Die Prävalenz dieser Autoimmunerkrankung liegt bei etwa 0,84% im Alter von 4-11 Jahren und bei 1,2% im Alter von 12-17 Jahren.

Pathophysiologisch handelt es sich um eine autoimmun vermittelte Zerstörung der Melanozyten, bei der die normale Aktivierung der Melanozyten, die Melanosomen-Synthese sowie der Transfer von Melanosomen in die Keratinozyten durch ein entzündliches T-Zell-Infiltrat in der Epidermis gestört sind. Klinisch imponiert die Erkrankung durch scharf begrenzte, depigmentierte Makulae, typischerweise lokalisiert an Gesicht, Hals und den distalen Extremitäten.

Mehrere exogene Triggerfaktoren sind bekannt, darunter psychischer Stress, UV-Exposition und mechanische Einwirkungen (Köbner-Phänomen), beispielsweise im Bereich von Gürtelregion, Knie, Ellenbogen, Händen oder Gesicht. In einigen Fällen beginnt die Vitiligo mit Halo-Nävi (Sutton-Nävi), die als erstes klinisches Zeichen der Depigmentation auftreten und sogar zum Verlust angeborener Pigmentmale führen können [12].

Klinisch verläuft die Erkrankung heterogen: Bei vielen Kindern kommt der destruktive Immunprozess nach einer oder wenigen Läsionen zum Stillstand, während bei anderen eine Progression bis zur nahezu vollständigen Depigmentation erfolgen kann.

relevant in pityriasis lichenoides chronica (PLC), in which post-inflammatory hypopigmentation is common and often persistent. PLC is associated with the persistence of clonal T cells. In rare cases, this can lead to the development of cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). Among all pediatric CTCL cases, the hypopigmented form is the most common manifestation; about two-thirds of cases show extensive or follicular patchy hypopigmentation. Even in cases of apparently benign post-inflammatory changes, a biopsy should therefore be considered if no improvement is observed [10, 11].

To date, approximately 300 cases of CTCL in children under the age of 16 have been described. The clinical manifestations of mycosis fungoides (MF) can mimic common dermatoses: the classic form is sometimes misinterpreted as eczema, and the follicular variant as tinea corporis. Staging is mandatory in the pediatric setting, and the prognosis in children is generally good. The treatment depends on the stage [11]:

- Early MF lesions: topical corticosteroids
- Hypopigmented or extensive MF lesions: narrow-band UVB
- Refractory or persistent MF lesions: topical retinoids (e.g., bexarotene gel) or low-dose methotrexate

### Non-segmental vitiligo

In the majority of cases, vitiligo manifests itself in childhood and adolescence. Non-segmental vitiligo is the most common form of acquired hypopigmentation in children and adolescents. The prevalence of this autoimmune disease is approximately 0.84% in the 4–11 age group and 1.2% in the 12–17 age group.

Pathophysiologically, it indicates the autoimmune-mediated destruction of melanocytes, whereby the normal activation of melanocytes, melanosome synthesis, and the transfer of melanosomes to keratinocytes are disrupted by an inflammatory T-cell infiltrate in the epidermis. Clinically, the disease manifests as sharply defined, depigmented macules, typically located on the face, neck, and distal extremities.

Several exogenous triggers are known, including psychological stress, UV exposure, and mechanical effects (Koebner phenomenon), for example, in the belt region, knees, elbows, hands, or face. In some cases, vitiligo begins with halo nevi (Sutton nevi), which are the first clinical sign of depigmentation and can even lead to the loss of congenital pigmented moles [12].

Clinically, the disease takes a heterogeneous course: in many children, the destructive immune process comes to a halt after one or a few lesions appear, while in others, it can progress to almost complete depigmentation.

Genetisch handelt es sich überwiegend um ein polygenes Krankheitsbild, wobei bestimmte HLA-Typen mit der Erkrankung assoziiert sind. Die seltener auftretende segmentale Vitiligo, die angeboren oder postnatal erworben sein kann, beruht auf einem somatischen Mosaizismus; eine neurogene Komponente wird bei diesem Subtyp ebenfalls diskutiert [12].

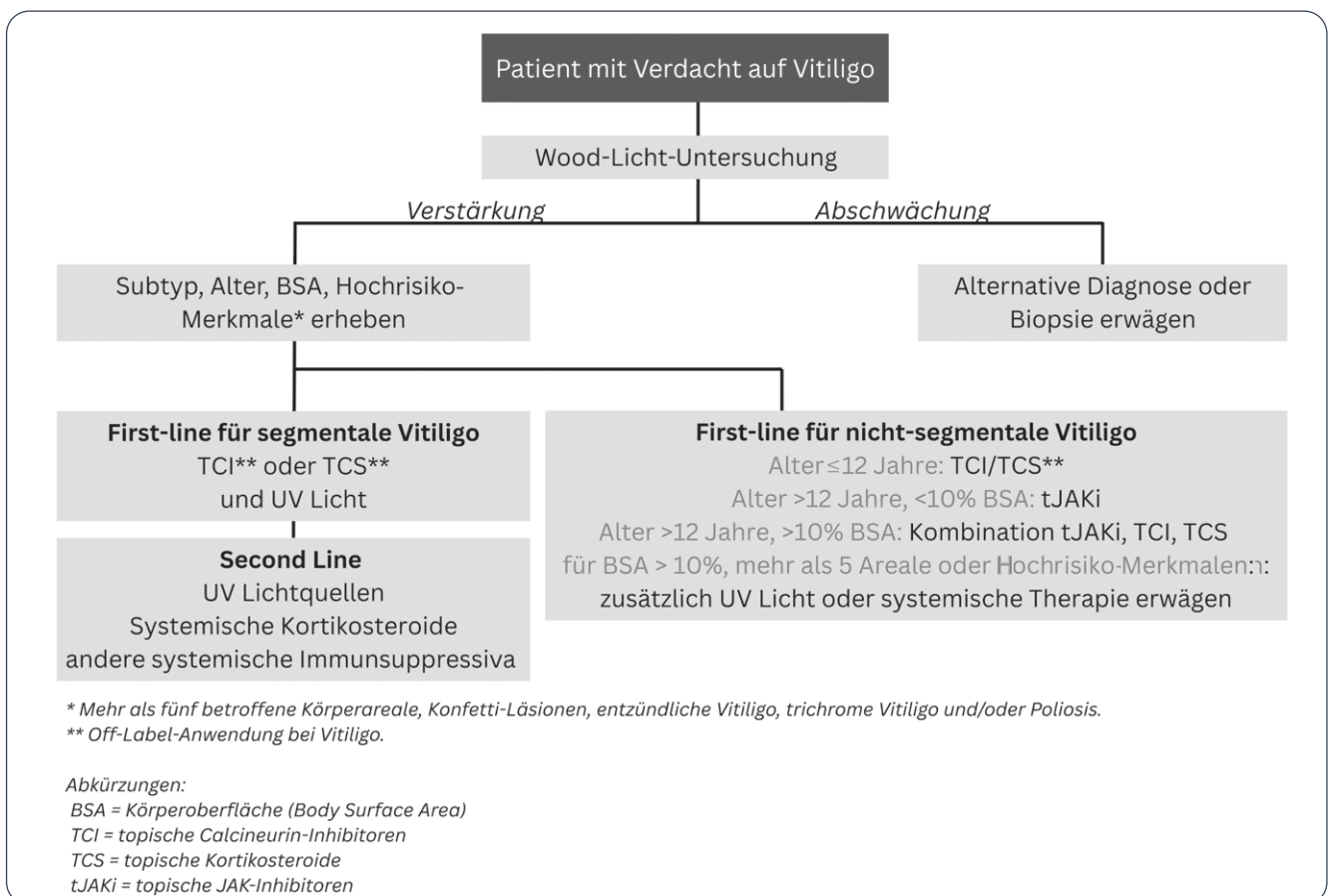
Nichtsegmentale Vitiligo zeigt assoziative Korrelationen zu weiteren Autoimmunerkrankungen, am häufigsten zu Morphea, wobei die differenzialdiagnostische Abgrenzung insbesondere im Frühstadium klinisch herausfordernd sein kann. Weitere Assoziationen bestehen mit Psoriasis, atopischer Dermatitis, Alopecia areata sowie Hashimoto-Thyreoiditis. Aus diesem Grund sollte initial zumindest einmalig eine Labordiagnostik der Schilddrüsenfunktion erfolgen, um subklinische (Hashimoto-)Thyreoiditis frühzeitig zu erkennen [13].

Zur klinischen Diagnostik ist erneut die Wood-Licht-Untersuchung ein wertvolles Instrument, insbesondere zur Diagnosesicherung. Ergänzend können Aktivitätsscores helfen, die Indikation zur Therapie festzulegen, wobei eine Behandlung primär bei dynamischen Läsionen und signifikantem Leidensdruck oder kosmetischer Beeinträchtigung indiziert ist. Grundsätzlich sollte jede Therapieentscheidung bei pädiatrischen Patienten sorgfältig abgewogen werden; bei fehlendem Leidensdruck ist eine Intervention eher nicht in jedem Fall erforderlich [14]. (Abb. 5)

Genetically, it is predominantly a polygenic disease, with certain HLA types associated with the disease. The rarer segmental vitiligo, which can be congenital or acquired postnatally, is based on somatic mosaicism; a neurogenic component is also discussed in this subtype.

Non-segmental vitiligo shows associative correlations with other autoimmune diseases, most commonly morphea, although differential diagnosis can be clinically challenging, especially in the early stages. Further associations exist with psoriasis, atopic dermatitis, alopecia areata, and Hashimoto's thyroiditis. For this reason, laboratory diagnostics of thyroid function should be performed at least once initially in order to detect subclinical (Hashimoto's) thyroiditis at an early stage [13].

Once again, Wood's light examination is a valuable tool for clinical diagnosis, especially for confirming the diagnosis. In addition, activity scores can help to determine the indication for therapy, whereby treatment is primarily indicated for dynamic lesions and significant psychological distress or cosmetic impairment. In principle, every treatment decision in pediatric patients should be carefully considered; if there is no psychological distress, intervention is not always necessary [14]. (Fig. 5)



**Abbildung 5.** Nichtsegmentale Vitiligo: Therapiealgorithmus, nach Renert-Yuval et al. [14].

**Figure 5.** Non-segmental vitiligo: treatment algorithm, according to Renert-Yuval et al. [14].

Jeder Patient mit Vitiligo sollte einer klinischen Untersuchung unterzogen werden, jedoch ist nicht jede hypopigmentierte Läsion automatisch als Vitiligo zu werten. Nach gesicherter Diagnose erfolgt die Kartierung von Verteilung und Ausmaß der Depigmentierung. Eine Hautbiopsie ist nicht erforderlich, sofern die klinische Diagnose eindeutig ist.

Als Erstlinientherapie gelten topische Calcineurin-Inhibitoren im Gesichtsbereich, während außerhalb des Gesichts topische Kortikosteroide bevorzugt eingesetzt werden. Bei ausgedehnten Läsionen oder älteren Kindern kann ergänzend Narrowband-UVB (NB-UVB) zur Induktion der Repigmentierung angewandt werden.

Bei unzureichendem Ansprechen oder progredientem Verlauf kann bei postadoleszenten Patienten eine PUVA-Therapie erwogen werden. Darüber hinaus stehen aktuell topische JAK-Inhibitoren ab 12 Jahren zur Verfügung, mit potenzieller Erweiterung auf jüngere Kinder (voraussichtlich ab 6 Jahren) in den nächsten Jahren. Phase-III-Studien zeigen, dass bei 2× täglicher Anwendung von 1,5% Ruxolitinib Creme bei 30% der Patient:innen nach 24 Wochen ein F-VASI75 (Facial Vitiligo Area Scoring Index – mindestens 75% Verbesserung gegenüber Ausgangswert) erreicht werden kann, gegenüber 7-11% unter Placebo. Die relative Wirksamkeit dieser Substanzen im Vergleich zu etablierten Therapien ist derzeit noch nicht abschließend evaluiert; die Kosten liegen deutlich über denen der Standardtherapien [15].

Mit Tacrolimus 0,1% wurden in Studien tatsächlich sehr gute Ergebnisse erzielt, wobei in indirekten Vergleichen bis zu 65% der Patienten nach 24 Wochen eine Repigmentierung von >75% zeigten [16]. Trotz der Off-Label-Indikation stellt die langjährige Sicherheits- und Erfahrungsbasis von Tacrolimus-Salbe in der Behandlung der Atopischen Dermatitis bei Kindern einen wesentlichen Vorteil dar, insbesondere für die Behandlung von Gesichtsarealen mit hohem Stigmatisierungspotenzial. Die Rezidivrate beträgt etwa 40% nach 48 Wochen. Aktuelle Studien prüfen Optimierungsstrategien der topischen Therapien hinsichtlich Intervalltherapien, um den Repigmentierungserfolg langfristig aufrechtzuerhalten.

## Zusammenfassung

Kongenitale und erworbene Hypo- und Depigmentierungen im Kindesalter umfassen ein breites Spektrum differenzialdiagnostisch relevanter Erkrankungen, deren Einordnung präzise klinische, genetische und, je nach Verdachtsmoment, auch histologische Untersuchungen erfordert. Entscheidend sind dabei Muster, Ausdehnung, Quantität des Pigmentverlusts und assoziierte Komorbiditäten, da diese Rückschlüsse auf zugrunde liegende Pathomechanismen wie Melanozytendysfunktion, Störungen der Pigmentsynthese, vaskuläre Anomalien, postinflammatorische Veränderungen oder somatischen Mosaizismus ermöglichen. Während viele kongenitale Formen stabil und klinisch harmlos verlaufen, können syndromale Assoziationen (etwa bei Tuberöser Sklerose, Waar-

Every patient with vitiligo should undergo a clinical examination, but not every hypopigmented lesion should automatically be considered vitiligo. Once the diagnosis has been confirmed, the distribution and extent of depigmentation should be mapped. A skin biopsy is not necessary if the clinical diagnosis is clear.

Topical calcineurin inhibitors are considered the first-line treatment for lesions on the face, while topical corticosteroids are preferred for areas outside the face. In cases of extensive lesions or in older children, narrowband UVB (NB-UVB) can be used as a complementary treatment to induce repigmentation.

In post-adolescent patients, PUVA therapy may be considered in cases of insufficient response or progressive disease. In addition, topical JAK inhibitors are currently available for patients aged 12 years and older, with potential expansion to younger children (expected to be 6 years and older) in the coming years. Phase 3 studies show that with twice-daily application of 1.5% ruxolitinib cream, 30% of patients achieve an F-VASI75 (Facial Vitiligo Area Scoring Index – at least 75% improvement from baseline) after 24 weeks, compared to 7–11% with placebo. The relative efficacy of these substances compared to established therapies has not yet been conclusively evaluated; the costs are significantly higher than those of standard therapies [15].

Studies have shown very good results with tacrolimus 0.1%, with indirect comparisons revealing that up to 65% of patients display repigmentation of >75% after 24 weeks [16]. Despite its off-label indication, the long-standing safety of and experience with tacrolimus ointment in the treatment of atopic dermatitis in children represents a significant advantage, especially for the treatment of facial areas with high stigmatization potential. The recurrence rate is approximately 40% after 48 weeks. Current studies are investigating optimization strategies for topical therapies, and specifically for interval therapies, in order to maintain repigmentation success in the long term.

## Summary

Congenital and acquired hypo- and depigmentation in childhood encompass a broad spectrum of differentially diagnostically relevant diseases, the classification of which requires precise clinical, genetic, and, depending on the suspected cause, histological examinations. The pattern, extent, and quantity of pigment loss and associated comorbidities are vital information, as they allow conclusions to be drawn about underlying pathomechanisms, such as melanocyte dysfunction, pigment synthesis disorders, vascular anomalies, post-inflammatory changes, or somatic mosaicism. While many congenital forms are stable and clinically harmless, syndromic associations (e.g., tuberous sclerosis, Waardenburg syn-

denburg-Syndrom oder Incontinentia pigmenti) wichtige Hinweise auf extrakutane Organbeteiligungen liefern.

Die Wood-Licht-Untersuchung bleibt ein zentrales, unkompliziertes diagnostisches Instrument, während therapeutische Entscheidungen individuell und insbesondere im Kindesalter unter Berücksichtigung von Aktivität, Progression und psychosozialen Leidensdruck getroffen werden sollten.

Die Zusammenfassung des Vortrags wurde von Johann Bauer auf der Basis eines K.I. Transkriptes erstellt.

**Korrespondenz:** editors@skinonline.at

drome, or incontinentia pigmenti) can provide important clues indicating extracutaneous organ involvement.

Wood's light examination remains a central, uncomplicated diagnostic tool, while therapeutic decisions should be made on an individual basis, especially in children, taking into account activity, progression, and psychosocial distress.

The summary of the presentation was prepared by Johann Bauer on the basis of an A.I. Transcript.

**Correspondence:** editors@skinonline.at

## Literatur | References

1. Chen YY, Liu LP, Zhou H, Zheng YW, Li YM. Recognition of melanocytes in immuno-neuroendocrinology and circadian rhythms: beyond the conventional melanin synthesis. *Cells*. 2022;11.
2. Hushcha Y, Blo I, Oton-Gonzalez L, Mauro GD, Martini F, Tognon M, et al. microRNAs in the regulation of melanogenesis. *Int J Mol Sci*. 2021;22.
3. Kingston P, Jones M, Luu M. Common causes of hypopigmentation in children. *Pediatr Rev*. 2025;46:545-56.
4. Pavone P, Pappalardo XG, Greco F, Parano C, Falsaperla R, Polizzi A, et al. Congenital localized hypopigmentation disorders as a clue of severe neurologic involvement: an update review. *J Child Neurol*. 2025;40:708-21.
5. Rathore B, Adamson ME, Berklite LE, Debnath P, Kline-Fath BM, Miles KG, et al. Fetal cardiac masses. *Pediatr Radiol*. 2025;55:2400-16.
6. Kinsler VA. Mosaic disorders affecting pigmentation - part 1: how to make a clinical diagnosis. *Br J Dermatol*. 2025;193:819-29.
7. Kinsler VA. Mosaic disorders affecting pigmentation - part 2: how to make a genetic diagnosis. *Br J Dermatol*. 2025;193:1047-55.
8. Pagani K, Plumtpe I, Amin S, Lal K, Wiss K, Belazarian L. Low rates of neurological abnormalities in patients with pigmentary mosaicism: a retrospective cohort study from a tertiary dermatology center. *Pediatr Dermatol*. 2023;40:446-51.
9. Scheuerle AE, Ursini MV. Incontinentia pigmenti. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle: University of Washington; 2025.
10. Hodak E, Amitay-Laish I, Bagot M, Battistella M, Ben Amittai D, Cozzio A, et al. ISCL/EORTC-CLTG/USCLC recommendations for the diagnosis, staging and treatment of early-stage paediatric mycosis fungoides: a modified Delphi consensus. Part one: diagnosis and staging. *Br J Dermatol*. 2025;193:405-14.
11. Mirmovich Morvay O, Ramon M, Khamaysi Z, Avitan-Hersh E. Paediatric mycosis fungoides: clinical variants, treatment modalities and response to therapy. *Acta Derm Venereol*. 2023;103:adv6557.
12. Bergqvist C, Ezzedine K. Vitiligo: a review. *Dermatology*. 2020;236:571-92.
13. Lim JH, Lew BL, Sim WY, Kwon SH. Incidence of childhood-onset vitiligo and increased risk of atopic dermatitis, autoimmune diseases, and psoriasis: a nationwide population-based study. *J Am Acad Dermatol*. 2022;87:1196-8.
14. Renert-Yuval Y, Ezzedine K, Grimes P, Rosmarin D, Eichenfield LF, Castelo-Soccio L, et al. Expert recommendations on use of topical therapeutics for vitiligo in pediatric, adolescent, and young adult patients. *JAMA Dermatol*. 2024;160:453-61.
15. Rosmarin D, Passeron T, Pandya AG, Grimes P, Harris JE, Desai SR, et al. Two phase 3, randomized, controlled trials of ruxolitinib cream for vitiligo. *N Engl J Med*. 2022;387:1445-55.
16. Seneschal J, Duplaine A, Maillard H, Passeron T, Andreu N, Lassalle R, et al. Efficacy and safety of tacrolimus 0.1% for the treatment of facial vitiligo: a multicenter randomized, double-blinded, vehicle-controlled study. *J Invest Dermatol*. 2021;141:1728-34.

<https://doi.org/10.61783/oegdv11023>

## Das Rote Baby – klinisches Management

Nach einem Vortrag von Hagen Ott, Sektionsleitung integrierte Kinderdermatologie (iKinD), Facharzt für Haut- und Geschlechtskrankheiten, Facharzt für Kinder und Jugendmedizin Zusatzbezeichnung Allergologie, iSPZ Hauner, LMU München

### Einleitung | Terminologie

Die neonatale und infantile Erythrodermie (NIE) stellt ein seltenes, aber potenziell lebensbedrohliches Syndrom unterschiedlicher Ätiologie dar.

Die Neonatalperiode umfasst die ersten 28 Lebenstage, während das Säuglingsalter den Zeitraum vom 2. bis 12. Lebensmonat bezeichnet.

Eine Erythrodermie wird definiert als generalisiertes und persistierendes Erythem der Haut mit Beteiligung von mindestens 90% der Körperoberfläche. Flüchtige Erytheme, wie sie beispielsweise bei Mastozytose auftreten (sogenannte Flush-Reaktionen), erfüllen diese Definition nicht.

### Neonatale infantile Erythrodermie (NIE) – eine Multi-system-Erkrankung

Bis zum Beweis des Gegenteils ist die NIE als Multisystemerkrankung zu betrachten. Aufgrund der eingeschränkten epidermalen Barrierefunktion besteht ein erhebliches systemisches Risiko für die Betroffenen, das auch bei Ichthyosen bzw. den sog. Kollodium-Babys auftreten kann.

**Tabelle 1.** Risiken der infantilen Erythrodermie

|                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gestörte Homöostase                                                                                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Hypothermie</li> <li>■ (Hypertone) Dehydratation (mit Risiko für Sinusvenenthrombosen)</li> <li>■ Elektrolytstörungen (v.a. Hypernatriämie)</li> </ul>                                |
| Schwere Hautsymptome                                                                                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Quälender Pruritus</li> <li>■ Schmerzen, Erosionen, Ulzerationen</li> <li>■ Blasenbildung, Exfoliation</li> </ul>                                                                     |
| Erhöhtes Risiko für Infektionen<br>(dies stellt aber keine Indikation dar, primär alle Kinder mit Erythrodermie antibiotisch zu therapieren) | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Bakterielle Hautinfektionen (v.a. durch grampositive Kokken und <i>Staphylococcus aureus</i>)</li> <li>■ Virale Hautinfektionen</li> <li>■ Systemische Infektionen, Sepsis</li> </ul> |
| Psychosoziale Belastungen (Auswahl)                                                                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Eingeschränktes frühes Bonding</li> <li>■ Angst (Patient, Eltern, Geschwister)</li> <li>■ Regulations- und Schlafstörungen</li> </ul>                                                 |

## The red baby – clinical management

Based on a lecture by Hagen Ott, Head of the Integrated Pediatric Dermatology Section (iKinD) at the University Hospital of Munich (Ludwig Maximilian University Munich), specialist in dermatology and venereology, specialist in pediatrics and adolescent medicine with an additional qualification in allergology, iSPZ Hauner, LMU Munich

### Introduction | Terminology

Neonatal and infantile erythroderma (NIE) is a rare but potentially life-threatening syndrome with various etiologies.

The neonatal period covers the first 28 days of life, while infancy refers to the period from 2 to 12 months of age.

Erythroderma is defined as generalized and persistent erythema of the skin affecting at least 90% of the body surface. Transient erythema, such as that seen in mastocytosis (so-called flush reactions), does not fit this definition.

### Neonatal infantile erythroderma (NIE) – a multisystem disease

Until proven otherwise, NIE should be considered a multisystem disease. Due to the impaired epidermal barrier function, those affected are at significant risk of systemic infection, which can also occur in babies with ichthyosis or in so-called collodion babies.

**Table 1.** Risks of infantile erythroderma

|                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Impaired homeostasis                                                                                                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Hypothermia</li> <li>■ (Hypertonic) dehydration (with risk of sinus vein thrombosis)</li> <li>■ Electrolyte disturbances (especially hypernatremia)</li> </ul>                           |
| Severe skin symptoms                                                                                                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Excruciating pruritus</li> <li>■ Pain, erosion, ulceration</li> <li>■ Blistering, exfoliation</li> </ul>                                                                                 |
| Increased risk of infections<br>(This does not, however, indicate that all children with erythroderma should be treated with antibiotics as a primary measure.) | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Bacterial skin infections (especially caused by Gram-positive cocci and <i>Staphylococcus aureus</i>)</li> <li>■ Viral skin infections</li> <li>■ Systemic infections, sepsis</li> </ul> |
| Psychosocial stress (selection)                                                                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Limited early bonding</li> <li>■ Anxiety (patient, parents, siblings)</li> <li>■ Regulatory and sleep disorders</li> </ul>                                                               |

|                                    |                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Syndromale Assoziationen (Auswahl) | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Hepatopathie</li> <li>■ Spastische Di-/Tetraplegie</li> <li>■ Endokrine und gastro-intestinale Begleiterkrankungen (Diabetes, Enteropathie u.a.)</li> </ul> |
| Gedeihstörung                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Ernährungsprobleme</li> <li>■ Erhöhter Energiebedarf</li> <li>■ Metabolische Störungen (z.B. Hypoglykämie)</li> </ul>                                       |

Eine ambulante Versorgung ist in der Regel aufgrund dieser Risiken nicht vertretbar. Die initiale Betreuung erfolgt daher stationär, unter engmaschiger Überwachung von Temperatur, Flüssigkeitshaushalt, Infektionsparametern und auxologischen Parametern. Insbesondere bei Gedeihstörung (perzentilen-flüchtige Gewichts- und Längenentwicklung) muss eine umfassende multidisziplinäre Diagnostik und Betreuung stattfinden.

### Diagnostischer Ansatz

Die Abklärung beginnt initial über die Kolleginnen und Kollegen der Neonatologie oder Pädiatrie mit einer detaillierten Anamnese (einschließlich Familienanamnese, Konsanguinität) und einer klinischen Untersuchung. Die Basisdiagnostik sollte zumindest Differentialblutbild, Elektrolyte, Blutgase, Glucose, CRP, IL-6 sowie Abstriche auf bakterielle und mykotische Erreger (z.B. *Candida*) sowie HSV-PCR und ggf. Blutkulturen umfassen.

Bei (schweren) Hautveränderungen ist eine dermatologische Konsultation regelhaft erforderlich (z.B. nach initialer Kontaktaufnahme per Fotos oder Konsil), zur Charakterisierung der spezifischen Hautveränderungen: u.a. Kollodiummembran, andere kutane Hinweise auf schwere epidermale Differenzierungsstörungen, Exfoliation, Blasenbildung. Die interdisziplinäre Beurteilung im Hinblick auf die Notwendigkeit einer Betreuung im Inkubator, einer Verlegung auf eine neonatale Intensivstation und bezüglich Wundmanagement erfolgt dann idealerweise in Kooperation mit spezialisierten Zentren.

Für das Management kongenitaler Ichthyosen existieren aktuelle, ausführliche Leitlinien [1-3]. Auch wenn diese bereits teilweise veraltet sind, da Ichthyosen seit kurzem als epidermale Differenzierungsstörungen bezeichnet werden, bieten sie eine wertvolle Orientierung.

Neue Konsensusleitlinien empfehlen die Ablösung historischer und stigmatisierender Begriffe wie *Harlekin-Ichthyose*, *Ichthyosis hystrix* oder *Ichthyosis with confetti*. Stattdessen wird nun von epidermalen Differenzierungsstörungen (EDD) gesprochen [4, 5].

|                                    |                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Syndromic associations (selection) | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Hepatopathy</li> <li>■ Spastic di-/tetraplegia</li> <li>■ Endocrine and gastrointestinal comorbidities (diabetes, enteropathy, etc.)</li> </ul> |
| Failure to thrive                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Nutritional problems</li> <li>■ Increased energy requirements</li> <li>■ Metabolic disorders (e.g., hypoglycemia)</li> </ul>                    |

Outpatient care is generally not advisable due to these risks; therefore, initial care is provided on an inpatient basis, and temperature, fluid balance, infection parameters, and auxological parameters are closely monitored. Comprehensive multidisciplinary diagnosis and care must be provided, particularly if the baby experiences a failure to thrive (percentile-based weight and height development).

### Diagnostic approach

The initial assessment is carried out by colleagues in the neonatology or pediatrics departments, who record a detailed medical history (including family history and consanguinity) and conduct a clinical examination. Basic diagnostics should include at least a differential blood count, electrolytes, blood gases, glucose, CRP, IL-6, smears for bacterial and mycotic pathogens (e.g., *Candida*), HSV PCR, and, if necessary, blood cultures.

If (severe) skin changes are observed, a dermatological consultation is usually necessary (e.g., after initial contact via telemedicine or consultation) to characterize the specific skin changes, including those in the collodion membrane, and other cutaneous signs of severe epidermal differentiation disorders, exfoliation, and blistering. Ideally, the interdisciplinary assessment to determine the need for care in an incubator or a transfer to a neonatal intensive care unit, as well as wound management, should then be carried out in cooperation with specialized centers.

There are current, detailed guidelines for managing congenital ichthyosis [1-3]. Although these are already somewhat outdated, as ichthyosis has recently been reclassified as an epidermal differentiation disorder, they still offer valuable guidance.

New consensus guidelines recommend avoiding the use of historical and stigmatizing terms such as *harlequin ichthyosis*, *ichthyosis hystrix*, or *ichthyosis with confetti*. Instead, the term epidermal differentiation disorder (EDD) is now preferred [4, 5].

Die EDD werden unterteilt in:

1. Nicht-syndromale Formen (nEDD)
2. Syndromale Formen (sEDD)
3. Palmoplantare Keratosen als eigenständige Entität (pEDD)

Die Nomenklatur ist dyadisch aufgebaut: Zuerst das verantwortliche Gen, danach nEDD, sEDD oder pEDD (z.B. Ichthyosis vulgaris wird zu *FLG*-nEDD, Netherton Syndrom zu *SPINK5*-sEDD).

Im Elterngespräch kann weiterhin der traditionelle Name verwendet werden; für den kollegialen Dialog, zukünftige Publikationen, Forschungsvorhaben oder Register sollte aber die neue Nomenklatur genutzt werden.

### Psychosoziale Dimension – der „Greater Patient“

In der Betreuung der Kinder mit NIE geht es nie nur um die Haut oder assoziierte somatische Symptome, sondern auch um den „Greater Patient“, dessen ganze Familie in den Mittelpunkt rücken sollte, besonders Mütter, Väter und Geschwister müssen mitbetreut werden.

Es ist praktisch unmöglich, ein Kind mit einer schweren angeborenen Hauterkrankung ohne psychologische Unterstützung adäquat zu versorgen.

Beispielhafte Praxis: Einmal jährlich treffen sich Familien im Rahmen einer Selbsthilfegruppe für Ichthyosen. In der Gruppe der „Neuzugänge“ aus sieben bis zwölf Familien mit Kindern, die an schweren epidermalen EDD leiden, berichten nur wenige Eltern, kein Trauma durch die Erkrankung oder die initiale medizinische Versorgung erlebt zu haben. Die dort berichteten Zitate von Fachleuten unterschiedlicher Berufsgruppen zeigen teils Bagatellisierung („Kopf hoch, das wird schon wieder“) oder resignative Aussagen („Ihr Kind wird wahrscheinlich die nächsten Wochen nicht überleben“) und verdeutlichen, wie überfordert unser Versorgungssystem mitunter sein kann.

Dabei schadet es keineswegs, wenn man Eltern eines betroffenen Kindes unmittelbar nach der Geburt ihres Kindes ehrlich und transparent z.B. sagt „Ich weiß nicht, wie die Prognose ist. Ich weiß aber, wen ich fragen kann. Wir behandeln symptomatisch und werden uns Schritt für Schritt gemeinsam der Betreuung und Diagnostik widmen.“

### Versorgung und Entlassungsmanagement

Krankenhausbetten in spezialisierten Kliniken werden immer mehr zu einer Rarität, und nicht selten werden Kinder mit schweren Hauterkrankungen vorzeitig entlassen, obwohl ihre Familien mit der umfassenden Betreuung der Betroffenen noch überfordert sind.

EDDs are subdivided into:

1. Non-syndromic forms (nEDD)
2. Syndromic forms (sEDD)
3. Palmoplantar keratoses as a separate entity (pEDD)

The nomenclature is dyadic: first, it refers to the responsible gene, then to the disorder, as in nEDD, sEDD, or pEDD (e.g., ichthyosis vulgaris becomes *FLG*-nEDD, Netherton syndrome becomes *SPINK5*-sEDD).

The traditional name can still be used in discussions with parents, but the new nomenclature should be used for intercollegiate dialogue and in future publications, research projects, or registries.

### Psychosocial dimension – the “extended patient”

When caring for children with NIE, the care is never just about the skin or associated somatic symptoms, but also about the “extended patient”, whose entire family should be the focus of attention. In particular, the mothers, fathers, and siblings must also receive care.

It is practically impossible to provide adequate care for a child with a severe congenital skin disease without psychological support.

Best-practice example: Once a year, families meet as part of a self-help group for ichthyosis. In the group of “newcomers”, consisting of seven to twelve families with children suffering from severe epidermal EDD, only a few parents report having experienced no trauma as a result of the disease or the initial medical care. The quotes from specialists from various professional groups shared in the self-help group indicate their tendency to trivialize the situation (“Cheer up, it’ll be fine”) or to make resigned statements (“Your child will probably not survive the next few weeks”) and illustrate how overwhelmed members of our healthcare system can sometimes be.

It does no harm at all to be honest and transparent with the parents of an affected child immediately after birth, for example, by saying, “I don’t know what the prognosis is. But I know who to ask. We will treat the symptoms and work together step by step to provide care and diagnosis.”

### Care and discharge management

Hospital beds in specialized clinics are becoming increasingly rare, and it is not uncommon for children with severe skin diseases to be discharged prematurely, even though their families are still overwhelmed by the comprehensive care required.

Eine langfristige therapeutische Betreuung ist aber essenziell. Ärzte können Medikamente verordnen (z.B. bei atopischer Dermatitis zugelassene Therapien wie Dupilumab ab 6. Lebensmonat, Baricitinib ab 2. Lebensjahr und Upadacitinib, Abrocitinib, Tralokinumab, Lebrikizumab ab 12. Lebensjahr), Laboruntersuchungen anordnen oder Biopsien durchführen. (Anmerkung: Die Verlegung in eine spezialisierte Hautklinik ist für diese Untersuchungen nicht zwingend nötig.)

Eine umfassende Betreuung erfordert jedoch neben der ärztlichen Betreuung weitere Disziplinen: Bereits unmittelbar postpartal sollten Familien Kontakt mit Personen aus Psychologie und Sozialmedizin erhalten. Sie haben oft Anspruch auf einen Pflegegrad sowie ggf. auf einen Schwerbehindertenausweis. Weiters sollten ihnen ebenfalls Ernährungsberatung, Care Management und Pflege-Anleitung ermöglicht werden. Das ist kein „Extra“, sondern *integraler* Bestandteil einer qualitativen medizinischen Versorgung.

Eine Klinik muss nicht groß sein, um diese Kinder adäquat zu betreuen – aber sie muss über das notwendige Fachwissen verfügen.

### Differentialdiagnosen der NIE

Die Differentialdiagnosen der Erythrodermie sind vielfältig, und etablierte Algorithmen sollten regelmäßig aktualisiert werden, da laufend neue zugrundeliegende Erkrankungen identifiziert werden. (Tab. 2)

Long-term therapeutic care, however, must be provided. Doctors can prescribe medication (e.g., approved therapies for atopic dermatitis such as dupilumab from 6 months of age, baricitinib from 2 years of age, and upadacitinib, abrocitinib, tralokinumab, and lebrikizumab from 12 years of age onwards), order laboratory tests, or perform biopsies. (Note: a transfer to a specialized dermatology clinic is not absolutely necessary for these examinations.)

However, providing comprehensive care comprises more than just medical care: immediately after giving birth, families should be put in touch with psychology and social medicine services. They are often entitled to receive a defined level of care and, if necessary, be issued a severely disabled person's pass. They should also be offered nutritional advice, care management, and care guidance. This is not “extra” care, but an *integral* part of quality medical care.

A clinic does not have to be large to provide adequate care for these children, but it must have the necessary expertise.

### Differential diagnoses of NIE

The differential diagnoses of erythroderma are diverse, and established algorithms should be updated regularly, since new underlying diseases are continuously being identified. (Tab. 2)

**Tabelle 2.** Klinisches diagnostisches Vorgehen bei Neugeborenen und Säuglingen mit Erythrodermie nach Ott [6]

| Kategorie                                                               | Klinische Merkmale                                           | Klinische Merkmale                                                       | Differenzialdiagnose                       |
|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| <b>A Neonatale/infantile Erythrodermie OHNE extrakutane Beteiligung</b> |                                                              |                                                                          |                                            |
| <b>Kongenitaler oder neonataler Beginn</b>                              | Blasenbildung oder Exfoliation                               | Hautfragilität, Ichthyose bei Neugeborenen, palmoplantares Keratoderm    | Epidermolytische Ichthyose                 |
|                                                                         |                                                              | Feine Schuppung, Hautinflammation, starker Pruritus                      | Peeling-Skin-Syndrom                       |
|                                                                         | Keine Blasenbildung, keine Pusteln                           | Kollodiumbaby, Ichthyosis, Ectropium/Eclabium                            | Nicht-bullöse ichthyosiforme Erythrodermie |
|                                                                         | Pusteln                                                      | Postpartaler pustulöser Ausschlag, palmoplantare Beteiligung, Paronychie | Kongenitale kutane Candidiasis             |
| <b>Beginn nach der Neonatalperiode</b>                                  | Beginn nach dem 2.-3. Lebensmonat, Windelbereich ausgespart  |                                                                          | Atopische Dermatitis                       |
|                                                                         | Beginn nach dem 1.-2. Lebensmonat, Beugenerytheme, Kopfgneis |                                                                          | Seborrhoische Dermatitis                   |
|                                                                         | Scharf begrenzte Plaques, Windelbereich betroffen            |                                                                          | Infantile Psoriasis                        |
|                                                                         | Große konfluierende Plaques, Nappes claires                  |                                                                          | Pityriasis rubra pilaris                   |

| Kategorie                                                               | Klinische Merkmale                                                                 | Klinische Merkmale | Differenzialdiagnose                                        |
|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------|
| <b>B Neonatale/infantile Erythrodermie MIT extrakutaner Beteiligung</b> |                                                                                    |                    |                                                             |
| <b>Gedeihstörung (Failure to thrive)</b>                                | Schwere Erythrodermie, Haaranomalien, therapieresistenter Pruritus                 |                    | Netherton-Syndrom                                           |
|                                                                         | Schwere Gedeihstörung, persistierende Alopezie, rezidivierende Infektionen         |                    | Primäre Immundefekte (z.B. Omenn-Syndrom, IPEX, SCID, GvHD) |
|                                                                         | Schwere Gedeihstörung, palmoplantare Keratodermie                                  |                    | SAM-Syndrom                                                 |
| <b>Neurologische Symptome</b>                                           | Lethargie, Krampfanfälle, metabolische Azidose                                     |                    | Holocarboxylase-Synthetase-Mangel                           |
|                                                                         | Psychomotorische Retardierung, spastische Di-/Tetraplegie, gelbliche Hyperkeratose |                    | Sjögren–Larsson-Syndrom                                     |
| <b>Weitere Zeichen und Symptome</b>                                     | Schweres Ekzem, Petechien, Ekchymosen, Thrombozytopenie                            |                    | Wiskott–Aldrich-Syndrom                                     |
|                                                                         | Kollodiummembran, vakuolisierte Granulozyten, Hepatopathie                         |                    | Chanarin–Dorfman-Syndrom                                    |

**Table 2.** Clinical diagnostic approach for newborns and infants with erythroderma according to Ott [6]

| Category                                                             | Clinical features                                                          | Clinical features                                                | Differential diagnosis                                              |
|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| A neonatal/infantile erythroderma WITHOUT extracutaneous involvement |                                                                            |                                                                  |                                                                     |
| Congenital or neonatal onset                                         | Blistering or exfoliation                                                  | Skin fragility, ichthyosis in newborns, palmoplantar keratoderma | Epidermolytic ichthyosis                                            |
|                                                                      |                                                                            | Fine scaling, skin inflammation, severe pruritus                 | Peeling skin syndrome                                               |
|                                                                      | No blistering, no pustules                                                 | Collodion baby, ichthyosis, ectropion/eclabium                   | Non-bullous ichthyosiform erythroderma                              |
|                                                                      | Pustules                                                                   | Postpartum pustular rash, palmoplantar involvement, paronychia   | Congenital cutaneous candidiasis                                    |
| Onset after the neonatal period                                      | Onset after the 2nd-3rd month of life, diaper area spared                  |                                                                  | Atopic dermatitis                                                   |
|                                                                      | Onset after the 1st-2nd month of life, flexural erythema, cradle cap       |                                                                  | Seborrheic dermatitis                                               |
|                                                                      | Sharply defined plaques, diaper area affected                              |                                                                  | Infantile psoriasis                                                 |
|                                                                      | Large confluent plaques, nappes claires                                    |                                                                  | Pityriasis rubra pilaris                                            |
| B Neonatal/infantile erythroderma WITH extracutaneous involvement    |                                                                            |                                                                  |                                                                     |
| Failure to thrive                                                    | Severe erythroderma, hair abnormalities, therapy-resistant pruritus        |                                                                  | Netherton syndrome                                                  |
|                                                                      | Severe failure to thrive, persistent alopecia, recurrent infections        |                                                                  | Primary immunodeficiencies (e.g., Omenn syndrome, IPEX, SCID, GvHD) |
|                                                                      | Severe failure to thrive, palmoplantar keratoderma                         |                                                                  | SAM syndrome                                                        |
| Neurological symptoms                                                | Lethargy, seizures, metabolic acidosis                                     |                                                                  | Holocarboxylase synthetase deficiency                               |
|                                                                      | Psychomotor retardation, spastic di-/tetraplegia, yellowish hyperkeratosis |                                                                  | Sjögren–Larsson syndrome                                            |
| Other signs and symptoms                                             | Severe eczema, petechiae, ecchymoses, thrombocytopenia                     |                                                                  | Wiskott–Aldrich syndrome                                            |
|                                                                      | Collodion membrane, vacuolated granulocytes, hepatopathy                   |                                                                  | Chanarin–Dorfman syndrome                                           |

Die Atopische Dermatitis (AD) ist jenseits des 1./2. Lebensmonats die mit Abstand häufigste Ursache einer infantilen Erythrodermie.

Eine neonatale Erythrodermie (Auftreten im Zeitraum von 0-28 Tagen) ist hingegen fast nie eine AD.

Atopic dermatitis (AD) is by far the most common cause of infantile erythroderma beyond the first or second month of life.

Neonatal erythroderma (occurring between 0 and 28 days of age), on the other hand, is almost never AD.

Die infantile AD manifestiert sich häufig zervikofazial und verläuft oft exsudativ (wobei die Nasenregion ausgespart bleibt). Als eine mögliche Ursache dieses recht charakteristischen Verlaufs kommen unterschiedliche, altersabhängige immunologische Endotypen in Frage [3] (Tab. 3).

**Tabelle 3.** Endotypen der atopischen Dermatitis, nach Abuabara and Langan (2023) [1] und Fyhrquist et al. (2025) [3]

| Lebensphase                        | Dominante Immunantwort | Charakteristisches Zytokin-/T-Helfer-Profil |
|------------------------------------|------------------------|---------------------------------------------|
| Frühe Kindheit                     |                        | ↑↑Th2, ↑Th17, ↑Th9, ↔Th22, ↓Th1             |
| Spätere Kindheit/Adoleszenz        |                        | ↑↑Th2, ↑↑Th22, ↔Th1, ↔Th17                  |
| Frühes/mittleres Erwachsenenalter  |                        | ↑↑↑Th2, ↑↑↑Th22, ↑↑Th1, ↑Th17               |
| Höheres Erwachsenenalter/senile AD |                        | ↑↑↑Th1, ↑↑Th17, ↑Th22, ↑Th2                 |

Die pädiatrische atopische Dermatitis (AD) ist durch eine ausgeprägte TH2-Antwort in Kombination mit TH17- und TH9-Signalwegen gekennzeichnet, bei gleichzeitig relativ schwacher TH1-Antwort. Die AD des Erwachsenenalters zeigt eine starke TH2- und TH22-Antwort sowie eine moderate TH17-Aktivität. Die senile AD ist durch eine ausgeprägte TH1- und TH17-Antwort gekennzeichnet, mit moderater TH22- und TH2-Aktivität.

Jedes Kind, das über Wochen nachts aufgrund des Juckreizes nicht schläft, exsudative Läsionen aufweist oder nicht gedeiht, soll gemäß aktueller Leitlinien mit Dupilumab behandelt werden, um potenzielle Komplikationen zu vermeiden. Unter Dupilumab erreichen nach 16 Therapiewochen bis zu 46% der Säuglinge auch bei schwerer AD und einem mittlerem SCORAD von 75 (50–98) eine ausgeprägte Besserung des Ekzems (EASI75) (gegenüber 6,5% unter Placebo) [7]. Andererseits treten in dieser AD Population vollständige Remissionen unter Dupilumab jedoch nur bei 14,3% auf.

Eine wichtige Differentialdiagnose infantiler Erythrodermien ist die Zinkmangeldermitis. Klinisch imponieren u.a. eine Hypotrichose/Alopezie sowie bevorzugt periorifiziert lokalisierte Hautveränderungen mit u.a. psoriasiformen, serpiginösen, scharf begrenzten und grob lamellär schuppenden Plaques. Nach wenigen Tagen Zinksubstitution bessern sich die Hautbefunde bereits deutlich.

Weitere Differenzialdiagnosen [8, 9] umfassen

- nicht-syndromale epidermale Differenzierungsstörungen (nEDD, Ichthyosen)
- syndromale EDD / andere Genodermatosen (z.B. Netherton Syndrom, Trichothiodystrophie, AEC-Syndrom)
- angeborene Störungen der Immunität (T-B SCID, Omenn Syndrom)
- kongenitale kutane Candidiasis
- diffuse kutane Mastozytose

Infantile AD often manifests cervicofacially and is often exudative (with the nasal region spared). Various age-dependent immunological endotypes are possible causes of this rather characteristic course [3] (Tab. 3).

**Table 3.** Endotypes of atopic dermatitis, according to Abuabara and Langan (2023) [1] and Fyhrquist et al. (2025) [3]

| Life stage                  | Dominant immune response | Characteristic cytokine/T helper profile |
|-----------------------------|--------------------------|------------------------------------------|
| Early childhood             |                          | ↑↑Th2, ↑Th17, ↑Th9, ↔Th22, ↓Th1          |
| Later childhood/adolescence |                          | ↑↑Th2, ↑↑Th22, ↔Th1, ↔Th17               |
| Early/middle adulthood      |                          | ↑↑↑Th2, ↑↑↑Th22, ↑↑Th1, ↑Th17            |
| Older adulthood/senile AD   |                          | ↑↑↑Th1, ↑↑Th17, ↑Th22, ↑Th2              |

Pediatric atopic dermatitis (AD) is characterized by a pronounced TH2 response combined with TH17 and TH9 signaling pathway activation, accompanied by a relatively weak TH1 response. Adult AD is characterized by strong TH2 and TH22 responses and moderate TH17 activity. Senile AD is characterized by pronounced TH1 and TH17 response and moderate TH22 and TH2 activity.

According to the current guidelines, any child who does not sleep at night for weeks due to itching, has exudative lesions, or is not thriving should be treated with dupilumab to prevent potential complications. After 16 weeks of treatment with dupilumab, up to 46% of infants have been shown to achieve a marked improvement in eczema (EASI75) even with severe AD and a mean SCORAD of 75 (50–98) (compared to 6.5% with placebo) [7]. On the other hand, complete remissions under dupilumab were only observed in 14.3% of this AD population.

An important differential diagnosis of infantile erythroderma is zinc deficiency dermatitis. Clinical manifestations include hypotrichosis/alopecia and skin changes predominantly localized around the orifices, including psoriasiform, serpiginous, sharply defined, and coarsely lamellar scaling plaques. After a few days of zinc supplementation, these skin observations already improve significantly.

Other differential diagnoses [8, 9] include

- non-syndromic epidermal differentiation disorders (nEDD, ichthyoses)
- syndromic EDD/other genodermatoses (e.g., Netherton syndrome, trichothiodystrophy, AEC syndrome)
- congenital immune disorders (T-B SCID, Omenn syndrome)
- congenital cutaneous candidiasis
- diffuse cutaneous mastocytosis

- neu beschriebene, wie z.B. SAM-Syndrom oder AP1B1-sEDD. Kinder, deren diagnostische Zuordnung nicht eindeutig ist, sollten an spezialisierte Zentren überwiesen werden.

### Diagnostische Abklärung

Nach der Stabilisierung sollte bei jedem Kind mit Erythrodermie systematisch nach der Ursache gesucht werden.

1. Klinisches Screening
  - a) detaillierte Familienanamnese
  - b) Krankheitsgeschichte (Gedeihstörung, Malignitäten, atopische Dermatitis, Infektionen, Zeichen der Immundysregulation, syndromale Erkrankungen etc.)
  - c) klinische Untersuchung
2. Labor und histologische Untersuchung
  - a) Differential-Blutbild (Eosinophilie? Lymphopenie? Etc.)
  - b) IgE, IgG, IgM, IgA (gIgE, Hypogammaglobulinämie); Kinder-Immunologen können zusätzlich das Zytokinprofil im Blut untersuchen
  - c) Histologie (4 mm-Stanze, nicht immer notwendig)
3. Genom-weite Analyse
  - a) Fallstricke der genetischen Analyse sollten ausgeschlossen werden (z.B. Zufallsbefunde unklarer klinischer Relevanz)
  - b) Evaluation von Varianten unklarer Signifikanz

### Warum ist es wichtig, eine Diagnose frühzeitig zu stellen?

Zum einen benötigen Eltern rasch Klarheit über die zugrundeliegende Erkrankung. Das Krankheitsbild des „Roten Babys“ reicht von benignen, selbstlimitierenden Verläufen bis hin zu Erkrankungen mit deutlich verkürzter Lebenserwartung. Zum anderen ermöglicht eine frühe Endotypisierung und immunologische Charakterisierung die Auswahl gezielter („targeted“) Therapien, insbesondere von Biologika.

Die Phase des unspezifischen Einsatzes von Biologika bei unterschiedlichen chronischen Hauterkrankungen neigt sich dem Ende zu.

Retrospektive Daten von etwa 100 Kindern mit epidermalen Differenzierungsstörungen zeigen ein insgesamt moderates Therapieansprechen: 46% Responder, 18% mit sehr gutem Ansprechen und einzelne Fälle mit „life-changing efficacy“. Bei Kindern mit Erythrodermie liegen die Ansprechraten jedoch höher (63%). 28% dieser Patienten zeigen ein sehr gutes Ansprechen [10].

- Newly described disorders such as SAM syndrome or AP1B1-sEDD. Children whose diagnosis is unclear should be referred to specialized treatment centers.

### Diagnostic evaluation

Once their condition has been stabilized, the cause of erythroderma should be systematically investigated in every child.

1. Clinical screening
  - a) Detailed family history
  - b) Medical history (e.g., failure to thrive, malignancies, atopic dermatitis, infections, signs of immune dysregulation, syndromic diseases)
  - c) Clinical examination
2. Laboratory and histological examination
  - a) Differential blood count (e.g., Eosinophilia? Lymphopenia?)
  - b) IgE, IgG, IgM, IgA (gIgE, hypogammaglobulinemia); pediatric immunologists can also examine the blood cytokine profile
  - c) Histology (4-mm punch biopsy, not always necessary)
3. Genome-wide analysis
  - a) Pitfalls of genetic analysis should be ruled out (e.g., incidental findings of unclear clinical relevance)
  - b) Evaluation of variants of unclear significance

### Why is it important to make an early diagnosis?

On the one hand, parents need to have a clear understanding about the underlying disease as soon as possible. The spectrum of prognoses for “red babies” ranges from benign, self-limiting courses to diseases with significantly reduced life expectancy. On the other hand, early endotyping and immunological characterization enable the selection of targeted therapies, and especially biologics.

The phase of the non-specific use of biologics for treating various chronic skin diseases is coming to an end.

An analysis of retrospective data from approximately 100 children with epidermal differentiation disorders shows their overall moderate response to therapy: 46% responders, 18% with a very good response, and individual cases with “life-changing efficacy”; however, response rates are higher in children with erythroderma (63%). Twenty-eight percent of these patients show a very good response [10].

**Hauptpunkte**

- Die neonatale oder infantile Erythrodermie ist – insbesondere bei frühem Beginn und begleitender Gedeihstörung – potenziell lebensbedrohlich.
- Eine multiprofessionelle stationäre Therapie wird empfohlen!
- Eine frühzeitige molekulargenetische Diagnostik sollte bei schwerer NIE erfolgen; klinische und genetische Evaluation sollten parallel laufen.
- Biologika, auch im Sinne von „drug repurposing“, können bei ausgewählten Endotypen hilfreich sein.

Die Zusammenfassung des Vortrags wurde von Christine Waggoner und Johann Bauer verfasst.

Wir danken Hagen Ott für die Durchsicht des Artikels.

**Korrespondenz:** editors@skinonline.at

**Key points**

- Neonatal or infantile erythroderma is potentially life-threatening, especially in cases of early onset and accompanying failure to thrive.
- Multidisciplinary inpatient treatment is recommended!
- Early molecular genetic analyses should be performed in cases of severe NIE; clinical and genetic evaluations should be conducted in parallel.
- The use of biologics, including drug repurposing, may be helpful for treating selected endotypes.

The summary of the presentation was prepared by Christine Waggoner und Johann Bauer.

We thank Hagen Ott for correcting the article.

**Correspondence:** editors@skinonline.at

**Literatur | References**

1. Abuabara K, Langan SM. Atopic dermatitis across the life course. *Br J Dermatol.* 2023;188:709-17.
2. Akiyama M, Choate K, Hernández-Martín Á, Aldwin-Easton M, Bodemer C, Gostyński A, et al. Nonsyndromic epidermal differentiation disorders: a new classification toward pathogenesis-based therapy. *Br J Dermatol.* 2025;193:619-41.
3. Fyhrquist N, Yang Y, Karisola P, Alenius H. Endotypes of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immun.* 2025;156(1):24-40.e4.
4. Mazereeuw-Hautier J, Paller AS, Dreyfus I, Sprecher E, O'Toole E, Bodemer C, et al. Management of congenital ichthyoses: guidelines of care: Part one: 2024 update. *Br J Dermatol.* 2025a;193:16-27.
5. Mazereeuw-Hautier J, Paller AS, O'Toole E, Dreyfus I, Bodemer C, Akiyama M, et al. Management of congenital ichthyoses: guidelines of care: Part two: 2024 update. *Br J Dermatol.* 2025b;193:28-43.
6. Ott H. Guidance for assessment of erythroderma in neonates and infants for the pediatric immunologist. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019;30:259-68.
7. Paller AS, Siegfried EC, Simpson EL, Cork MJ, Sidbury R, Chen IH, et al. Dupilumab safety and efficacy up to 1 year in children aged 6 months to 5 years with atopic dermatitis: results from a phase 3 open-label extension study. *Am J Clin Dermatol.* 2024;25:655-68.
8. Paller AS, Teng J, Mazereeuw-Hautier J, Hernández-Martín Á, Granier Tournier C, Hovnanian A, et al. Syndromic epidermal differentiation disorders: a new classification toward pathogenesis-based therapy. *Br J Dermatol.* 2025;193:592-618.
9. Sprecher E, Ishida-Yamamoto A, Schwartz J, Akiyama M, Aldwin-Easton M, Choate K, et al. Palmoplantar epidermal differentiation disorders: a new classification toward pathogenesis-based therapy. *Br J Dermatol.* 2025;193:364-80.
10. Mazereeuw-Hautier J, Granier Tournier C, Hernandez-Martin A, Milesi S, Texier H, Severino-Freire M, et al. Biologics in congenital ichthyosis: are they effective? *Br J Dermatol.* 2025;192:327-34.

<https://doi.org/10.61783/oegdv11024>

## Sonnenschutz im Kindesalter: Aktuelle Evidenz zu UV-Schäden, Sonnenschutzmitteln und Prävention

Christine Wagger

Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie,  
Universitätsklinik der Paracelsus Medizinischen Privat-  
universität Salzburg, Salzburg

### Einleitung

UV-Exposition im Kindesalter ist ein relevanter, modifizierbarer Risikofaktor für spätere aktinische Hautschäden und Hautkrebs. Kinderhaut ist empfindlicher gegenüber UV-induzierten Schäden; gleichzeitig ist das Verhalten von Kindern – lange Aufenthalte im Freien, Spiel im Wasser – mit hoher intermittierender UV-Belastung verbunden. Photoprotektion sollte als multimodales Präventionskonzept verstanden werden: Schatten, textile Barrieren, Sonnenbrillen, UV-Index-orientiertes Verhalten und korrekt angewendete Sonnencreme.

### UV-Strahlung und Kinderhaut

Sonnenlicht ist biologisch essenziell: Es reguliert zirkadiane Rhythmen, unterstützt das psychische Wohlbefinden und ermöglicht die kutane Vitamin-D-Synthese. Gleichzeitig stellt ultraviolette (UV-)Strahlung einen wesentlichen Umweltfaktor für akute und chronische Hautschäden dar.

UV-Strahlung umfasst Wellenlängen von 200–400 nm und wird in UVC (200–290 nm), UVB (290–320 nm) und UVA (320–400 nm) unterteilt. UVC wird nahezu vollständig durch die Atmosphäre absorbiert. Die UV-Strahlung an der Erdoberfläche besteht zu etwa 95% aus UVA und zu 5% aus UVB [1].

*UVB-Strahlung (280–320 nm)* wird überwiegend in der Epidermis absorbiert und verursacht direkte DNA-Schäden durch Bildung von Cyclobutan-Pyrimidin-Dimeren (CPDs) und Pyrimidin-Pyrimidon-(6-4)-Photoprodukten (6-4 PPs). Diese mutagenen Läsionen können zu Fehlern der Basenpaarung führen und, bei unzureichender Reparatur, Mutationen in Tumorsuppressorgenomen wie *p53* begünstigen. Langfristig trägt dies zur Entstehung aktinischer Keratosen sowie von Basalzell- und Plattenepithelkarzinomen bei [1].

*UVA-Strahlung (320–400 nm):* UVA-Strahlung penetriert tiefer bis in die Dermis und induziert vor allem indirekte Zellschäden über die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS), darunter Superoxid-Anionen, Hydroxylradikale und Wasserstoffperoxid. Die resultierenden oxidativen Schäden betreffen DNA, Proteine und Lipide. Darüber hinaus aktiviert UVA Matrix-Metalloproteinasen (MMPs), die Kollagen- und Elastin-

## Sun protection in childhood: current evidence on UV damage, sunscreens, and prevention

Christine Wagger

Department of Dermatology and Allergology,  
University Hospital of the Paracelsus Medical Private  
University, Salzburg

### Introduction

UV exposure in childhood is a significant, modifiable risk factor for later actinic skin damage and skin cancer. Children's skin is more sensitive to UV-induced damage; at the same time, children's behavior—spending long periods outdoors, playing in water—is associated with high intermittent levels of UV exposure. Photoprotection should be understood as a multimodal prevention strategy, involving the use of shade, clothing, and sunglasses, the adaptation of behavior based on the UV index, and the correct application of sunscreen.

### UV radiation and children's skin

Sunlight is biologically essential, since it regulates circadian rhythms, supports mental well-being, and enables cutaneous vitamin D synthesis. At the same time, ultraviolet (UV) radiation is an environmental factor that contributes heavily to acute and chronic skin damage.

UV radiation encompasses wavelengths of 200–400 nm and is categorized as UVC (200–290 nm), UVB (290–320 nm), and UVA (320–400 nm). UVC is almost completely absorbed by the atmosphere. Approximately 95% of UV radiation at the Earth's surface consists of UVA and 5% of UVB [1].

*UVB radiation (280–320 nm)* is predominantly absorbed in the epidermis and causes direct DNA damage through the formation of cyclobutane pyrimidine dimers (CPDs) and pyrimidine-pyrimidone (6-4) photoproducts (6-4 PPs). These mutagenic lesions can lead to base-pairing errors that, if they are not adequately repaired, promote mutations in tumor suppressor genes such as *p53*. In the long term, this contributes to the development of actinic keratoses as well as basal cell and squamous cell carcinomas [1].

*UVA radiation (320–400 nm):* UVA radiation penetrates deeper into the dermis and primarily induces indirect cellular damage through the formation of reactive oxygen species (ROS), including superoxide anions, hydroxyl radicals, and hydrogen peroxide. The resulting oxidative damage affects DNA, proteins, and lipids. Furthermore, UVA activates matrix metalloproteinases (MMPs) that

tinfasern abbauen und damit wesentlich zur Photoalterung der Haut beitragen [1].

Die Intensität der UVB-Strahlung variiert erheblich in Abhängigkeit von Tageszeit, Jahreszeit, geografischer Breite und Höhenlage. Besonders hoch ist die Belastung im Sommer, zur Mittagszeit, in Äquatornähe sowie in höheren Regionen. Reflektierende Oberflächen wie Wasser, Schnee, Sand oder Beton können die UV-Exposition zusätzlich verstärken. Wasser bietet dabei keinen zuverlässigen Schutz, da UV-Strahlung bis in Tiefen von etwa 60 cm eindringen kann. Im Gegensatz dazu bleibt die UVA-Exposition über Tages- und Jahresverlauf vergleichsweise konstant. Bewölkung reduziert die UV-Belastung nur teilweise. Da Wolken die Infrarot- und Wärmestrahlung stärker abschwächen als UV-Strahlung, kann das subjektive Wärmeempfinden die tatsächliche UV-Exposition unterschätzen und so zu unbemerkter Überexposition beitragen.

*Kinderhaut* weist gegenüber UV-induzierten Schäden eine erhöhte Vulnerabilität auf. Im Säuglings- und frühen Kleinkindalter ist das Stratum corneum im Vergleich zu Erwachsenen um etwa 20-30% dünner; zudem bestehen kleinere Korneozyten, weniger kompakt organisierte epidermale Lipide sowie eine funktionell unreifere Hautbarriere. Gleichzeitig ist die Körperoberfläche im Verhältnis zum Körpergewicht deutlich größer [2]. Die erhöhte Permeabilität der Haut, reflektiert durch höhere transepidermale Wasserverluste (TEWL), erleichtert die Penetration von Irritantien, Allergenen und topisch applizierten Chemikalien.

Obwohl Melanozyten bereits bei Geburt vollständig in der Basalschicht der Epidermis vorhanden sind, ist die Melaninproduktion bei Neugeborenen deutlich reduziert und erreicht erst im Verlauf der ersten Lebensmonate annähernd adulte Werte [3]. Zusätzlich liegen Melanozyten-Stammzellen in Haarfollikeln aufgrund der dünneren Epidermis oberflächlicher und sind dadurch höheren UV-Dosen ausgesetzt. Experimentelle Daten zeigen eine etwa 1,9-fach höhere UVA- sowie 3,2-fach höhere UVB-Exposition dieser Zellpopulationen im Vergleich zu Erwachsenen [4] (Abb. 1).

Hinzu kommt eine häufig hohe intermittierende UV-Exposition im Kindes- und Jugendalter. Schätzungen zufolge erfolgt etwa ein Viertel der kumulativen lebenslangen UV-Exposition vor dem 18. Lebensjahr [5]. In den USA berichteten 2023 rund 55% der High-School-Schüler über mindestens einen Sonnenbrand innerhalb des vergangenen Jahres; bei weißen Jugendlichen lagen die Raten bei bis zu 75-83%.

### UV-Exposition erhöht das Risiko für Hauttumore

Die Reduktion ultravioletter (UV-)Exposition gilt als zentrale präventive Maßnahme zur Senkung des Risikos für malignes Melanom und nicht-melanozytären Hautkrebs (NMSC). Insbesondere Sonnenbrände infolge intermittierender intensiver UV-Exposition zählen zu den wichtigsten klinischen Risi-

degrade collagen and elastin fibers and thus contribute significantly to skin photoaging [1].

The intensity of UVB radiation varies considerably depending on the time of day, season, latitude, and altitude. Exposure is particularly high in summer, at midday, near the equator, and in higher-altitude regions. Reflective surfaces such as water, snow, sand, or concrete can further increase UV exposure. Water does not provide reliable protection, as UV radiation can penetrate to depths of about 60 cm. In contrast, UVA exposure remains relatively constant throughout the day and year. Cloud cover only partially reduces UV exposure. Since clouds attenuate infrared and heat radiation more effectively than UV radiation, the subjective sensation of heat does not always indicate actual UV exposure, and individuals may experience unnoticed overexposure.

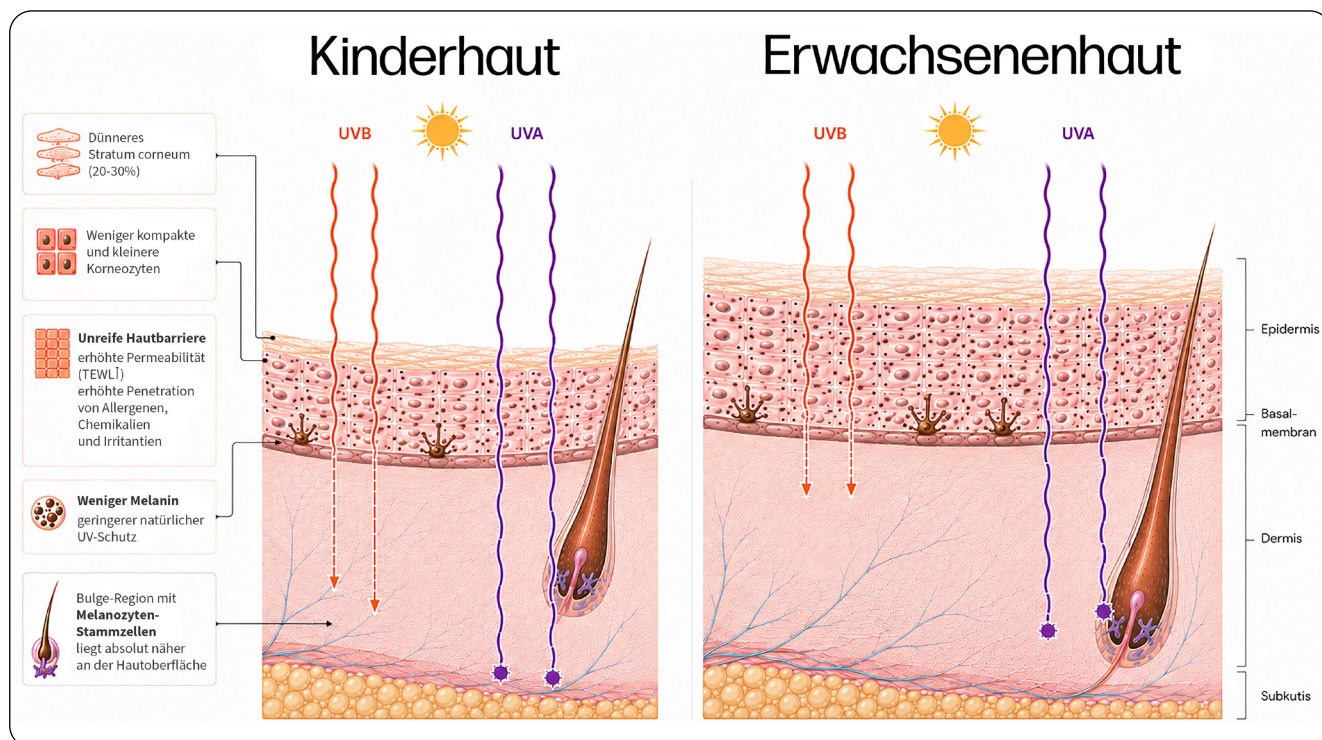
*Children's skin* exhibits increased vulnerability to UV-induced damage. In infancy and early childhood, the stratum corneum is approximately 20–30% thinner than in adults; additionally, there are smaller corneocytes, less compactly organized epidermal lipids, and a functionally immature skin barrier. At the same time, the body surface area is significantly larger in relation to body weight [2]. The increased permeability of the skin, reflected by higher transepidermal water loss (TEWL) rates, facilitates the penetration of irritants, allergens, and topically applied chemicals.

Although melanocytes are already fully present in the basal layer of the epidermis at birth, melanin production in newborns is significantly reduced and only approaches adult levels over the course of the first few months of life [3]. Additionally, because they have a thinner epidermis, the melanocyte stem cells in newborns' hair follicles are located more superficially; therefore, they are exposed to higher doses of UV radiation. Experimental data show approximately 1.9-fold higher UVA and 3.2-fold higher UVB exposure of these cell populations in newborns compared to adults [4].

This is compounded by frequently high intermittent UV exposure during childhood and adolescence. According to estimates, about one-quarter of cumulative lifetime UV exposure occurs under the age of 18 [5]. In a study conducted in the U.S. in 2023, approximately 55% of high school students reported having had at least one sunburn within the past year; among Caucasian adolescents, the rates ranged from 75–83%.

### UV exposure increases the risk of skin tumors

Reducing ultraviolet (UV) exposure is considered a key preventive measure for lowering the risk of malignant melanoma and non-melanoma skin cancer (NMSC). In particular, sunburns resulting from intermittent intense



**Abbildung 1.** Schematischer Vergleich von Kinderhaut und Erwachsenenhaut. Die Kinderhaut weist u.a. ein dünneres Stratum corneum, eine unreifere Hautbarriere sowie eine geringere Melaninproduktion auf. Dadurch dringen UVB- und UVA-Strahlung relativ tiefer in die Haut ein und exponieren Melanozyten sowie Melanozyten-Stammzellen stärker gegenüber UV-induzierten Schäden. Die Darstellung ist schematisch und nicht maßstabsgetreu.

**Figure 1.** Schematic comparison of children's skin and adult skin. Children's skin has several characteristic features, including a thinner stratum corneum, more immature skin barrier, and lower melanin production. As a result, UVB and UVA radiation penetrate somewhat deeper into the skin, exposing melanocytes and melanocyte stem cells to a more UV-induced damage. The illustration is schematic and not drawn to scale.

kofaktoren für Melanome sowie für Basalzellkarzinome (BCC) und Plattenepithelkarzinome (SCC)[6-9].

Epidemiologische Daten zeigen konsistent, dass wiederholte Sonnenbrände im Kindes- und Jugendalter mit einem erhöhten lebenslangen Melanomrisiko assoziiert sind. Besonders relevant scheint dabei die Exposition vor dem 20. Lebensjahr zu sein [10]. Unterstützt wird dies durch Migrationsstudien, die zeigen, dass Personen, die bereits in der Kindheit in Regionen mit hoher UV-Belastung migrieren, ein deutlich höheres Melanomrisiko aufweisen als Personen, die erst im Erwachsenenalter migrieren [11].

Zusätzliche Hinweise auf einen möglichen kausalen Zusammenhang liefert eine Mendel'sche Randomisierungsstudie von Li et al. (2023) auf Basis großer GWAS-Datensätze aus UK Biobank und FinnGen [12]. Dabei war eine genetisch vorhergesagte Neigung zu Sonnenbränden im Kindesalter mit einem erhöhten Risiko für malignes Melanom (OR 4,74; 95% KI 1,31-17,19) sowie für nicht-melanozytären Hautkrebs assoziiert, darunter Basalzellkarzinom (OR 3,76) und Plattenepithelkarzinom (OR 7,44). Die Assoziationen blieben auch nach Adjustierung für Haut- und Haarfarbe, Vitamin-D-Status, BMI, Alkoholkonsum und Raucherstatus bestehen [12].

UV exposure are among the most important clinical risk factors for melanoma as well as for basal cell carcinoma (BCC) and squamous cell carcinoma (SCC)[6-9].

Epidemiological data consistently show that having repeated sunburns during childhood and adolescence is associated with an increased lifetime risk of melanoma. Exposure before the age of 20 appears to be particularly relevant [10]. This is supported by migration studies showing that individuals who migrate to regions with high UV exposure during childhood have a significantly higher risk of melanoma than those who migrate only in adulthood [11].

Additional evidence of a possible causal relationship is provided by a Mendelian randomization study by Li et al. (2023) based on large GWAS datasets from the UK Biobank and FinnGen project. In this study, a genetically predicted tendency toward sunburn in childhood was associated with an increased risk of malignant melanoma (OR 4.74; 95% CI 1.31–17.19) as well as of non-melanoma skin cancer, including basal cell carcinoma (OR 3.76) and squamous cell carcinoma (OR 7.44). These associations persisted even after adjusting for skin and hair color, vitamin D status, BMI, alcohol consumption, and smoking status [12].

Diese Daten unterstreichen die besondere Bedeutung konsequenter Photoprotektion im Kindes- und Jugendalter als langfristige Maßnahme zur Prävention UV-assoziiierter Hauttumoren.

### Grundprinzipien der Photoprotektion

Die Basis der Photoprotektion im Kindesalter ist die Reduktion der UV-Exposition. Direkte Sonnenexposition sollte insbesondere bei hohem UV-Index vermieden werden. Vorrangig sind physikalische Schutzmaßnahmen wie Schatten, dicht gewebte langärmelige Kleidung, lange Hosen, breitrempige Hüte, UV-Schutztextilien, Sonnenbrillen sowie Sonnendächer bei Kinderwagen.

Sonnenschutzmittel stellen eine ergänzende Maßnahme dar und sollten nicht verwendet werden, um längere Aufenthalte in intensiver Sonne zu ermöglichen. Bei Säuglingen unter sechs Monaten sollte Sonnencreme nur zurückhaltend und kleinflächig auf exponierte Areale wie Gesicht oder Handrücken appliziert werden, wenn textile Schutzmaßnahmen nicht ausreichend möglich sind. Schwere Sonnenbrände in diesem Alter sind als medizinischer Notfall zu betrachten.

Für Kinder wird ein breitbandiger UVA-/UVB-Schutz mit hohem Lichtschutzfaktor (SPF  $\geq$  50) empfohlen. Aufgrund der empfindlicheren Hautbarriere und der potenziell geringeren Irritations- und Sensibilisierungsraten gelten mineralische UV-Filter wie Zinkoxid und Titandioxid im Kindesalter häufig als bevorzugte Option gegenüber organischen Filtern. Sonnenschutzmittel sollten dabei ausschließlich dem Schutz exponierter Hautareale dienen und keine verlängerte UV-Exposition legitimieren.

### Inhaltsstoffe: bevorzugte und kritisch diskutierte UV-Filter

In der Europäischen Union werden Sonnenschutzmittel als kosmetische Produkte reguliert und unterliegen der Cosmetics Regulation (EC) No 1223/2009. Vor der Marktzulassung müssen sämtliche Inhaltsstoffe eine Sicherheitsbewertung einschließlich toxikologischer und Expositionsdaten durchlaufen. Die Bewertung potenziell problematischer Substanzen – insbesondere UV-Filter mit möglicher endokriner oder reproduktionstoxischer Aktivität – erfolgt durch das *Scientific Committee on Consumer Safety* (SCCS). Derzeit sind in der EU mehr als 30 UV-Filter zugelassen. Spezifische regulatorische Anforderungen für Sonnenschutzprodukte, die explizit für Kinder oder empfindliche Haut beworben werden, bestehen jedoch nicht.

### Mineralische UV-Filter: Zinkoxid und Titandioxid

Zinkoxid (ZnO) und Titandioxid (TiO<sub>2</sub>) zählen zu den am besten untersuchten anorganischen UV-Filtern und weisen bei topischer Anwendung ein günstiges Sicherheitsprofil auf. Moderne Formulierungen verwenden häufig Nano- oder ultrafeine Partikel, um die kosmetische Akzeptanz durch Reduktion

These data underscore the importance of providing consistent photoprotection during childhood and adolescence as a long-term measure for preventing UV-associated skin tumors.

### Basic principles of photoprotection

The basis of photoprotection in childhood is the reduction of UV exposure. Direct sun exposure should be avoided, especially when the UV index is high. Physical protective measures such as shade, tightly woven long-sleeved clothing, long pants, wide-brimmed hats, UV-protective textiles, sunglasses, and sun canopies on strollers are prioritized.

Sunscreen is a supplementary measure and should not be used to allow for prolonged exposure to intense sunlight. For infants under six months of age, sunscreen should be applied sparingly and only to small areas of exposed skin, such as the face or the back of the hands, when textile-based protective measures are not sufficiently possible. Severe sunburn at this age should be considered a medical emergency.

Broad-spectrum UVA/UVB protection with a high sun protection factor (SPF  $\geq$  50) is recommended for use in children. Due to their more sensitive skin barrier, mineral UV filters with potentially lower rates of irritation and sensitization, such as zinc oxide and titanium dioxide, are often considered the preferred option over organic filters in childhood. Sunscreen should be used exclusively to protect exposed skin areas and should not be used to justify prolonged UV exposure.

### Ingredients: preferred and controversial UV filters

In the European Union, sunscreens are regulated as cosmetic products and are subject to the Cosmetics Regulation (EC) No 1223/2009. Prior to market authorization, all ingredients must undergo a safety assessment, including toxicological and exposure data. The assessment of potentially problematic substances—particularly UV filters with possible endocrine-disrupting or reproductive-toxic activity—is conducted by the *Scientific Committee on Consumer Safety* (SCCS). Currently, more than 30 UV filters are approved in the EU. However, there are no specific regulatory requirements for sunscreen products explicitly marketed for children or sensitive skin.

### Mineral UV filters: zinc oxide and titanium dioxide

Zinc oxide (ZnO) and titanium dioxide (TiO<sub>2</sub>) are among the most extensively studied inorganic UV filters and exhibit a favorable safety profile when applied topically. Modern formulations often use nano- or ultrafine particles to improve cosmetic acceptability by reducing

des Weißeleffekts zu verbessern, ohne die photoprotektive Wirksamkeit zu beeinträchtigen [13].

Die verfügbaren toxikologischen und dermatologischen Daten sprechen dafür, dass bei dermalen Anwendung – auch auf geschädigter Haut – keine klinisch relevante systemische Penetration von ZnO- oder TiO<sub>2</sub>-Nanopartikeln erfolgt. Die Partikel verbleiben überwiegend im Stratum corneum und erreichen keine systemisch relevanten Konzentrationen. Zudem zeigen beide Substanzen nur ein geringes irritatives und sensibilisierendes Potenzial [14, 15].

Sicherheitsbedenken betreffen vor allem inhalierbare nanopartikuläre Formulierungen, insbesondere Sprays und Pulver. Das SCCS bewertet inhalative Exposition kritisch, da lungengängige Partikel potenziell pulmonale und möglicherweise karzinogene Effekte entfalten könnten. Nanopartikuläre UV-Filter sollten daher nicht in Produkten eingesetzt werden, die inhaliert werden können.

Für Titandioxid besteht zusätzlich Vorsicht hinsichtlich oraler Exposition. Obwohl TiO<sub>2</sub> weiterhin in kosmetischen Produkten mit Konzentrationen bis zu 25% verwendet werden darf, wurde es 2022 als Lebensmittelzusatzstoff (E171) in der EU verboten, nachdem genotoxische Effekte nach oraler Aufnahme nicht ausreichend ausgeschlossen werden konnten [14].

Photoprotektiv bietet Zinkoxid einen sehr breiten Schutz gegen UVA- und UVB-Strahlung einschließlich langwelliger UVA-Strahlung, während Titandioxid insbesondere UVB- sowie kurzwellige UVA-Strahlung effektiv absorbiert. Viele moderne Formulierungen kombinieren beide Filter, um ein möglichst breites und photostabiles Schutzspektrum zu erreichen. Zusätzlich werden die Partikel häufig oberflächenbeschichtet, etwa mit Silica-, Alumina- oder Silikon-Coatings, um photokatalytisch induzierte Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) zu reduzieren.

Neue Erkenntnisse zur Umwelttoxizität zeigen zudem, dass insbesondere unbeschichtetes Zinkoxid (ZnO) in aquatischen Ökosystemen potenziell korallentoxische Effekte entfalten kann, weshalb zunehmend die Entwicklung photostabiler und ökologisch kompatibler Formulierungen gefordert wird [16].

### Organische UV-Filter: Nutzen und offene Sicherheitsfragen

Organische („chemische“) UV-Filter werden in der Europäischen Union im Rahmen eines kontinuierlichen Risikobewertungsverfahrens durch das SCCS evaluiert. Mehrere Substanzen wurden in den vergangenen Jahren aufgrund potenzieller endokriner, reproduktions- oder entwicklungsbezogener Effekte erneut bewertet und in ihrer zulässigen Konzentration eingeschränkt.

Zu den am häufigsten diskutierten Filtern zählen Oxybenzon (Benzophenon-3), Homosalat, Octocrylen und Octinoxat. Für mehrere dieser Substanzen wurde nach topischer Anwen-

the white cast without compromising photoprotective efficacy [13].

The available toxicological and dermatological data suggest that, when applied topically—even to damaged skin—there is no clinically relevant systemic penetration of ZnO or TiO<sub>2</sub> nanoparticles. The particles remain predominantly in the stratum corneum and do not reach systemically relevant concentrations. Furthermore, both substances rarely have irritant or sensitizing effects [14, 15].

Safety concerns primarily relate to inhalable nanoparticulate formulations, particularly sprays and powders. The SCCS views inhalation exposure critically, as respirable particles could potentially cause pulmonary and possibly carcinogenic effects. Nanoparticulate UV filters should therefore not be used in products that can be inhaled.

Regarding titanium dioxide, additional caution is warranted with respect to oral exposure. Although TiO<sub>2</sub> may still be used in cosmetic products at concentrations up to 25%, it was banned in the EU in 2022 as a food additive (E171) after genotoxic effects following oral ingestion could not be sufficiently ruled out [14].

As a photoprotective agent, zinc oxide offers very broad protection against UVA and UVB radiation, including long-wave UVA radiation, while titanium dioxide effectively absorbs UVB and, in particular, short-wave UVA radiation. Many modern formulations combine both filters to achieve the broadest possible and photostable protective spectrum. In addition, the particles are often surface-coated, for example, with silica, alumina, or silicone coatings, to reduce the photocatalytically induced formation of reactive oxygen species (ROS).

New findings on environmental toxicity also show that uncoated zinc oxide (ZnO), can have potentially coral-toxic effects in aquatic ecosystems, which is why there is an increasing demand for the development of photostable and ecologically compatible formulations [16].

### Organic UV filters: benefits and unresolved safety issues

Organic (“chemical”) UV filters are evaluated in the European Union by the SCCS as part of an ongoing risk assessment process. Several substances have been re-evaluated in recent years due to suspected endocrine, reproductive, or developmental effects, and their permissible concentrations have been restricted.

Among the most frequently discussed filters are oxybenzone (benzophenone-3), homosalate, octocrylene, and octinoxate. Systemic absorption following topical

dung eine systemische Resorption nachgewiesen; Metabolite lassen sich im Plasma, Urin und teilweise auch in Muttermilch nachweisen. Experimentelle Studien zeigten für einzelne Filter endokrine Aktivität *in vitro* oder im Tiermodell. Die klinische Relevanz dieser Befunde beim Menschen bleibt jedoch bislang unklar. Entsprechend bleiben die Substanzen zugelassen, unterliegen jedoch strengen Konzentrationsgrenzen.

Homosalat wurde in der EU aufgrund unzureichender Sicherheitsmargen in seiner maximal zulässigen Konzentration reduziert. Für Benzophenon-3 bestehen weiterhin Diskussionen hinsichtlich möglicher endokriner sowie reproduktions- und entwicklungsbezogener Effekte. Octocrylen wird zusätzlich kritisch bewertet, da es mit Benzophenon verunreinigt sein beziehungsweise während der Lagerung zu Benzophenon abbauen kann, einer Substanz mit potenziell karzinogenem Risiko.

Epidemiologische Daten zu möglichen Langzeitfolgen organischer UV-Filter sind bislang begrenzt und erlauben keine kausalen Schlussfolgerungen. Einzelne prospektive Kohortenstudien weisen jedoch auf potenzielle entwicklungs- und endokrinologische Effekte hin.

Eine longitudinale chinesische Kohortenstudie mit 393 Mutter-Kind-Paaren untersuchte den Zusammenhang zwischen pränataler Exposition gegenüber organischen UV-Filtern und der neurokognitiven Entwicklung im Alter von sechs Jahren. Die Konzentrationen verschiedener UV-Filter wurden im mütterlichen Urin während des dritten Schwangerschaftstrimesters bestimmt; die kindliche Entwicklung wurde mittels standardisierter neurokognitiver und verhaltensneurologischer Tests erfasst. Höhere Konzentrationen von UV-Filter-Gemischen waren mit niedrigeren Werten im *Full Scale Intelligence Quotient* (FSIQ), *Perceptual Reasoning Index* (PRI) und *Verbal Comprehension Index* (VCI) assoziiert. Als wesentlicher Einflussfaktor wurde insbesondere Benzophenon-3 (Oxybenzon, BP-3) identifiziert. Die beobachteten Effekte zeigten sich überwiegend bei männlichen Kindern. Die Autoren interpretieren die Ergebnisse als möglichen Hinweis auf langfristige neuroentwicklungsbezogene Effekte pränataler UV-Filter-Exposition, betonen jedoch die Notwendigkeit weiterer prospektiver Studien [17].

Eine prospektive Studie aus Shanghai untersuchte bei 223 Schulkindern den Zusammenhang zwischen Phthalat-Metaboliten, organischen UV-Filtern und der Pubertätsentwicklung. Die Exposition wurde anhand von Urinalysen bestimmt; die Pubertätsentwicklung wurde über 18 Monate mittels Tanner-Stadien, Brust- und Genitalentwicklung, Schambehaarung, Hodenvolumen und Menarche erfasst. Höhere Konzentrationen einzelner UV-Filter – insbesondere BP-3, 4'-MAP und OD-PABA – waren bei Knaben mit einer verzögerten Pubertätsentwicklung assoziiert, während sich bei Mädchen Hinweise auf eine frühere Pubertätsentwicklung zeigten. Die stärksten Effekte wurden bei kombinierter Exposition gegenüber UV-Filtern und Phthalaten beobachtet, was als möglicher Hinweis auf synergistische endokrine Effekte interpretiert wurde. Aufgrund des Beobachtungsdesigns erlauben die Daten jedoch keine kausale Bewertung [18].

application has been demonstrated for several of these substances; metabolites have been detected in plasma, urine, and, in some cases, breast milk. Experimental studies have shown endocrine activity for individual filters *in vitro* or in animal models. However, the clinical relevance of these findings in humans remains unclear to date. Accordingly, the substances remain approved but are subject to strict concentration limits.

The maximum permitted concentration of homosalate has been reduced in the EU due to insufficient safety margins. Discussions continue regarding benzophenone-3 and its potential endocrine, reproductive, and developmental effects. Octocrylene is also viewed critically, as it may be contaminated with benzophenone or degrade to benzophenone during storage—a substance with a potential carcinogenic risk.

Epidemiological data on the potential long-term effects of organic UV filters are currently limited and do not allow for causal conclusions. However, individual prospective cohort studies point to potential developmental and endocrine effects.

A longitudinal Chinese cohort study involving 393 mother-child pairs investigated the association between prenatal exposure to organic UV filters and neurocognitive development at age six. Concentrations of various UV filters were measured in maternal urine during the third trimester of pregnancy; child development was assessed using standardized neurocognitive and neurobehavioral tests. Higher concentrations of UV filter mixtures were associated with lower scores on the *Full Scale Intelligence Quotient* (FSIQ), *Perceptual Reasoning Index* (PRI), and *Verbal Comprehension Index* (VCI). Benzophenone-3 (oxybenzone, BP-3) was identified as a key influencing factor. The observed effects were predominantly seen in male children. The authors interpret the results as a possible indication of long-term neurodevelopmental effects of prenatal UV filter exposure, but emphasize the need for further prospective studies [17].

A prospective study from Shanghai examined the association between phthalate metabolites, organic UV filters, and pubertal development in 223 schoolchildren. Exposure was determined using urine analyses; pubertal development was assessed over 18 months using Tanner stages, breast and genital development, pubic hair, testicular volume, and menarche. Higher concentrations of individual UV filters—particularly BP-3, 4'-MAP, and OD-PABA—were associated with delayed pubertal development in boys, while there were indications of earlier pubertal development in girls. The strongest effects were observed with combined exposure to UV filters and phthalates, which was interpreted as a possible indication of synergistic endocrine effects. However, due to the observational design, the data do not allow for a causal assessment [18].

*Modernere organische UV-Filter:* In Sonnenschutzmitteln für Kinder werden heute häufig modernere organische UV-Filter, daneben aber auch Ensulizol, Octisalate und Avobenzone verwendet. Ensulizol zeigt eine geringe systemische Absorption und keine relevante Bioakkumulation. Octisalate gilt als vergleichsweise photostabil und weist nur ein geringes irritatives Potenzial auf, kann jedoch systemisch aufgenommen werden und besitzt ein gewisses Umwelt- beziehungsweise Bioakkumulationspotenzial. Avobenzone bietet effektiven UVA-Schutz, ist jedoch photoinstabil und kann insbesondere in chloriertem Wasser zahlreiche Transformationsprodukte bilden. Innerhalb der zugelassenen Konzentrationen gelten diese Filter insgesamt als sicher [19-22].

Neuere in der EU zugelassene UV-Filter zeigen im Vergleich zu älteren organischen Filtern insgesamt eine höhere Photostabilität, geringere dermale Penetration und bislang keine konsistenten Hinweise auf klinisch relevante endokrine Effekte. Besonders Bemotrizinol (Tinosorb S), Bisotrizol (Tinosorb M), Mexoryl SX/XL sowie die Triazin-Filter Uvinul T150 und Uvasorb HEB weisen aufgrund ihrer größeren Molekülstruktur nur minimale systemische Absorption auf und verbleiben überwiegend auf der Hautoberfläche [21, 23].

Auch DHHB (Uvinul A Plus) bietet einen effektiven UVA-Schutz, reagiert jedoch relativ rasch mit chloriertem Wasser und kann chlorierte Nebenprodukte bilden. Für viele moderne UV-Filter fehlen bislang belastbare Daten zur Langzeitexposition, zu Transformationsprodukten sowie zur Reaktivität in Schwimmbadwasser.

Vor diesem Hintergrund erscheint insbesondere im Kindesalter ein vorsichtiger Ansatz sinnvoll. Aufgrund der höheren Hautpermeabilität, des größeren Körperoberfläche-Gewichts-Verhältnisses und der langen kumulativen Expositionsdauer werden mineralische UV-Filter bevorzugt, da sie ein geringeres Irritations- und Sensibilisierungspotenzial aufweisen. Zu berücksichtigen ist zudem, dass derzeit kein UV-Filter explizit für Säuglinge unter sechs Monaten zugelassen ist.

### Freie Radikale, Photostabilität und chloriertes Poolwasser

UV-Strahlung induziert in der Haut reaktive Sauerstoffspezies (ROS) über direkte und indirekte photochemische Mechanismen. Diese oxidativen Prozesse tragen wesentlich zu DNA-Schäden, Entzündungsreaktionen, Immunsuppression und Photoalterung bei [24]. Sonnenschutzmittel reduzieren diese Effekte durch Absorption, Reflexion oder Streuung von UV-Strahlung. Allerdings können auch UV-Filter selbst unter UV-Exposition ROS oder photochemische Abbauprodukte bilden. Das Ausmaß dieser Reaktionen hängt unter anderem von der Photostabilität des Filters, seiner Penetrationstiefe in die Haut sowie der Dauer seit Applikation ab [25, 26].

*More modern organic UV filters:* Today, sunscreens for children frequently contain more modern organic UV filters, as well as ensulizole, octisalate, and avobenzone. Ensulizole exhibits low systemic absorption and no significant bioaccumulation. Octisalate is considered comparatively photostable and has only low irritant potential; however, it can be systemically absorbed and may have negative environmental or problematic bioaccumulation effects. Avobenzone offers effective UVA protection but is photostable and can form numerous transformation products, particularly in chlorinated water. Within the approved concentration ranges, these filters are generally considered safe [19-22].

Newer UV filters approved in the EU generally exhibit higher photostability, lower dermal penetration, and no consistent evidence has been reported for clinically relevant endocrine effects compared to older organic filters. In particular, bemotrizinol (Tinosorb S), bisotrizole (Tinosorb M), Mexoryl SX/XL, and the triazine filters Uvinul T150 and Uvasorb HEB exhibit only minimal systemic absorption profiles due to their larger molecular structure, remaining predominantly on the skin's surface [21, 23].

DHHB (Uvinul A Plus) also provides effective UVA protection, but reacts relatively quickly with chlorinated water and can form chlorinated byproducts. Reliable data on long-term exposure, transformation products, and reactivity of many modern UV filters in swimming pool water are currently lacking.

Based on this evidence, a cautious approach seems particularly prudent, especially in childhood. Due to children's higher skin permeability, larger body surface area-to-weight ratio, and the long cumulative duration of exposure, mineral UV filters are preferred as they are less likely to cause irritation and sensitization. It should also be noted that currently no UV filter is explicitly approved for infants under six months of age.

### Free radicals, photostability, and chlorinated pool water

UV radiation induces reactive oxygen species (ROS) in the skin via direct and indirect photochemical mechanisms. These oxidative processes contribute significantly to DNA damage, inflammatory reactions, immunosuppression, and photoaging [24]. Sunscreens reduce these effects by absorbing, reflecting, or scattering UV radiation. However, UV filters themselves can also form ROS or photochemical degradation products when exposed to UV radiation. The extent of these reactions depends, among other factors, on the photostability of the filter, its penetration depth into the skin, and the time elapsed since the application [25, 26].

Zur Verbesserung der Photostabilität und Reduktion oxidativer Reaktionen werden instabile organische UV-Filter teilweise nanoenkapsuliert, beispielsweise in Liposomen oder Polymermatrizen, und mit Antioxidantien kombiniert. Auch mineralische UV-Filter können photokatalytisch ROS generieren. Moderne Formulierungen verwenden daher häufig oberflächenbeschichtete Partikel – etwa mit Silika-, Alumina- oder Silikon-Coatings –, um diese Reaktionen zu minimieren [26].

Eingesetzte antioxidative Zusatzstoffe sind beispielsweise Tocopherol (Vitamin E), Niacinamid (Vitamin B3) und Coenzym Q10. Ziel dieser Kombinationen ist die zusätzliche Reduktion UV-induzierter oxidativer Zellschäden, entzündlicher Prozesse und photoinduzierter Hautalterung [1].

Besondere Aufmerksamkeit gilt der Reaktivität organischer UV-Filter in chloriertem Poolwasser. Für mehrere häufig verwendete Filter, darunter Avobenzon und Oxybenzon, wurde gezeigt, dass sie mit Chlor reagieren und zahlreiche Transformationsprodukte bilden können, darunter chlorierte Phenole und Acetophenone, die teilweise höhere toxikologische Aktivität aufweisen als die Ausgangssubstanzen [27, 28].

Die klinische Relevanz dieser Befunde für Kinder ist bislang nicht abschließend geklärt. Aus Vorsorgeperspektive sprechen die verfügbaren Daten jedoch für die bevorzugte Verwendung wasserresistenter mineralischer Formulierungen, ausreichendes Einziehenlassen vor dem Schwimmen, Duschen nach dem Baden sowie konsequentes Nachcremen nach Wasserexposition.

#### **Anwendung: Unterdosierung als häufigster Anwendungsfehler**

Der häufigste Fehler bei der Anwendung von Sonnenschutzmitteln ist eine unzureichende Auftragsmenge. Im Alltag wird Sonnencreme meist deutlich dünner appliziert als die standardisierte Menge von 2 mg/cm<sup>2</sup> Haut, die zur Bestimmung des Lichtschutzfaktors (SPF/LSF) verwendet wird. Dadurch liegt der tatsächlich erreichte UV-Schutz häufig deutlich unter dem auf dem Produkt angegebenen SPF, insbesondere bei hohen Lichtschutzfaktoren. Weitere häufige Anwendungsfehler sind fehlendes oder zu seltenes Nachcremen, ausgelassene Körperareale – insbesondere Ohren, Nacken und Fußrücken – sowie eine erneute Applikation erst nach Auftreten einer Hautrötung [29].

Mineralische UV-Filter wie Zinkoxid und Titandioxid entfalten ihre photoprotektive Wirkung unmittelbar nach dem Auftragen. Organische UV-Filter sollten dagegen idealerweise etwa 15–20 Minuten vor Sonnenexposition appliziert werden, um eine gleichmäßige Filmbildung zu ermöglichen. Eine Wiederapplikation wird mindestens alle zwei Stunden empfohlen, insbesondere nach Baden, starkem Schwitzen, Abtrocknen oder mechanischer Reibung.

To improve photostability and reduce oxidative reactions, unstable organic UV filters are sometimes nanoencapsulated (e.g., in liposomes or polymer matrices) and combined with antioxidants. Mineral UV filters can also generate ROS via photocatalysis. Modern formulations therefore frequently use surface-coated particles, such as those with silica, alumina, or silicone coatings, to minimize these reactions [26].

Antioxidant additives used include tocopherol (vitamin E), niacinamide (vitamin B3), and coenzyme Q10. These combinations further reduce UV-induced oxidative cell damage, inflammatory processes, and photo-induced skin aging [1].

Particular attention is given to the reactivity of organic UV filters in chlorinated pool water. Several commonly used filters, including avobenzon and oxybenzon, have been shown to react with chlorine and form numerous transformation products, including chlorinated phenols and acetophenones, some of which exhibit higher toxicological activity than the parent compounds [27, 28].

The clinical relevance of these findings for children has not yet been conclusively clarified. From a precautionary perspective, however, the available data support the preferred use of water-resistant mineral formulations, if sufficient time for absorption is allowed before swimming, children shower after swimming, and the formulation is consistently reapplied after water exposure.

#### **Application: under-application as the most common application error**

The most common error made when using sunscreen is applying an insufficient amount. In everyday life, sunscreen is usually applied much more sparingly than the standardized amount of 2 mg/cm<sup>2</sup> of skin used to determine the sun protection factor (SPF). As a result, the actual UV protection achieved is often significantly lower than the SPF stated on the product, especially for high sun protection factors. Other common application errors include failing to reapply or reapplying too infrequently, missing areas of the body—especially the ears, neck, and tops of the feet—as well as waiting to reapply until skin redness appears [29].

Mineral UV filters such as zinc oxide and titanium dioxide begin to provide sun protection immediately after application. Organic UV filters, on the other hand, should ideally be applied about 15–20 minutes before sun exposure to allow for even film formation. Reapplication is recommended at least every two hours, especially after swimming, heavy sweating, drying off, or mechanical friction.

Sprayformulierungen sind bei Kindern beliebt, weisen jedoch mehrere Nachteile auf: Die Applikation erfolgt häufig ungleichmäßig, ein relevanter Anteil des Produkts gelangt in die Umgebung statt auf die Haut, und inhalative Exposition kann nicht ausgeschlossen werden. Ähnliche Einschränkungen gelten für Stick- oder Roll-on-Formulierungen, die oft keine ausreichend homogene Abdeckung gewährleisten.

Bei kombinierter Anwendung mit Insektenschutzmitteln empfehlen die *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), zunächst das Sonnenschutzmittel und anschließend das Repellent aufzutragen. Repellentien können die Wirksamkeit von Sonnenschutzmitteln reduzieren; beschrieben wurde eine Verminderung des effektiven UV-Schutzes um bis zu etwa ein Drittel.

### Praktische Produktempfehlung für Kinder

Für Kinder eignen sich bevorzugt Sonnenschutzmittel mit folgenden Eigenschaften:

- Breitbandschutz gegen UVA- und UVB-Strahlung
- hoher Lichtschutzfaktor (SPF  $\geq 50$ )
- mineralische UV-Filter wie Zinkoxid und/oder Titandioxid
- Creme-, Lotion- oder Gel-Formulierungen anstelle von Sprays
- wasserresistente Eigenschaften bei Schwimmen oder Sport
- parfümfreie Formulierungen, Verzicht auf ätherische Öle
- möglichst wenige Inhaltsstoffe
- Verzicht auf sensibilisierende Konservierungsmittel wie Methylisothiazolinon/Methylchlorisothiazolinon (MI/MCI)

*Marketingbegriffe* wie „natürlich“, „zertifizierte Naturkosmetik“, „korallenfreundlich“, „hypoallergen“, „kinderärztlich getestet“ oder „dermatologisch getestet“ sind regulatorisch nicht einheitlich definiert und erlauben keine verlässliche Aussage über Sicherheit oder Verträglichkeit. Entscheidend bleiben die tatsächliche Formulierung, die verwendeten UV-Filter sowie die vollständige INCI-Liste.

*Kontaktallergische und photoallergische Reaktionen* auf Sonnenschutzmittel werden häufiger durch Duftstoffe, Konservierungsmittel oder Hilfsstoffe verursacht als durch die UV-Filter selbst. Unter den organischen UV-Filtern gelten insbesondere Octocrylen und Benzophenon-Derivate als relevante Auslöser photoallergischer Reaktionen [30, 31].

Eine Analyse von 176 häufig verkauften Sonnenschutzmitteln in den USA zeigte, dass lediglich 5,6% der Produkte keine relevanten Kontaktallergene gemäß NAC-80-Kriterien enthielten. „Baby“- oder „Kinder“-Kennzeichnungen waren dabei nicht mit einer geringeren Allergenlast assoziiert. Besonders häufig fanden sich Tocopherol/Tocopherylacetat, Acrylat-Copolymere, Duftstoffe und Parabene. Organische Sonnenschutzmittel, Sprayformulierungen und „Sport“-Produkte wiesen insgesamt höhere potenzielle Allergenlasten auf als mineralische oder getönte Formulierungen [30].

Spray formulations are popular with children but have several drawbacks: their application is often uneven, a significant portion of the product ends up in the environment rather than on the skin, and inhalation exposure cannot be ruled out. Similar limitations apply to stick or roll-on formulations, which often do not ensure sufficiently even coverage.

When used in combination with insect repellents, the *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) recommends applying the sunscreen first and the repellent afterward. Repellents can reduce the effectiveness of sunscreens; a reduction in effective UV protection of up to about one-third has been reported.

### Practical product recommendations for children

For children, sunscreens with the following properties are preferred:

- Broad-spectrum protection against UVA and UVB radiation
- High sun protection factor (SPF  $\geq 50$ )
- Mineral UV filters such as zinc oxide and/or titanium dioxide
- Cream, lotion, or gel formulations instead of sprays
- Water-resistant properties for swimming or sports
- Fragrance-free formulations, no essential oils
- As few ingredients as possible
- No sensitizing preservatives such as methylisothiazolinone/methylchlorisothiazolinone (MI/MCI)

*Marketing terms* such as “natural,” “certified natural cosmetics,” “coral-friendly,” “hypoallergenic,” “pediatrician-tested”, or “dermatologist-tested” are not uniformly defined by regulations and do not provide reliable information regarding safety or tolerability. The actual formulation, the UV filters used, and the complete INCI list remain decisive.

*Contact allergic and photoallergic reactions* to sunscreens are more frequently caused by fragrances, preservatives, or excipients than by the UV filters themselves. Among organic UV filters, octocrylene and benzophenone derivatives are considered particularly relevant triggers of photoallergic reactions [30, 31].

An analysis of 176 commonly sold sunscreens in the U.S. showed that only 5.6% of the products contained no relevant contact allergens according to NAC-80 criteria. “Baby” or “children’s” labels were not associated with a lower allergen load. Tocopherol/tocopheryl acetate, acrylate copolymers, fragrances, and parabens were frequently found. Organic sunscreens, spray formulations, and “sport” products exhibited higher overall potential allergen loads than mineral or tinted formulations [30].

*Wasserresistente* Sonnenschutzmittel sind zudem nicht vollständig „wasserfest“. Die Wasserresistenz beruht auf filmbildenden Komponenten wie Silikonen, Wachsen oder Ölen, die den Verlust lipophiler UV-Filter beim Schwimmen oder Schwitzen reduzieren. Nach internationalen Teststandards bedeutet „wasserresistent“, dass nach zweimal 20 Minuten Wassereexposition noch mindestens 50% des ursprünglichen Lichtschutzfaktors erhalten bleiben. Eine Wiederapplikation nach Baden, Schwitzen oder Abtrocknen bleibt daher immer erforderlich.

### Fazit

Die effektivste Photoprotektion im Kindesalter beruht auf einem multimodalen Ansatz aus Expositionsreduktion, textilem Schutz und korrekt angewendeten Sonnenschutzmitteln. Direkte Sonnenexposition – insbesondere bei hohem UV-Index – sollte möglichst vermieden werden; Sonnenschutzmittel ergänzen, aber sie ersetzen physikalische Schutzmaßnahmen nicht.

Bei der Produktauswahl stellen mineralische UV-Filter wie Zinkoxid und Titandioxid in Creme- oder Lotionformulierungen derzeit die pragmatisch sicherste Option für Kinder dar. Sie weisen eine hohe Photostabilität, minimale systemische Penetration und ein geringes Irritations- beziehungsweise Sensibilisierungspotenzial auf. Organische UV-Filter wie Oxybenzon, Homosalat oder Octinoxat werden im Kindesalter aufgrund nachgewiesener systemischer Resorption, begrenzter Langzeitdaten sowie potenzieller endokriner und photochemischer Effekte zurückhaltender bewertet.

Trotz bestehender Wissenslücken zu einzelnen UV-Filtern gilt weiterhin: Die gesicherten gesundheitlichen Risiken ungeschützter UV-Exposition – einschließlich Sonnenbrand, DNA-Schädigung und langfristig erhöhtem Hautkrebsrisiko – überwiegen die derzeit überwiegend theoretischen Risiken sachgerecht angewandeter Sonnenschutzmittel deutlich.

**Korrespondenz:** c.waggon@salk.at

*Water-resistant* sunscreens are also not completely “waterproof”. Water resistance is based on film-forming components such as silicones, waxes, or oils, which reduce the loss of lipophilic UV filters during swimming or sweating. According to international testing standards, “water-resistant” means that at least 50% of the original sun protection factor remains after two 20-minute exposures to water. Reapplication after swimming, sweating, or drying off is therefore always necessary.

### Conclusion

The most effective photoprotection in childhood is based on a multimodal approach combining exposure reduction, clothing protection, and correctly applied sunscreen. Direct sun exposure—especially when the UV index is high—should be avoided whenever possible; sunscreen supplements but does not replace physical protective measures.

When selecting products, mineral UV filters such as zinc oxide and titanium dioxide in cream or lotion formulations currently represent the most pragmatic and safest option for children. They exhibit high photostability, minimal systemic penetration, and a low potential for irritation or sensitization. Organic UV filters such as oxybenzone, homosalate, or octinoxate are viewed with greater caution in children due to proven systemic absorption, limited long-term data, and potential endocrine and photochemical effects.

Despite existing gaps in knowledge regarding individual UV filters, the following remains true: The established health risks of unprotected UV exposure—including sunburn, DNA damage, and a long-term increased risk of skin cancer—clearly outweigh the currently predominantly theoretical risks of properly applied sunscreen.

**Correspondence:** c.waggon@salk.at

### Literatur | References

1. Tang X, Yang T, Yu D, Xiong H, Zhang S. Current insights and future perspectives of ultraviolet radiation (UV) exposure: Friends and foes to the skin and beyond the skin. *Environ Int.* 2024;185:108535.
2. Stamatatos GN, Roux PF, Boireau-Adamezyk E, Lboulkili I, Oddos T. Skin maturation from birth to 10 years of age: Structure, function, composition and microbiome. *Exp Dermatol.* 2023;32: 1420-9.
3. Sharma M, Pickhardt AJ, McClanahan M, Tong L, Evans MS. Objective Assessment and quantification of skin color and melanin in neonates and infants: A state-of-the-art review. *Pediatr Dermatol.* 2025;42:447-56.
4. Huang X, Protheroe MD, Al-Jumaily AM, Chalmers AN, Paul SP, Fu X. Simulation of UV power absorbed by follicular stem cells during sun exposure and possible implications for melanoma development. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis.* 2019;36:628-35.
5. Thieden E, Philipsen PA, Sandby-Møller J, Heydenreich J, Wulf HC. Proportion of lifetime UV dose received by children, teenagers and adults based on time-stamped personal dosimetry. *J Invest Dermatol.* 2004;123:1147-50.
6. Dennis LK, Vanbeek MJ, Freeman LEB, Smith BJ, Dawson DV, Coughlin JA. Sunburns and risk of cutaneous melanoma: does age matter? A comprehensive meta-analysis. *Ann Epidemiol.* 2008;18:614-27.

7. Khalesi M, Whiteman DC, Tran B, Kimlin MG, Olsen CM, Neale RE. A meta-analysis of pigmentary characteristics, sun sensitivity, freckling and melanocytic nevi and risk of basal cell carcinoma of the skin. *Cancer Epidemiol.* 2013;37:534-43.
8. de Vries E, Trakatelli M, Kalabalikis D, Ferrandiz L, Ruiz-de-Casas A, Moreno-Ramirez D. Known and potential new risk factors for skin cancer in European populations: a multicentre case-control study. *Br J Dermatol.* 2012;167 Suppl 2:1-13.
9. Berwick M, Buller DB, Cust A, Gallagher R, Lee TK, Meyskens F, et al. Melanoma Epidemiology and Prevention. *Cancer Treat Res.* 2016;167:17-49.
10. Kricker A, Weber M, Sitas F, Banks E, Rahman B, Goumas C, et al. Early life UV and risk of bBasal and squamous cell carcinoma in New South Wales, Australia. *Photochem Photobiol.* 2017;93:1483-91.
11. Lergenmuller S, Rueegg CS, Perrier F, Robsahm TE, Green AC, Lund E, et al. Lifetime sunburn trajectories and associated risks of cutaneous melanoma and squamous cell carcinoma among a cohort of Norwegian women. *JAMA Dermatol.* 2022;158:1367-77.
12. Li Y, Wu J, Cao Z. Childhood sunburn and risk of melanoma and non-melanoma skin cancer: a Mendelian randomization study. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2023;30:122011-23.
13. Schneider SL, Lim HW. A review of inorganic UV filters zinc oxide and titanium dioxide. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2019;35:442-6.
14. Dréno B, Alexis A, Chubierre B, Marinovich M. Safety of titanium dioxide nanoparticles in cosmetics. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33 Suppl 7:34-46.
15. Kim KB, Kim YW, Lim SK, Roh TH, Bang DY, Choi SM, et al. Risk assessment of zinc oxide, a cosmetic ingredient used as a UV filter of sunscreens. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2017;20:155-82.
16. Rücker J, Leonhardt J, Wild C. Effects of three sunscreens on the ecophysiology of hard and soft corals from the Maldives. *Mar Pollut Bull.* 2025;219:118316.
17. Ying T, Chen Y, Su H, Liang H, Wang Z, Liu Y, et al. Prenatal exposure to ultraviolet filters and children's cognitive and neurobehavioral development: A longitudinal study. *Environ Pollut.* 2026;390:127560.
18. Zhou Y, Wang P, Li J, Zhao Y, Huang Y, Leung KSY, et al. Mixed exposure to phthalates and organic UV filters affects children's pubertal development in a gender-specific manner. *Chemosphere* 2023;320:138073.
19. Norman KG, Kaufman LE, Griem P, Loretz L, Kowcz A, Cohen SM, et al. Comprehensive review of ensulizole toxicology data and human exposure assessment for personal care products. *Crit Rev Toxicol.* 2025;55:716-34.
20. Safian MTU, Raja PB, Muniandy K, Chand NSK, Sahak MZM, Shaharudin S, et al. The dual challenge of FDA-evaluated non-GRASE UV filters: Photostability and systemic absorption – A path toward safer and more effective sunscreens. *Int J Pharm.* 2025;680:125790.
21. Ziglar J, Mohammad TF, Gilaberte Y, Lim HW. Sunscreens: Updates on sunscreen filters and formulations. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2025;41:e70026.
22. Ichikawa M, Shimokawa N, Makuta M, Song Y, Yao J, Dolenc D, et al. Cytotoxicity, genotoxicity, and enzyme activity effects of UV filters and their chlorinated by-products in human lung epithelial cells (A549). *Sci Total Environ.* 2025;1002:180516.
23. Pawlowski S, Luetjens LH, Preibisch A, Acker S, Petersen-Thiery M. Cosmetic UV filters in the environment-state of the art in EU regulations, science and possible knowledge gaps. *Int J Cosmet Sci.* 2023;45 Suppl 1:52-66.
24. Jager TL de, Cockrell AE, Du Plessis SS. Ultraviolet Light Induced Generation of Reactive Oxygen Species. *Adv Exp Med Biol.* 2017;996:15-23.
25. Hanson KM, Gratton E, Bardeen CJ. Sunscreen enhancement of UV-induced reactive oxygen species in the skin. *Free Radic Biol Med.* 2006;41:1205-12.
26. Vejerano EP, Khushboo K, Vejerano J, Ballejipalli SK. Exposure of selected sunscreens to artificial sunlight generates persistent free radicals. *Environ Sci Technol Lett.* 2025;12:1554-60.
27. Shan P, Lin J, Zhai Y, Dong S, How ZT, Qin R. Transformation and toxicity studies of UV filter diethylamino hydroxybenzoyl hexyl benzoate in the swimming pools. *Sci Total Environ.* 2023;881:163498.
28. Lebedev AT, Kralj MB, Polyakova OV, Detenchuk EA, Pokryshkin SA, Trebše P. Identification of avobenzene by-products formed by various disinfectants in different types of swimming pool waters. *Environ Int.* 2020;137:105495.
29. Görg T, Schneider S, Seuffert S, Greinert R, Diehl K. Does sunscreen use comply with official recommendations? Results of a nationwide survey in Germany. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34:1112-7.
30. Levin EJ, Chung C, Hermes K, Lim HW, Matthews NH. Allergen content of inactive ingredients in Best-Selling Sunscreens: A Comparison of Key Product Features. *Contact Dermatitis.* 2026 nach 2026;doi: 10.1111/cod.70141. Online ahead of print
31. Ekstein SF, Hylwa S. Sunscreens: A Review of UV filters and their allergic potential. *Dermatitis* 2023;34:176-90.

<https://doi.org/10.61783/oegdv1025>