

Dermatologie 2022 · 73:873–879
<https://doi.org/10.1007/s00105-022-05031-3>
Angenommen: 22. Juni 2022
Online publiziert: 11. Juli 2022
© Der/die Autor(en) 2022



Therapeutische Besonderheiten bei Erkrankungen der Mamillenhaut

Thanh Huong Luu Thi¹ · Adina Eichner² · Johannes Wohlrab^{1,2}

¹ Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale), Deutschland

² Institut für angewandte Dermatopharmazie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale), Deutschland

Zusammenfassung

Die Mamillenregion ist durch besondere anatomische Verhältnisse charakterisiert und lässt sich aus dermatologischer Perspektive in Brusthaut, Haut des Brustwarzenhofes (Areola) und Haut der Brustwarze (Papilla mammae) unterteilen. Im klinischen Zusammenhang sind die Brustwarzen häufig während der Stillzeit durch mechanische Beanspruchung, Milieuänderung mit Mazeration durch den Milchfluss sowie durch mikrobielle Erreger alteriert. Zudem besteht hier die Gefahr der Entwicklung einer Mastitis puerperalis. Außerhalb der Schwangerschaft und Stillzeit finden sich gelegentlich an der Mamillenhaut Ekzemerkrankungen, häufig bei atopischer Disposition (atopisches Mamillenekzem) oder als irritatives Kontaktekzem („joggers nipple“). Seltener werden allergische Kontaktekzeme auf Konservierungsstoffe von Topika oder Metallen (Piercings) beobachtet. Auch im Rahmen einer Skabiesinfestation wird eine Beteiligung der Mamillen, insbesondere bei Frauen, regelmäßig beobachtet. Von großer klinischer Bedeutung sind seltene, präinvasive Läsionen eines Mammakarzinoms oder der Morbus Paget der Mamille vom extramammären Typ. Durch die besonderen anatomischen Gegebenheiten ist es naheliegend, dass bei der Anwendung von Topika sich auch spezifische Penetrationsbedingungen ableiten. Experimentelle Untersuchungen an Humanhaut ex vivo legen nahe, dass in Abhängigkeit von der Molmasse und der Löslichkeit des Arzneistoffs sowie des eingesetzten Vehikelsystems eine deutliche Zunahme der kutanen Bioverfügbarkeit, insbesondere an der Brustwarze selbst durch den transpapillären Diffusionsweg, auftreten kann. Dies sollte insbesondere bei der topischen Anwendung von Arzneistoffen mit bekanntem dosisabhängigem Nebenwirkungspotenzial (z. B. Glukokortikoiden) beachtet werden. Allerdings fehlt dafür bisher eine klinische Evidenz.

Schlüsselwörter

Mammahaut · Mamille · Brusthaut · Brustwarze · Topische Therapie

Die Brust mit der Mamille stellt als Hautanhangsgebilde eine einzigartige Funktionseinheit dar. So besitzt die Brustdrüse geschlechtsübergreifend eine große Bedeutung als sekundäres Geschlechtsmerkmal und erogene Zone. Im soziokulturellen Zusammenhang wird insbesondere die feminine Brust als Symbol der Weiblichkeit und Fruchtbarkeit angesehen. Im laktierenden Zustand kommt dem Sekret der weiblichen Brustdrüse als größter Drüse des Körpers eine besondere Funktion bei der Ernäh-

rung des Neugeborenen und Säuglings zu. Dieser besonderen physiologischen Bedeutung der Brustdrüse liegen besondere anatomische Gegebenheiten zugrunde, deren Kenntnisse v. a. dann von Bedeutung sind, wenn es zu pathologischen Veränderungen kommt. In diesem Zusammenhang sind maligne Erkrankungen von besonderer klinischer Relevanz, allem voran die verschiedenen Vorstufen sowie Typen des Mammakarzinoms. Die präinvasiven Läsionen werden entsprechend der Betroffen-



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

heit von Zellen der Milchgänge (intraduktale atypische Hyperplasie [ADH], flache epitheliale Atypie [FEA], Duktales carcinoma in situ [DCIS]) oder der Drüsenläppchen (lobuläre intraepitheliale Neoplasie [LIN]) histologisch unterteilt [1]. Diese Vorstufen gehen in unterschiedlicher Häufigkeit in ein invasives Karzinom mit duktalem oder lobulärem Ursprung bzw. weitere seltene Varianten über.

Aus dermatologischer Perspektive finden sich neben benignen und malignen Tumoren v. a. primär entzündliche oder infektiöse Erkrankungen, die es zu erkennen und zu behandeln gilt. Dabei ergeben sich nicht nur Behandlungsoptionen durch Topika für die epikutane Therapie der äußeren Brustanteile, sondern auch in Form von niedrigviskösen Formulierungen zur antitumoralen oder antiinfektiösen Therapie von Erkrankungen der in der Brustwarze mündenden Milchgänge bzw. des Drüsenkörpers. Um die hierfür bedeutsamen Details therapeutisch gezielt nutzen zu können, ist die Kenntnis der Entwicklungsbiologie, Anatomie und der sich daraus ergebenden Besonderheiten dieser Körperregion Voraussetzung.

Embryologische und anatomische Grundlagen

In den ersten Wochen der Embryonalentwicklung bilden sich symmetrische, lineare Epithelverdickungen, die sog. „Milchstreifen“, welche als ektodermale Bänder entstehen und von der Achsel bis zur Leiste verlaufen [2, 3]. Die daraus entstehenden Milchleisten bilden sich zurück außer im Pektoralbereich, wo der primäre Milchhügel in der ca. neunten Schwangerschaftswoche bestehen bleibt. Der primäre Milchhügel ist für die Entwicklung der Brustdrüse verantwortlich und bringt sekundäre Knospen hervor, die schließlich das Duktalsystem bilden [4]. Die Entwicklung der Mamille beginnt ca. in der 12. bis 16. Schwangerschaftswoche mit der Differenzierung mesenchymaler Stammzellen in glatte Muskelzellen. Diesem Ereignis folgt die Entwicklung der speziellen apokrinen Drüsen hin zu den Montgomery-Drüsen [5]. In der ersten Phase der Drüsenbildung entwickeln sich zwischen 8 und 12 Milchgänge. Diese Gänge sind in Epidermisnähe mit Talgdrüsen verbunden [3].

Die Differenzierung des Brustparenchyms und die Reifung sowie Pigmentierung der Mamille vollziehen sich um die 32. und dauern bis zur 40. Schwangerschaftswoche an [5].

Die Anatomie der Brust umfasst Haut, Fettgewebe, fibroglanduläres Brustgewebe (Kanäle, Läppchen und unterstützendes fibröses Gewebe) und neurovaskuläre Strukturen, die alle über der Brustwand liegen [3, 6]. In der weiblichen, laktierenden Brust verdoppelt sich, hormonell stimuliert, das aktive Drüsengewebe im Verhältnis zum Fettgewebe. Da der Säugling häufig eine Brust bevorzugt und somit die Milchbildung seitendifferent stimuliert, kann es nach Beendigung der Stillzeit und Rückbildung des Drüsengewebes zu Größenunterschieden im Seitenvergleich kommen [7]. Die Milchsekretion erfolgt durch etwa 7 bis 15 Mündungen der Milchgänge an der Oberfläche der Brustwarze. Unmittelbar unterhalb dieser Öffnungen befinden sich in jedem der Hauptgänge Erweiterungsbereiche, die als Milchsinus bezeichnet werden und während der Laktation eine Speicherfunktion besitzen. Die Hauptausführungsgänge weisen zahlreiche Verzweigungen auf, die jeweils in einem terminalen Ductus lobularis enden, in dem die Milch während der Laktation gebildet wird [2].

Die Brustwarze befindet sich leicht medial und inferior zur Brustmitte über dem Th4-Dermatom. Die Größe und das Aussehen der Brustwarzen (Typologie) sind individuell allerdings sehr variabel [8]. Am häufigsten sind die Brustwarzen leicht schräg zur Achselhöhle hin ausgerichtet, um das Stillen zu erleichtern [2]. Als Warzenhof (Areola) wird der individuell stärker pigmentierte Rundhof, der die Brustwarze umgibt, bezeichnet. Im Allgemeinen ist er eher blasser bei Menschen mit heller Hautfarbe und dunkler bei Menschen mit dunkleren Hauttypen. In der Pubertät und während der Schwangerschaft werden sowohl der Warzenhof als auch die Brustwarze stärker pigmentiert und die Brustwarzen vergrößert. Der Warzenhof kann sich postpartal aufhellen, bleibt aber normalerweise im Vergleich zur Färbung ante graviditatis stärker pigmentiert [9]. Als Sulcus wird eine Falte am Übergang zwischen Warzenhof und aufsteigendem Rand der Brustwarze bezeichnet. Er kann wie eine

Falte, ein Grübchen oder eine glatte Kurve der Haut imponieren. Die Oberfläche der Brustwarze weist eine kopfsteinpflasterartige Textur sowie Spalten, die zu den Öffnungen der Ausführungsgänge führen, auf. In diesen Spalten könne sich Schuppen ansammeln, die einen Keratinpfropf ausbilden [10]. Die Hautschicht des Warzenhofes ist in der Regel zwischen 0,5 und 2,0 mm dick. Die Epidermis der Brustwarze geht per continuitatem in das Epithel der Gänge über [3]. Zwischen dem sich subepithelial anschließenden korialen Bindegewebe und dem Brustdrüsengewebe fehlt die Subkutis [11]. Die Mamille enthält außerdem eine Schicht aus umlaufender glatter Muskulatur, apokrinen Schweißdrüsen sowie Haarfollikel, die die Peripherie des Warzenhofes umgeben [12]. Zudem finden sich hier die Montgomery-Drüsen, die ihr Sekret über eigene Ausführungsgänge an der Oberfläche des Warzenhofes über 1–2 mm große Papillen (Morgagni-Tuberkeln) absondern [13]. Sie stellen große Talgdrüsen mit Differenzierungsmerkmalen von Milchdrüsen dar und können ein talgig bis milchiges Sekret bilden, welches als Schmier- und Schutzsekret während der Laktation fungiert [4].

Häufige Erkrankungen der Mamillen und angrenzender Brustanteile

Grundsätzlich können alle dermatologischen Erkrankungen auch die Mamillenregion betreffen. Aufgrund der beschriebenen strukturellen und funktionellen Besonderheiten gibt es aber ein typisches Spektrum von Dermatosen mit besonderer klinischer Relevanz ([4, 14, 15]; **Abb. 1**).

Häufig werden *Ekzemerkrankungen* der Mamillen beobachtet. Besonders prädestiniert hierfür sind junge Frauen mit atopischer Disposition, die während der Pubertät durch Zunahme des Brustvolumens und begleitender Reibung der Mamillen an unzureichend größenangepasster Unterwäsche oder Sportkleidung über Irritation und Juckreiz eine häufig auch staphylogenen kolonisierte Ekzemmorphie entwickeln [15]. Vergleichbare Zusammenhänge können auch als atopische Schwangerschaftsdermatose auftreten, wobei hierzu noch die hormonell induzierte Typ-2-gewichtete Immunitätslage

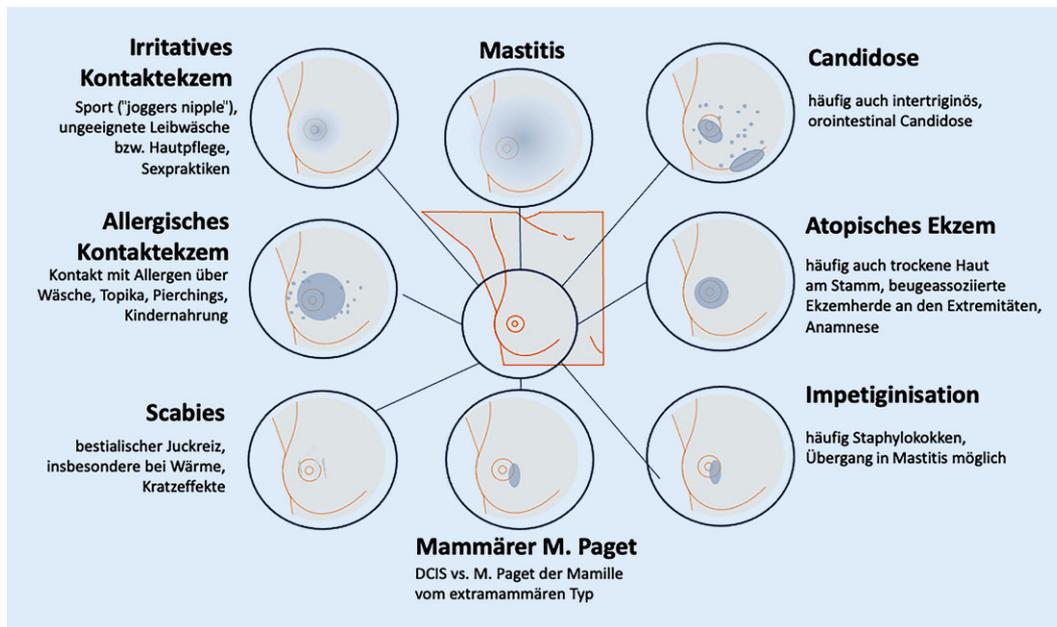


Abb. 1 ◀ Schematische Darstellung der häufigsten Dermatosen unter Beteiligung der Mamillenhaut. (Erstellt mit OmniGraffle Pro V7.20, Omni Development Inc., Seattle, USA)

in der Schwangerschaft das Auftreten zusätzlich augmentiert [11]. Der klinische Phänotyp kann dabei sehr variabel sein und reicht von umschriebenen Erythemen mit Schuppung oder Lichenifikation bis zu akuter Entzündung mit starker Exzorse und Krustenbildung, schmerzhaften Fissuren oder Erosionen. Meistens sind dabei beide Brustwarzen betroffen. Typische subjektive Symptome sind Brennen und Juckreiz. Im engen pathogenetischen Zusammenhang hierzu kann eine dominant irritative Kontaktdermatitis („joggers nipple“) gesehen werden, die durch intensive mechanische Belastung beim Stillen, durch schlechtsitzende oder materialtechnisch ungeeignete Büstenhalter bzw. durch Friktion der Sportkleidung bei gleichzeitigem Schwitzen verursacht wird ([15]; ■ Abb. 2a). Seltener wird eine allergische Kontaktdermatitis beobachtet, die typischerweise einige Stunden bis zu 3 Tage nach Kontakt mit dem auslösenden Allergen auftritt und Streuphenomene aufweist. Die sonst charakteristischen Exsudativpapeln eines akuten allergischen Kontaktekzems treten an den Mamillen selten auf. Auslösende Allergene sind häufig 5-Chlor-2-methyl-4-Isothiazolin-3-on, ein gängiger Konservierungsstoff in Waschmitteln und Weichspülern bzw. Nickelsalze bei Brustwarzenpiercings [16]. Seltener werden auch Inhaltsstoffe von Nagellack als Allergene im Epikutantest

identifiziert. Bei stillenden Patientinnen kommen als Quellen von Kontaktallergenen zudem Inhaltsstoffe von Brustwarzen-Cremes (z.B. Lanolin, Kamille oder Aloe vera) oder auch feste Nahrungsbestandteile in Betracht, die in die Ernährung des Säuglings eingeführt werden [11]. Die Brusthaut und insbesondere die Mamillen sind auch häufiger Infestationsort einer Skabies. Meistens imponiert klinisch ein postskabiöses Ekzem, in dem sich auflichtmikroskopisch gelegentlich auch Milben und deren Grabgänge nachweisen lassen ([17]; ■ Abb. 2c).

Ekzem-lädierte Mamillen bergen zudem die Gefahr einer Kolonisation mit *Staphylococcus aureus* (seltener auch anderen Bakterien) oder bei Stillenden zusätzlich mit *Candida albicans*, die durch Invasion zu einer Infektion der Milchgänge und des Drüsenkörpers führen können ([18]; ■ Abb. 2b). Die sich dadurch entwickelnde Mastitis wird in die häufigere Form der Mastitis puerperalis und der selteneren Mastitis non-puerperalis unterschieden und kann in einen Mamillen- oder Brustabszess übergehen. Die Mastitis puerperalis kann auch aseptisch durch Behinderung des Milchabflusses aus der Brustdrüse bedingt sein und ist die häufigste Ursache zur frühzeitigen Stillbeendigung [19, 20]. Die dabei beobachteten Symptome sind örtlich begrenzte, gerötete, überwärmte und ge-

schwollene Bereiche der Brust sowie lokal starke Schmerzen im Drüsenkörper meist unilateral, in seltenen Fällen aber auch bilateral [21]. Zudem können systemische Symptome wie Unwohlsein und Fieber auftreten. Für Mamillen- oder Brustabszesse ist die Brustwarze die Eintrittspforte der Infektionserreger. Zu den prädisponierenden Faktoren zählen deshalb auch lokale Vorschädigungen, Rhagaden bzw. lokale Traumata bei hohem Brustvolumen [22]. Klinisch zeigt sich eine harte, gelegentlich fluktuierende Masse in der Tiefe des Drüsenkörpers, meist mit ausgedehntem Erythem der darüber liegenden Brusthaut. Schwangerschaft bei Müttern älter als 30 Jahre, Erstschwangerschaft, ein Gestationsalter ≥ 41 Wochen und präexistente Mastitis gelten als Risikofaktoren für die Entwicklung von Brustabszessen in der Stillzeit [20, 21].

Von besonderer klinischer Bedeutung ist der Morbus Paget der Mamille, der erstmals 1874 von Sir James Paget beschrieben wurde und entweder ein duktales *Carcinoma in situ* (DCIS) (32,9%) oder ein invasives Mammakarzinom (53,4%) darstellt ([23]; ■ Abb. 2d). In selteneren Fällen (13,7%) wurden auch isolierte Befunde ohne Nachweis von DCIS oder Mammakarzinom beschrieben, die als „Morbus Paget der Mamille vom extramammären Typ“ bezeichnet werden. Typischerweise finden sich klinisch unilateral und in Be-



Abb. 2 ◀ Beispiele relevanter Dermatosen der Mamillenregion: **a** irritatives Kontaktekzem der Mamille („joggers nipple“), **b** impetiginisiertes, atopisches Mamillenekzem, **c** Beteiligung der Mamillenhaut bei Skabies, **d** Morbus Paget der Mamille. (Bildrechte bei den Autoren)

zug auf die Mamille ein meist asymmetrisches, glänzendes Erythem, welches klinisch nicht sicher von einer Ekzemerkrankung abgegrenzt werden kann. Auch eine symptomatische Besserung durch die topische Applikation eines Glukokortikoids ist kein verlässliches Differenzierungskriterium. Bei Verdacht sollte immer eine Biopsie aus dem läsionalen Bereich erfolgen, um eine maligne Genese sicher auszuschließen. Das histologische Merkmal des Morbus Paget der Mamille ist die nestartige und einzellige Infiltration der Epidermis der Mamillenhaut mit glandulär differenzierten Tumorzellen mit feingranulärem Zytoplasma und großen zentral gelegenen Zellkernen mit Kernatypien [4, 24]. Zudem lassen sich durch immunhistochemische Färbungen (z. B. HER2, CK7) relevante Differenzialdiagnosen (Toker-Zell-Hyperplasie, pagetoide Dyskeratose, Klarzellakanthom, nävoide Hyperkeratose) abgrenzen [24]. Seltener Tumoren der Mamillenregion sind Karzinome, intraduktale Papillome, Mamilladenome, syringomatoöse und mesenchymale Tumoren und das Pseudolymphom der Mamille (Lymphadenosis cutis benigna) [25]. Selten findet sich auch akzessorisches mammäres Gewebe in Form einer Polythelie oder Polymastie [26].

Besonderheiten der topischen Therapie

Topika werden im Bereich der Mamille als barriereprotektive Basistherapeutika oder im Rahmen der arzneilichen Therapie definierter Mamillenerkrankungen eingesetzt. Basistherapeutische Maßnahmen unter Einbeziehung der Mamillenregion sind fester Bestandteil der evidenzbasierten Therapieempfehlung bei Atopiker:innen [27, 28]. Ziel ist es, die Defizite der verschiedenen Barrierekomponenten der Epidermis zu substituieren und dabei die besonderen regionalen anatomischen und physiologischen Gegebenheiten zu berücksichtigen. Auch wenn es keine Evidenz für spezifische pflegetherapeutische Konzepte für die Mamillenregion bei Atopiker:innen gibt, so ist davon auszugehen, dass wasserhaltige Formulierungen mit saurem pH (4–5,5) sowie einem geeigneten Puffersystem und hygroskopische Substanzen (Humectants) in Kombination mit polaren Lipiden (Phospholipiden oder Ceramiden) für die Anwendung geeignet sind. Wasserfreie Formulierungen sollten insbesondere bei wiederholter Anwendung wegen zu starker Okklusionseffekte gemieden werden [29–31]. Bei Sportler:innen hat sich zur Reduktion mechanischer Irritationen und Scherkräfte

übertragung von Kleidung auf die Mamille das Abkleben mit einem mäßig haftenden Pflaster bewährt, welches nach der Aktivität wieder entfernt werden kann.

Bezüglich der Mikrobiota der Mamille und möglicher Einflüsse einer Dysbiose auf entzündliche bzw. tumoröse Erkrankungen ist bisher wenig bekannt [32]. Untersuchungen mittels 16s-rRNA-Analysen haben eine stabile Diversität des Mikrobioms der Areolarhaut, aber eine abweichende Diversität im Brustdrüsensekret bei Patientinnen nach Mammakarzinom im Vergleich zu gesunden Probandinnen gezeigt [32]. Insbesondere um bei läsionaler Mamillenhaut einer Kolonisation mit pathogenen Erregern bzw. einer Infektion vorzubeugen, werden lokale Antiseptika eingesetzt. Aus mikrobiologischen und galenischen Gründen haben sich ähnlich wie an der Schleimhaut und Übergangsschleimhaut Polihexanid oder Octenidindihydrochlorid als Antiseptika in halbfesten Formulierungen bewährt [33–35].

Auch bei Schwangeren und Stillenden wird eine Brustpflege zur Säuberung und Konditionierung der Brustwarze für einen optimierten Stillvorgang empfohlen [36–38]. Insbesondere bei irritativen Ekzemen der Mamille oder gar Mastitis puerperalis sind Handlungsempfehlungen für Mütter, Hebammen und betreuende

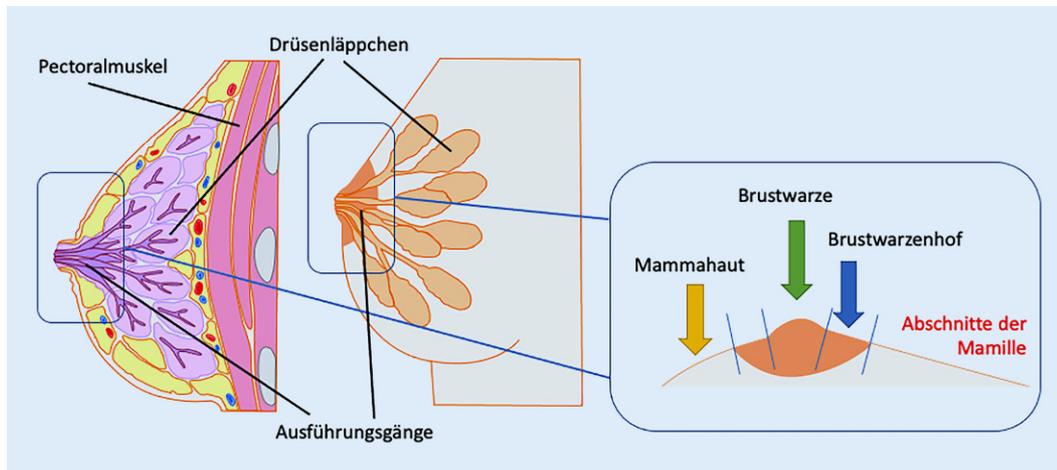


Abb. 3 ◀ Schematische Darstellung der anatomischen Verhältnisse der Brustdrüse und der Hautregionen der Mamille. (Erstellt mit OmniGraffle Pro V7.20, Omni Development Inc., Seattle, USA)

Ärzt:innen in einer Leitlinie formuliert [20]. Neben Empfehlungen zur Mamillpflege und -reinigung hat die Stilltechnik einen entscheidenden Einfluss auf den Hautzustand der Mamillen. Um diese zu optimieren und eine geeignete Stillposition zu gewährleisten, ist eine Stillberatung der Mütter durch Hebammen sowie Laktationsberaterinnen zu empfehlen [20]. Zudem muss in der Stillphase berücksichtigt werden, dass im Bereich der Mamillenhaut topisch applizierte Arzneistoffe potenziell sowohl über die Muttermilch als auch als Rückstandphase über die Lippen des Säuglings im Kind bioverfügbar werden können.

Wegen des unspezifischen antiproliferativen Potenzials einiger Chemotherapeutika zur Behandlung maligner Tumoren (z. B. Mammakarzinom) treten häufig als unerwünschte Begleiteffekte Hautveränderungen wie Trockenheit, Irritation und Juckreiz auf, die auch die Mamillen einbeziehen können. Um diesen präventiv zu begegnen, wurden Strategien zur protektiven Anwendung von speziellen Pflegetherapeutika entwickelt und klinisch validiert [39]. Auch für die kutanen Reaktionen nach Radiatio bei Mammakarzinom liegen Evidenzen zu pflegetherapeutischen Strategien vor [40].

Bei auftretenden entzündlichen, infektiösen oder tumorösen Erkrankungen der Mamille ergibt sich häufig die Indikation einer lokalen Arzneimitteltherapie. Als Arzneistoffe kommen indikationsbezogen vorwiegend Glukokortikoide, Calcineurininhibitoren, Antimykotika, Antiseptika bzw. seltener Antibiotika sowie Immune-

Response-Modifier zur Anwendung. Es gibt bisher keine spezifischen Untersuchungen zum Penetrationsverhalten von Arzneistoffen an der Mamille selbst, allerdings lassen die anatomischen Besonderheiten Unterschiede zwischen der Brusthaut, der Haut des Brustwarzenhofes und der Haut der Brustwarze vermuten (▣ Abb. 3). Insbesondere durch den dichten Besatz des Brustwarzenhofes mit Montgomery-Drüsen und den Mündungsöffnungen der Ausführungsgänge der Milchdrüsen an der Brustwarze kann von einer besonderen, zonal unterschiedlichen kutanen Bioverfügbarkeit epikutan applizierter Arzneistoffe ausgegangen werden. Legt man die theoretischen Kenntnisse der Diffusionsrouten durch das Stratum corneum zugrunde, würde man dem Porenweg der Diffusion sowohl im Bereich des Brustwarzenhofes und erst recht an der Brustwarze eine bestimmende Bedeutung beimessen [41, 42]. Allerdings ist unklar, ob diesen regionalen Besonderheiten tatsächlich praktische Relevanz zukommt. Unterscheiden muss man hierbei zwischen den einzelnen Zielkompartimenten. So ist aus dermatologischer Perspektive v. a. die kutane Bioverfügbarkeit zur Behandlung von Dermatosen von Bedeutung. Eine systemische Bioverfügbarkeit hingegen ist wegen der geringen Fläche der Mamillen praktisch zu vernachlässigen. Aus onkologischer Sicht ist darüber hinaus aber auch die duktale Bioverfügbarkeit nach topischer Applikation von Interesse. So ergeben sich durch die Reduktion von unerwünschten Wirkungen im Vergleich zur systemischen Gabe oder durch eine lokal

verbesserte Dosis-Wirkungs-Beziehung durchaus Vorteile für die topische Applikation antineoplastischer Arzneistoffe [43]. Dabei zielt das galenische Konzept auf eine transpapilläre Arzneistofffreisetzung über die Milchdrüsenausführungsgänge der Brustwarze ab [44, 45]. Anhand von fluoreszenzmarkierten hochmolekularen Modellsubstanzen konnte die verbesserte Bioverfügbarkeit im periduktalen Gewebe über diese Penetrationsroute sowohl im Tierversuch als auch an menschlichem Brustgewebe nachgewiesen werden [46]. Zudem finden sich auch Daten zu Ex-vivo-Untersuchungen der Permeation topisch applizierter hydrophiler und hydrophober Fluoreszenzfarbstoffe in unterschiedlichen Vehikelsystemen zur Charakterisierung dieser besonderen Penetrationsroute [47–50]. Auch wenn die Aussagen aus den bisherigen Untersuchungsdaten nicht einheitlich sind, so kann dennoch festgestellt werden, dass die topische Applikation von antineoplastischen Arzneistoffen in frühen Entwicklungsstadien eines duktales Mammakarzinoms (ADH, FEA, DCIS) bzw. beim Morbus Paget der Mamille vom extramammären Typ eine therapeutische Option darstellen kann. Dies belegen auch tierexperimentelle Daten mit einem als Prodrug veresterten Ciclopiroxolamin-Derivat, bei dem eine antitumoröse Wirkung nachgewiesen wurde [51, 52]. Auch im Bereich der Brusthaut wurde an Ex-vivo-Humanhaut in flächiger Anwendung durch Microneedling und den Einsatz von Mikroemulsionen versucht, Celecoxib topisch zu applizieren, um einen präventiven Effekt bei Mammakarzinomen

zu erreichen [53]. Insgesamt fehlt aber für die genannten pharmakokinetischen Strategien bisher die klinische Evidenz.

Fazit

Insgesamt ist festzuhalten, dass durch den zonalen anatomischen Aufbau der Mamilarenregion besondere Penetrationsbedingungen für topisch applizierte Arzneistoffe vorliegen. Aus experimentellen Penetrationsuntersuchungen an Humanhaut mit Modellsubstanzen lassen sich Unterschiede in Abhängigkeit der Molmasse und der Löslichkeit des Arzneistoffes sowie des eingesetzten galenischen Konzeptes bezüglich der kutanen Bioverfügbarkeit insbesondere durch die transpapilläre Penetrationsroute ableiten. Dadurch zeichnet sich ein besonderes Risikopotenzial bei der topischen Behandlung der Brustwarze insbesondere mit Arzneistoffen ab (z. B. Glukokortikoide), die ein bekanntes dosisabhängiges Potenzial für unerwünschte Wirkungen bieten. Mangels klinischer Daten ist bisher allerdings unklar, ob die Charakteristika von Brusthaut, Haut des Brustwarzenhofes und Haut der Brustwarze überhaupt praktisch relevante Unterschiede bedingen. Hierzu sind weiterführende Untersuchungen mit Beispielarzneistoffen notwendig.

Korrespondenzadresse

Johannes Wohlrab, MD

Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Ernst-Grube-Str. 40, 06097 Halle (Saale), Deutschland
johannes.wohrlab@medizin.uni-halle.de

Funding. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. J. Wohlrab hat in den letzten 5 Jahren Zuwendungen für wissenschaftliche Projekte, klinische Studien, Vorträge oder Beratung von folgenden Unternehmen erhalten: Abbott, AbbVie, Actelion, Allergika, Almirall, Aristo, Astellas, Bay Pharma, Beiersdorf, Biogen, BMS, Boehringer Ingelheim, Celltrion, Dermapharm, Evolva, Galderma, GSK, Helm, Hexal, InfectoPharm, Janssen-Cilag, Jenapharm, Johnson & Johnson, Klinge, Leo, Lilly, L'Oréal, Medac, Medice, Mibe, MSD, Mylan, Novaliq, Novartis, Pierre Fabre, Pfizer,

Regeneron, Skinomics, Stiefel, UCB, Wolff. T.H. Luu Thi und A. Eichner geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

- Moritani S, Ichihara S, Hasegawa M, Endo T, Oiwa M, Shiraiwa M, Nishida C, Morita T, Sato Y, Hayashi T, Kato A, Aoyama H, Yoshikawa K (2011) Topographical, morphological and immunohistochemical characteristics of carcinoma in situ of the breast involving sclerosing adenosis. Two distinct topographical patterns and histological types of carcinoma in situ. *Histopathology* 58:835–846
- Love SM, Barsky SH (2004) Anatomy of the nipple and breast ducts revisited. *Cancer* 101:1947–1957
- Pandya S, Moore RG (2011) Breast development and anatomy. *Clin Obstet Gynecol* 54:91–95
- Waldman RA, Finch J, Grant-Kels JM, Stevenson C, Whitaker-Worth D (2019) Skin diseases of the breast and nipple: benign and malignant tumors. *J Am Acad Dermatol* 80:1467–1481
- Nicholson BT, Harvey JA, Cohen MA (2009) Nipple-areolar complex: normal anatomy and benign and malignant processes. *Radiographics* 29:509–523
- Zucca-Matthes G, Urban C, Vallejo A (2016) Anatomy of the nipple and breast ducts. *Gland Surg* 5:32–36
- Jesinger RA (2014) Breast anatomy for the interventionalist. *Tech Vasc Interv Radiol* 17:3–9
- Cox DB, Owens RA, Hartmann PE (1996) Blood and milk prolactin and the rate of milk synthesis in women. *Exp Physiol* 81:1007–1020
- Whitaker-Worth DL, Carlone V, Susser WS, Phelan N, Grant-Kels JM (2000) Dermatologic diseases of the breast and nipple. *J Am Acad Dermatol* 43:733–751 (quiz 752–734)
- Kopans DB (2007) Breast imaging, 3. Aufl. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD
- Stone K, Wheeler A (2015) A review of anatomy, physiology, and benign pathology of the nipple. *Ann Surg Oncol* 22:3236–3240
- Da Costa D, Taddese A, Cure ML, Gerson D, Poppiti R Jr., Esserman LE (2007) Common and unusual diseases of the nipple-areolar complex. *Radiographics* 27(1):S65–77
- Blech H, Friebe K, Krause W (2004) Inflammation of montgomery glands. *Acta Derm Venereol* 84:93–94
- Krause W (2011) Diseases of the male nipple and areola. *J Dtsch Dermatol Ges* 9:1004–1009
- Waldman RA, Finch J, Grant-Kels JM, Whitaker-Worth D (2019) Skin diseases of the breast and nipple: inflammatory and infectious diseases. *J Am Acad Dermatol* 80:1483–1494
- Kim SK, Won YH, Kim S-J (2014) Nipple eczema: a diagnostic challenge of allergic contact dermatitis. *Ann Dermatol* 26:413–414
- Sunderkotter C, Wohlrab J, Hamm H (2021) Scabies: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 118:695–704. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2021.0296>
- Livingstone V, Stringer LJ (1999) The treatment of staphylococcus aureus infected sore nipples: a randomized comparative study. *J Hum Lact* 15:241–246
- Kvist LJ (2010) Toward a clarification of the concept of mastitis as used in empirical studies of breast inflammation during lactation. *J Hum Lact* 26:53–59
- Leitliniengruppe (2013) Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (AWMF 015/071): Therapie entzündlicher Brustkrankungen in der Stillzeit
- Omrani pour R, Vasigh M (2020) Mastitis, breast abscess, and granulomatous mastitis. *Adv Exp Med Biol* 1252:53–61
- Kataria K, Srivastava A, Dhar A (2013) Management of lactational mastitis and breast abscesses: review of current knowledge and practice. *Indian J Surg* 75:430–435
- Fu W, Mittel VK, Young SC (2001) Paget disease of the breast: analysis of 41 patients. *Am J Clin Oncol* 24:397–400
- Streng A, Gutjahr E, Aulmann S, Flechtenmacher C, Toberer F, Heil J, Bocker W, Sinn P (2020) Pathology of the nipple-areola complex : I. Paget's disease of the nipple, variants, and differential diagnoses. *Pathologe* 41:393–399
- Spohn GP, Trotter SC, Tobjikian G, Povoski SP (2016) Nipple adenoma in a female patient presenting with persistent erythema of the right nipple skin: case report, review of the literature, clinical implications, and relevancy to health care providers who evaluate and treat patients with dermatologic conditions of the breast skin. *BMC Dermatol* 16:4
- Gutjahr E, Streng A, Aulmann S, Flechtenmacher C, Toberer F, Heil J, Bocker W, Sinn P (2020) Pathology of the nipple-areola complex : part II. Tumors, tumor-like lesions, and supernumerary breast lesions. *Pathologe* 41:515–522
- Sala-Cunill A, Lazaro M, Herraiz L, Quinones MD, Moro-Moro M, Sanchez I (2018) Skin allergy committee of Spanish society of A, clinical I: basic skin care and topical therapies for atopic dermatitis: essential approaches and beyond. *J Investig Allergol Clin Immunol* 28:379–391
- Augustin M, Wilsmann-Theis D, Korber A, Kerschner M, Itschert G, Dippel M, Staubach P (2019) Diagnosis and treatment of xerosis cutis—a position paper. *J Dtsch Dermatol Ges* 17(7):3–33
- Wohlrab J, Staubach P, Augustin M, Eisert L, Hunerbein A, Nast A, Reimann H, Stromer K, Mahler V (2018) S2k-Leitlinie zum Gebrauch von

- Präparationen zur lokalen Anwendung auf der Haut (Topika). *J Dtsch Dermatol Ges* 16:376–392
30. Wohlrab J, Gebert A, Neubert RHH (2018) Lipids in the skin and ph. *Curr Probl Dermatol* 54:64–70
 31. Wohlrab J, Gebert A (2018) Ph and buffer capacity of topical formulations. *Curr Probl Dermatol* 54:123–131
 32. Chan AA, Bashir M, Rivas MN, Duvall K, Sieling PA, Pieber TR, Vaishampayan PA, Love SM, Lee DJ (2016) Characterization of the microbiome of nipple aspirate fluid of breast cancer survivors. *Sci Rep* 6:28061
 33. Krishna BV, Gibb AP (2010) Use of octenidine dihydrochloride in methicillin-resistant staphylococcus aureus decolonisation regimens: a literature review. *J Hosp Infect* 74:199–203
 34. Grover V, Mahendra J, Gopalakrishnan D, Jain A (2021) Effect of octenidine mouthwash on plaque, gingivitis, and oral microbial growth: a systematic review. *Clin Exp Dent Res* 7:450–464
 35. Hubner NO, Kramer A (2010) Review on the efficacy, safety and clinical applications of polihexanide, a modern wound antiseptic. *Skin Pharmacol Physiol* 23:17–27
 36. Nur R, Nurul Fajriah R, Larasati RD, Dirpan A, Rusydi M (2021) Status of breast care during pregnancy with milk production and disease. *Breast Dis* 40:S85–S89
 37. Carfoot S, Williamson PR, Dickson R (2003) A systematic review of randomised controlled trials evaluating the effect of mother/baby skin-to-skin care on successful breast feeding. *Midwifery* 19:148–155
 38. Carfoot S, Williamson P, Dickson R (2005) A randomised controlled trial in the north of england examining the effects of skin-to-skin care on breast feeding. *Midwifery* 21:71–79
 39. Wohlrab J, Bangemann N, Kleine-Tebbe A, Thill M, Kummel S, Grischke EM, Richter R, Seite S, Luftner D (2014) Barrier protective use of skin care to prevent chemotherapy-induced cutaneous symptoms and to maintain quality of life in patients with breast cancer. *Breast Cancer (Dove Med Press)* 6:115–122
 40. Kondziolka J, Wilczynski S (2021) Overview of the active ingredients in cosmetic products for the care of skin that has been exposed to ionizing radiation—analysis of their effectiveness in breast cancer radiotherapy. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 14:1065–1076
 41. Wohlrab J (2014) Grundlagen der topischen Therapie. *Hautarzt* 65:169–174
 42. Wohlrab J (2016) Topika und deren Einsatz in der Dermatologie. *J Dtsch Dermatol Ges* 14:1061–1071
 43. Pujol H, Girault J, Rouanet P, Fournier S, Grenier J, Simony J, Fourtillan JB, Pujol JL (1995) Phase I study of percutaneous 4-hydroxy-tamoxifen with analyses of 4-hydroxy-tamoxifen concentrations in breast cancer and normal breast tissue. *Cancer Chemother Pharmacol* 36:493–498
 44. Dave K, Averineni R, Sahdev P, Perumal O (2014) Transpapillary drug delivery to the breast. *PLoS One* 9:e115712
 45. Patil A, Narvenker R, Prabhakar B, Shende P (2020) Strategic consideration for effective chemotherapeutic transportation via transpapillary route in breast cancer. *Int J Pharm* 586:119563
 46. Dave K, Alsharif FM, Perumal O (2016) Transpapillary (nipple) delivery of macromolecules to the breast: proof of concept study. *Mol Pharm* 13:3842–3851
 47. Kurtz SL, Lawson LB (2018) Determination of permeation pathways of hydrophilic or hydrophobic dyes through the mammary papilla. *Int J Pharm* 545:10–18

Therapeutic peculiarities in diseases of the nipple skin

The nipple region is characterized by special anatomical conditions and from a dermatological perspective can be divided into breast skin, skin of the areola and the skin of the nipple. In a clinical context the nipples are often altered during lactation by mechanical alteration, changes in the environment with maceration by the milk flow and by microbial pathogens. In addition, there is a risk of developing puerperal mastitis. Outside of pregnancy and lactation, eczema diseases are occasionally found on the mammary skin, often with atopic disposition (atopic nipple eczema) or as irritant contact eczema (“joggers nipple”). More rarely, allergic contact eczema is observed from preservatives in topical preparations or metals (piercings). Also, in the context of a scabies infestation involvement of the nipples, especially in women, is regularly observed. Of great clinical importance are rare preinvasive lesions of breast cancer or Paget’s disease of the mamilla of the extramammary type. Due to the special anatomical conditions, it is obvious that specific penetration conditions are also derived from the application of topical substances. Experimental studies on human skin *ex vivo* suggest that depending on the molecular weight and solubility of the drug as well as the vehicle system used, a significant increase in cutaneous bioavailability, especially on the nipple itself through the transpapillary diffusion pathway, may occur. This should be considered in particular in the topical application of drugs with known potential of dose-dependent side effects (e.g. glucocorticoids); however, there is still no clinical evidence for this.

Keywords

Mamma skin · Mamilla · Breast skin · Nipple · Topical treatment

48. Kurtz SL, Lawson LB (2019) Nanoemulsions enhance *in vitro* transpapillary diffusion of model fluorescent dye Nile red. *Sci Rep* 9:11810
49. Kurtz SL, Lawson LB (2019) Liposomes enhance dye localization within the mammary ducts of porcine nipples. *Mol Pharm* 16:1703–1713
50. Al-Zubaydi F, Gao D, Kakkar D, Li S, Adler D, Holloway J, Szekeley Z, Gu Z, Chan N, Kumar S, Love S, Sinko PJ (2020) Breast intraductal nanoformulations for treating ductal carcinoma *in situ*: exploring metal-ion complexation to slow ciclopirox release, enhance mammary persistence and efficacy. *J Control Release* 323:71–82
51. Al-Zubaydi F, Gao D, Kakkar D, Li S, Holloway J, Szekeley Z, Chan N, Kumar S, Sabaawy HE, Love S, Sinko PJ (2022) Breast intraductal nanoformulations for treating ductal carcinoma *in situ* ii: dose de-escalation using a slow releasing/slow bioconverting prodrug strategy. *Drug Deliv Transl Res* 12:240–256
52. Zhou H, Shang C, Wang M, Shen T, Kong L, Yu C, Ye Z, Luo Y, Liu L, Li Y, Huang S (2016) Ciclopirox olamine inhibits mtorc1 signaling by activation of ampk. *Biochem Pharmacol* 116:39–50
53. Mojeiko G, de Brito M, Salata GC, Lopes LB (2019) Combination of microneedles and microemulsions to increase celecoxib topical delivery for potential application in chemoprevention of breast cancer. *Int J Pharm* 560:365–376