Jahrgang 30

Nummer 8/9/2008

Kortikosteroide zur lokalen Anwendung auf der Haut (I. Vogel Kahmann, B. Gabard, P.L. Bigliardi) .. 29

Die Bedeutung lokal applizierter Kortikosteroid-Präparate bei Hautkrankheiten ist unbestritten. Dabei gilt es aber, möglichst risikoarme Anwendungsstrategien einzusetzen und wichtige Kontraindikationen zu beachten. Die differenzierte Verordnung verschieden stark wirkender Präparate ermöglicht heute eine weitgehend individualisierte Therapie.

Update

Kortikosteroide zur lokalen Anwendung auf der Haut

I. Vogel Kahmann, B. Gabard und P.L. Bigliardi

Manuskript durchgesehen von M. Anliker, P. Itin, S. Lautenschlager und Ch. Oswald

Glukokortikosteroide sind potente Hemmer der Keratinozyten-Proliferation und haben einen starken entzündungshemmenden Effekt. Deshalb werden diese Wirkstoffe seit dem Jahre 1952 für die lokale Behandlung von hyperproliferativen und entzündlichen Hauterkrankungen verwendet. Diese Therapieoption hat auch heute, nach Einführung anderer lokaler Immunmodulatoren (z.B. Calcineurin-Hemmer) nicht an Bedeutung eingebüsst. Seit der letzten Übersicht, die in dieser Zeitschrift zum Thema erschienen ist,¹ hat sich einiges geändert. Neue Steroide wurden eingeführt, ältere Formulierungen und Kombinationspräparate wurden vom Markt genommen. Im vorliegenden Artikel werden die neuesten Erkenntnisse aus der Sicht des Jahres 2008 neu beleuchtet.

Pharmakologische Grundlagen

Durch Veränderungen am Grundmolekül konnte eine Vielzahl synthetischer Glukokortikoide hergestellt werden, die veränderte pharmakologische Eigenschaften aufweisen. So führt eine Halogenierung (meist Fluorierung) zu einer erhöhten Wirkungsstärke, eine Veresterung zu einer Zunahme der Lipophilie und dadurch zu einer besseren Penetrationsfähigkeit.²

Aufgrund ihrer Lipophilie können Kortikosteroide frei durch die Membranen der Zellen penetrieren. Im Zytosol binden sie sich an die Glukokortikoidrezeptoren, daraufhin kommt es zur Translokation in den Zellkern. Dort folgt die Bindung an spezifische DNA-Sequenzen in der regulatorischen Region Glukokortikoid-abhängiger Gene. Neben die-

sen sogenannten «genomic effects» zeigen Glukokortikoide auch «non-genomic effects», die deutlich schneller eintreten. Diese «non-genomic effects» lassen sich durch die Bindung an Zellmembran-gebundene Rezeptoren erklären.³

Ebenso wie die systemisch eingesetzten Kortikosteroide haben sie bei lokaler Anwendung an der Haut eine entzündungshemmende, immunsuppressive, antipruriginöse und antiproliferative Wirkung. Die entzündungshemmende Wirkung lässt sich durch einen schnell einsetzenden membran-stabilisierenden Effekt erklären. Dadurch wird einerseits die Ausschüttung von Histamin und anderen Entzündungsmediatoren aus den Mastzellen unterbunden. Andererseits wird die Freisetzung von gewebeschädigenden lysosomalen Enzymen aus basophilen und neutrophilen Granulozyten gestoppt.

Glukokortikoide greifen zudem in den Arachidonsäurestoffwechsel ein und unterdrücken die Bildung sowohl von Prostaglandinen als auch von Leukotrienen, die eine wichtige Rolle als chemotaktische Entzündungsmediatoren in der Spätphase von Entzündungen spielen. Weiterhin ist bekannt, dass der Glukokortikoid-Rezeptor-Komplex die Transkription bestimmter entzündungsfördernder Moleküle (Zytokine, Metalloproteasen und Stickstoffmonoxidsynthasen) negativ reguliert. Ab einer bestimmten lokalen Glukokortikoidkonzentration kommt es zu keiner weiteren Steigerung der entzündungshemmenden Wirkung, wahrscheinlich weil dann die maximale Rezeptorbindung erreicht ist.⁴

Wirkungsstärken

Kortikosteroid-Dermatika werden in die Klassen I bis IV zunehmender Wirkungsstärke eingeteilt. Die Grundlagen für die Einteilung finden sich in experimentellen und klinischen Studien aufgrund ihrer Fähigkeit, eine Vasokonstriktion auf normaler menschlicher Haut hervorzurufen. Diese Tests werden zu Vergleichszwecken durchgeführt und mit kontrollierten klinischen Versuchen verifiziert.

In der Tabelle 1 (Seiten 30-31) sind die in der Schweiz erhältlichen Kortikosteroid-Dermatika gemäss ihrer Zuteilung in die vier Klassen aufgelistet. Für verschiedene Substanzen wird die Klassenzugehörigkeit von verschiedenen Autoren jedoch abweichend beurteilt. Eine Einigkeit über die «richtige» Zuteilung dürfte kaum gelingen.

Tabelle 1: In der Schweiz erhältliche Kortikosteroid-Dermatika

Klasse I (relativ schwach wirksam)					
Kortikosteroid + eventuelle Zusätze	Markennamen	Erhältlich als Crème	Salbe	Andere galenische Formen	Preis (CHF)*
Hydrocortisonacetat 0,1%	Hydrocortison Streuli Creme	X			0.18/g
Hydrocortisonacetat 0,5%	Sanadermil			Hydrocrème Lipocrème Schaum	0.77/g 0.77/g 0.79/g
Hydrocortisonacetat 0,5% + Dexpanthenol	Dermacalm-d	X			0.64/g
Hydrocortison 1% + Miconazol	Daktacort	X			0.49/g
Hydrocortisonacetat 1% + Zinkstearat	Hydrocortison comp Streuli	X			0.50/g
Hydrocortisonacetat 1% + Neomycin	Neomycin-Hydro- cortison Streuli		X		0.46/g
Hydrocortisonacetat 1% + Fusidinsäure	Fucidin H	X			1.11/g
Hydrocortisonacetat 2,5% + Triclosan + Chlorhexidin	Alfacorton	X		Fettcrème	0.46/g
Hydrocortisonacetat 2,5% + Neomycin	Cortifluid N			Suspension	0.16/ml
Prednisolon 0,2% + Salicylsäure + Estradiol	Alpicort F			Lösung	0.28/ml
Prednisolonacetat 0,25%	Premandol		X		0.56/g
Prednisolonacetat 0,5%	Hexacorton			Schaum	0.72/g
Prednisolonacetat 0,5% + Clotrimazol + Hexamidin	Imacort	X			0.85/g
Klasse II (mittelstark wirksam)					
Kortikosteroid + eventuelle Zusätze	Markennamen	Erhältlich als Crème	Salbe	Andere galenische Formen	Preis (CHF)*
Clobetasolbutyrat 0,05%	Emovate	X	X		0.57/g
Desonid 0,1%	Locapred Locatop	X			0.50/g 0.56/g
Dexamethason 0,1%	Dexalocal	X			0.58/g
Dexamethason 0,1% + Framycetin	Dexalocal-F	X			0.65/g
Dexamethason 0,1% + Salicylsäure	Dexasalyl		X		0.62/g
Dexamethason 0,1% + Zinkoxid	Dexolan		X		0.40/g
Dexamethason 0,1% + Nystatin+Chlorhexidin	Nystalocal	X			0.90/g
Dexamethason 0,1%+ Tretinoin + Ureum	Sebo Psor Widmer			Lotion	0.32/ml
Flumetasonpivalat 0,02%	Locacorten	X	X		0.72/g
Flumetasonpivalat 0,02% + Salicylsäure	Locasalen		X		0.94/g
Fluprednidenacetat 0,1% + Miconazol	Decoderm bivalent	X			0.90/g
Hydrocortisonbutyrat 0,1%	Locoid	X		Lipocrème Scalp Lotio	0.51/g 0.50/ml (SL)
	Locoid Crelo			Emulsion	0.58/g

Klasse III (stark wirksam)

Kortikosteroid + eventuelle Zusätze	Markennamen	Erhältlich als Crème	Salbe	Andere galeni- sche Formen	Preis (CHF)*
Betamethason 0,1%	Betnovate	X	X	Lotion Scalp Application	0.49/g 0.41/ ml (L) 0.54/ ml (SA)
Betamethason 0,1% + Clioquinol	Betnovate C	X	X		0.47/g
Betamethason 0,1% + Neomycin	Betnovate N	X	X		0.27/g
Betamethason-dipropionat 0,05%	Diprolen	X	X		0.57/g
	Diprosone	X	X	Lösung	0.52/g 0.57/ ml (L)
Betamethason-dipropionat 0,05% + Getamicin	Diprogenta	X	X		1.42/g
Betamethason-dipropionat 0,05% + Calcipotriol	Xamiol			Gel	2.03/g
Betamethason-dipropionat 0,05% + Salicylsäure	Diprosalic		X	Lösung	0.88/g 0.96/ ml (L)
Betamethasondipropionat 0,05% + Clotrimazol + Gentamicin	Triderm	X			1.46/g
Betamethasonvalerat 0,1%	Celestoderm V	X			0.54/g
Betamethasonvalerat 0,1%+ Fusidinsäure	Fucicort	X			1.11/g
Diflucortolon-valerat 0,1% + Isoconazol	Travocort	X			1.18/g
Fluocinolonacetonid 0,025%	Synalar	X	X		0.66/g
Fluocinolonacetonid 0,01% + Lidocain	Procto-Synalar N		X		0.60/g**
Fluocinolonacetonid 0,025% + Neomycin	Synalar N	X	X		0.86/g
Fluocinonid 0,05%	Topsym	X	X	Fettsalbe	0.84/g 0.66/g (FS)
Fluocinonid 0,05% + Gramicidin + Neomycin + Nystatin	Topsym polyvalent Mycolog N	X	X		1.19/g 1.22/g
Fluticasonpropionat 0,005%	Cutivate		X		0.63/g
Fluticasonpropionat 0,05%	Cutivate	X			0.63/g
Halometason 0,05% + Triclosan	Sicorten plus	X			1.23/g
Methylprednisoloneponat 0,1%	Advantan	X	X	Fettsalbe Lösung	0.56/g 0.74/ ml (L)
Mometasonfuroat 0,1%	Elocom	X	X	Lösung	0.64/g 0.64/ ml (L)
Prednicarbat 0,25%	Prednitop	X	X	Fettsalbe Lösung	0.85/g 0.74/ ml (L)
Triamcinolonacetonid 0,1% + Econazol	Pevisone	X			1.16/g
Triamcinolonacetonid 0,2% + Salicylsäure	Kenacort A			Tinktur	1.24/ ml
Halcinoid 0,1%	Betacorton			Lösung	0.88/ ml
Halcinonid 0,1% + Salicylsäure	Betacorton S			Lösung	0.88/ ml
Halcinonid 0,1% + Harnstoff	Betacorton	X		Fettcrème	0.87/g

Klasse IV (sehr stark wirksam)

Kortikosteroid	Markennamen	Erhältlich als Crème	Salbe	Andere galeni- sche Formen	Preis (CHF)*
Clobetasolpropionat 0,05%	Dermovate	X	X	Scalp Application	0.58/g 0.68/ ml (SA)
Clobetasolpropionat 0,05%	Clobex			Shampoo	0.57/ ml

* Berechnungsgrundlage: Publikumspreis pro Einheit (g oder ml) gemäss Arzneimittelkompendium online (November 2008), entsprechend der **kleinsten** Originalpackung des Präparates

** Auch als Suppositorien erhältlich (1 Supp. enthält 0,1 mg Fluocinonid und 40 mg Lidocain)

Wirkstoffzusätze/Kombinationspräparate

Als Additiva kommen antimikrobielle Substanzen (Antibiotika, Antimykotika, Antiseptika), Keratolytika, Penetrationsvermittler oder Antiphlogistika in Frage. Allerdings nimmt die Zahl der auf dem Markt erhältlichen Spezialitäten, welche Additiva enthalten, laufend ab. Kombinationspräparate werden häufiger in nicht-dermatologischen Praxen verschrieben.⁵ Tabelle 2 gibt Auskunft über die heute noch verwendeten Additiva (in Spezialitäten oder Magistralrezepturen) und ihre Hauptwirkungen.

Mit Kombinationspräparaten soll in erster Linie eine *Steigerung der therapeutischen Aktivität* erreicht werden.⁵ Der Zusatz von antimikrobiellen Wirkstoffen kann bei einer starken Entzündung mit mikrobieller Superinfektion indiziert sein, wobei je nach Indikation zwischen Haupt- und Begleitwirkstoff unterschieden werden sollte (Glukokortikoid bei entzündlicher Dermatoase mit Sekundärinfektion, Antibiotikum bei mikrobieller Infektion mit sehr starker Entzündung). Der Nutzen der Beifügung eines Antiinfektivums zu einem Lokalsteroid wird allerdings kontrovers diskutiert. Bedenken sind vor allem deshalb angebracht, weil eine mögliche Hemmung der Infektabwehr, eine Verschleierung diagnostischer Kriterien und eine Vortäuschung einer Heilung möglich sind.

Indikationen

Vor jeder Anwendung von Lokalsteroiden sollte eine eindeutige Diagnose gestellt werden, welche die Verwendung dieser Medikamente rechtfertigt. Mögliche Triggerfaktoren müssen primär ausgeschaltet werden (Allergene meiden, Medikamente absetzen usw.). Da verschiedene Hautareale unterschiedlich auf die verschiedenen Steroide und Steroid-Stärkeklassen reagieren, sollte das Lokalsteroid der Hautregion angepasst werden. Besonders empfindlich sind die *Periorbitalregion, das männliche Genitale, der Hals und die intertriginösen Areale*. In diesen Bereichen sollten nur schwache Steroide der Klasse I oder II verwendet werden. Geringe Empfindlichkeit besteht dagegen im *Kapillitium und an den Palmae und Plantae*. Diese Regionen werden mit stärkeren Steroiden der Klassen III bis IV behandelt, an Händen und Füßen mit Hauthypertrophien oft auch okklusiv.

Der Wirkstoff mit seiner Penetrationsfähigkeit entscheidet nicht allein über Wirksamkeit und Nebenwirkungen, auch die Formulierung und der Applikationsmodus spielen eine grosse Rolle. Die Formulierung sollte dem Applikationsort und der Art der Dermatoase angepasst werden.

Das heisst, dass bei trockenen Dermatosen mit Hauthypertrophie eine *Salbengrundlage* gewählt werden sollte, während bei nässenden Dermatosen eher eine wässrige *Crèmegrundlage* gewählt werden sollte. Fettige Grundlagen weisen durch den okklusiven Effekt der Formulierung eine stärkere Wirkung auf als Crèmen. Die transkutane Absorption und die Wirkung des Lokalsteroids können durch eine okklusive Applikation massiv verstärkt werden. Dabei werden Steroidsalben unter einer Selbstklebefolie (z.B. Opsite® oder Tegaderm®) oder auch unter einer Haushaltfolie appliziert und dieser Verband während 24 bis 72 Stunden belassen. Es ist klar, dass auch die lokalen Nebenwirkungen durch diese Applikationsart verstärkt werden.

Folgende Dermatosen werden normalerweise mit Lokalsteroiden behandelt:

Gutes bis sehr gutes Ansprechen:

Atopische Dermatitis, bullöses Pemphigoid, diskoider Lupus erythematodes, irritative und allergische Dermatitis, Lichen simplex chronicus, nummuläres Ekzem, Psoriasis vulgaris, seborrhoische Dermatitis

Unterschiedliches Ansprechen:

Granuloma anulare, Insektenstichreaktionen, Lichen ruber planus, Pyoderma gangraenosum, Sarkoidose, Intertrigo (wenn nicht bakteriell oder mykotisch!), Xerosis cutis (Austrocknungsekzem)

Bei folgenden Dermatosen sind Lokalsteroid mit Vorsicht anzuwenden oder sind kontraindiziert:

Acne vulgaris, Rosacea, periorale Dermatitis, Hautinfektionen (viral, mykotisch, bakteriell).

Lokalsteroiden werden sehr oft als antipruriginöse Therapie verwendet, doch ist dies nur indiziert, wenn der Pruritus mit entzündlichen Phasen einer Dermatoase einhergeht. Die Lokalsteroiden reduzieren den Pruritus nur, wenn sie eine Entzündung hemmen können. Die Steroidbehandlung eines Pruritus ohne Entzündungszeichen der Haut sollte vermieden werden. Der antipruriginöse Effekt von Hydrocortison-Präparaten beruht wahrscheinlich auf der Reduktion des Juckreizes durch die rückfettende Grundlage. Doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studien fehlen bisher.

Therapieschemata

Es gibt verschiedene Therapieschemata zur Anwendung von Lokalsteroiden.

Im Vordergrund steht heute die *Intervallbehandlung*.^{6,7} Nach einer initialen entzündungshemmenden Therapiephase, in der die Lokalsteroiden für 6 bis 10 Tage täglich angewendet werden, werden die Steroide nur noch 2- bis 3-mal wöchentlich aufgetragen. Zwischendurch erfolgt eine konsequente rückfettende Pflgeetherapie, kombiniert mit anderen entzündungshemmenden Externa (z.B. Calcineurin-Hemmern, Vitamin-D-Derivaten). Um das Therapieschema zu vereinfachen und damit die Compliance zu verstärken, werden die Lokalsteroiden jeweils an den Wochenenden verwendet. Mit dieser Art von Therapie können unerwünschte Wirkungen wie Hautatrophie und Tachyphylaxie (eine allmähliche Abnahme der Steroidwirkung) am ehesten vermieden und gleichzeitig die Rezidivhäufigkeit reduziert werden.

Erwähnenswert ist auch die Möglichkeit einer *Stufentherapie*, bei der eine Intervallbehandlung nur initial für 6 bis 10 Tage mit einem stark wirkenden Steroid (Klasse IV) durchgeführt wird und in späteren Steroid-Phasen ein schwächer wirkendes Präparat eingesetzt wird.

Eine weitere Möglichkeit ist die *intermittierende Therapie* über Wochen oder Monate mit mittelstarken bis starken Lokalsteroiden mit längeren Pausen (2 bis 3 Wochen), während denen *keine* Steroide, sondern lediglich rückfettende Präparate eingesetzt werden. Bei atopischer Dermatitis oder bei Psoriasis können in den steroidfreien Perioden Calcineurin-Hemmer bzw. Vitamin-D-Präparate eingesetzt werden. Auch bei diesem Therapieschema sind die Nebenwirkungen nicht sehr ausgeprägt. Für die Behandelten können jedoch die häufigen Rezidive in

Tabelle 2: Mögliche Zusatzwirkstoffe bei Lokalsteroid-Präparaten

Zusatzwirkstoff	Hauptwirkung antibakteriell	Hauptwirkung antimykotisch Candida	Hauptwirkung antimykotisch Dermatophyten	Spezialitäten	Magistral- Rezeptur*
Chlorhexidin	X			X	
Clioquinol	X	X		X	
Clotrimazol	X	X	X	X	
Econazol	X	X	X	X	
Framycetin	X			X	
Fusidinsäure	X			X	
Gentamicin	X			X	
Gramicidin	X			X	
Hexamidin	X			X	
Isoconazol	X	X	X	X	
Miconazol	X	X	X	X	
Neomycin	X			X	
Nystatin		X		X	
Oxytetracyclin	X			X	
Triclosan	X	X	X		X
Andere Wirkungen					
Dexpanthenol	Förderung der Wundheilung**, Entzündungshemmung**			X	
Dimethylsulfoxid (DMSO)	Penetrationsvermittlung				X
Estradiol	Hormonwirkung bei androgenetischer Alopezie der Frau			X	
Harnstoff	Keratolyse, Hydratisierung			X	X
Lidocain	Lokalanästhesie			X	X
Salicylsäure	Keratolyse, antiseptische Wirkung**			X	X
Tretinoin	Keratolyse**			X	
Zinkoxid	Hautschutz			X	X

* Siehe: dermatologische Magistralrezepturen der Schweiz (www.magistralrezepturen.ch)

** Wirkung klinisch wenig dokumentiert

Form entzündlicher Schübe (besonders bei der atopischen Dermatitis und der Psoriasis) frustrierend sein.

Eine *regelmässige Langzeitanwendung* von Lokalsteroiden gilt heute als weitgehend überholt. Am ehesten werden dafür schwache Lokalsteroiden (z.B. Hydrocortison) in neutralen Grundlagen verwendet. Diese Anwendung hat den Nachteil, dass die betroffenen Personen diese Therapie kaum mehr stoppen wollen und auch die Gefahr einer Tachyphylaxie besteht. Als Folge davon resultiert eine schwache, aber andauernde systemische und lokale Steroidexposition; auch besteht das Risiko, dass stärker wirksame Steroide eingesetzt werden müssen. Auch Hydrocortison hat ein atrophisierendes Potential. Deshalb sollte diese Therapieform nicht mehr angewendet werden.

Unerwünschte Wirkungen

Da vorwiegend chronische oder rezidivierende Hautkrankheiten mit Lokalsteroiden behandelt werden, kommt dem Nutzen/Risiko-Verhältnis bzw. den Nebenwirkungen einer Therapie besondere Bedeutung zu. In den letzten Jahren konnte die Forschung einige Ansätze und Mechanismen aufdecken, die eine Entkopplung von Wirksamkeit und Nebenwirkungen möglich machen könnte.^{3,8} Ausserdem können die entzündungshemmenden Wirkungen (via Keratinozyten) und die Atrophodermie (via Fibroblasten) in unterschiedlicher Weise beeinflusst werden.⁹

Lokale Nebenwirkungen werden aber selten gemeldet, so dass eine verlässliche Statistik der Nebenwirkungen von Lokalsteroiden nicht existiert.

Die häufigsten Nebenwirkungen der Lokalsteroiden sind die folgenden.¹⁰

Hautatrophie: Teleangiektasien - Striae distensae - Purpura - Ulzerationen - sternförmige Pseudonarben

Infektionen: Maskierte Infektionen wie Tinea incognita - Exazerbation von Infektionen wie Candida, Herpes - Granuloma gluteale infantum

Okuläre Probleme: Erhöhter Augendruck oder Glaukom - Katarakt

Kontaktallergie: Gegen die Steroide oder gegen Zusatzstoffe

Probleme der chronischen Verabreichung: Tachyphylaxie - Steroidabhängigkeit - Rebound-Phänomen

Systemische Nebenwirkungen: Cushing-Syndrom – Nebenniereninsuffizienz - Hyperglykämie

Andere lokale Probleme: Steroidakne - Periorale Dermatitis - Steroidrosacea - Hirsutismus - Hyper- und Hypopigmentierungen - verzögerte Wundheilung

Hautatrophie

Die Hautatrophie nach Steroidtherapie ist seit Jahren bekannt und wird immer wieder diskutiert, doch es gibt nur wenige kontrollierte Studien. Erste Studien mit Messungen der Hautdicke mittels Radiographie, 50-Mhz-Hautsonographie oder Profilometrie haben widersprüchliche Resultate geliefert.^{11,12} Mittels Röntgenuntersuchung oder Ultraschall kann aber die Dicke der *Epidermis* schlecht gemessen

Tabelle 3: Einteilung der Kortikosteroide nach Sensibilisierungspotential und Kreuzreaktionen

Gruppe	Charakteristik der Gruppe	Typische Vertreter*	Kreuzreaktionen
A	Hydrocortison-Typ Keine Methylsubstitution an C ₁₆ , keine Seitenkette an C ₁₇ , eventuell kurze Seitenketten an C ₂₁	<i>Cloprednol</i> , <i>Fludrocortisonacetat</i> Hydrocortison, Methylprednisolon, Prednisolon, <i>Tixocortolpivalat</i>	mit D ₂ Gruppe
B	Triamcinolonacetonid-Typ Reaktive Cis-diol oder Ketal-Verbindung an C ₁₆ und C ₁₇ , eventuell eine Seitenkette an C ₂₁	<i>Budenosid (R-Isomer)</i> , <i>Amcinonid</i> , Desonid, Fluocinolonacetonid, Triamcinolonacetonid	–
C	Betamethason-Typ (ohne Ester) Methyl-Substitution an C ₁₆ , keine Seitenkette an C ₁₇ , eventuell Seitenkette an C ₂₁	Betamethason, Dexamethason, Flumetasonpivalat, Halometason	–
D ₁	Betamethasondipropionat-Typ Methyl-Substitution an C ₁₆ , Seitenketten- Ester an C ₁₇ und oft auch an C ₂₁	Betamethasondipropionat, Betamethasonvalerat, Clobetasolpropionat, Fluticasonpropionat, Mome- tasonfuroat	–
D ₂	Methylprednisolonaceponat-Typ Keine Methyl-Substitution an C ₁₆ , Seitenket- ten-Ester an C ₁₇ , evtl. Seitenkette an C ₂₁	<i>Hydrocortisonaceponat</i> , <i>Hydrocortisonbuteprat</i> , Hydrocortisonbutyrat, Methylprednisolonaceponat, Prednicarbat	mit Gruppe A und Budesonid (S-Isomer)

* Die kursiv gedruckten Verbindungen sind in keinem der in der Schweiz erhältlichen Lokalsteroid-Präparate enthalten

sen werden; in solchen Studien wurde vor allem die dermale Atrophie gemessen. Seit den 1970er-Jahren ist bekannt, dass die Steroide primär eine epidermale Atrophie hervorrufen und nicht eine dermale.¹³

Mit der sogenannten «optischen Kohärenz-Tomographie» (OKT), mit der die Epidermisdicke gemessen werden kann, wurde gezeigt, dass nach einer 4-wöchigen Anwendung von Methylprednisolon-Aceponat (Advantan®) eine Hautatrophie entstanden ist. Dies steht im Gegensatz zu Firmenstudien, in denen nach 12 Wochen keine Atrophie nachgewiesen wurde. Diese Studie zeigt auch klar, dass die Gefahr einer Hautatrophie umso grösser ist, je potenter das Lokalsteroid ist.¹⁴ Die Korrelation zwischen erwünschten und unerwünschten Wirkungen muss deshalb für die verschiedenen Steroide neu beurteilt werden.

Jedes Steroid mit einer entzündungshemmenden Wirkung hat eine atrophogene Wirkung. Die *Anwendungsfrequenz* der Lokalsteroiden scheint eine wichtige Rolle in der Entwicklung von Hautatrophien zu spielen. Wenn zwischen die einmalige Anwendung von lokal appliziertem Clobetasol-Propionat (Dermovate®) eine wirkstofffreie Phase von etwa 3 Tagen eingeschaltet wurde, war die atrophisierende Wirkung in der Langzeitanwendung massiv reduziert.¹⁵

Durch die epidermale Atrophie werden die dermalen Blutgefässe viel besser sichtbar. Diese Wirkung, die abnorme Erweiterung von Kapillaren und Arteriolen und auch die Stimulation der Endothelzell-Proliferation führen zur Bildung von kosmetisch sehr störenden Teleangiektasien. Veränderungen der dermalen Matrix führen zu Striae und in Zusammenhang mit den vaskulären Veränderungen zu Purpura.

Hautinfektionen/akneiforme Eruptionen

Mukokutane Hautinfektionen werden häufig in Zusammenhang mit einer Lokalsteroid-Therapie beobachtet und werden oft schon zu Beginn der Behandlung manifest.¹⁶ Die

Inzidenz beträgt zwischen 16 und 43%.¹⁷ Häufige Problemkeime sind *Candida* sp., Dermatophyten, *Pityrosporon ovale* und Herpes simplex.

Lokalsteroiden können vor allem im Gesicht innerhalb von 2 bis 3 Wochen zu einer akneiformen Eruption führen. Personen mit einer Akne-Anamnese sind besonders gefährdet. Dasselbe gilt für Rosacea und periorale Dermatitis.

Systemische Nebenwirkungen

Systemische Nebenwirkungen kommen bei fachgerechter Anwendung der Lokalsteroiden selten vor. Die Absorption von Steroiden durch die Haut ist nicht nur individuell verschieden, sondern hängt auch von der anatomischen Lokalisation ab. Während die Absorption am Vorderarm (1%) und auf der Kopfhaut (4%) gering ist, werden am Scrotum bis zu 35% der applizierten Steroide aufgenommen.¹⁸

Gefährdet sind vor allem Kinder (wegen des höheren Verhältnisses zwischen Körperoberfläche und Körpergewicht) und alte Menschen (wegen der meist atrophischen, trockenen und rissigen Haut). Durch die anhaltende Hemmung der endogenen Kortisolsekretion kann es zu einem Cushing-Syndrom kommen.^{19,20} Bei der schwarzen Bevölkerung in Paris wurden infolge Missbrauchs von Depigmentierungsmitteln, die Clobetasol-Propionat enthalten, schwere systemische Nebenwirkungen wie Nebenniereninsuffizienz, Diabetes und fötale Toxizität beobachtet.²¹

Einige dieser Crèmes werden via Internet ohne Kontrolle verkauft. In einer neuen Studie erhielten 20 Kinder von 5-12 Jahren über 4 Wochen dreimal täglich eine Lokalbehandlung mit einer 0,1%igen Hydrocortisonbutyrat-Crème (Locoid®).²² Bei keinem dieser Kinder wurde eine Nebennieren-Suppression beobachtet. Es muss aber betont werden, dass sich diese Behandlung nur über 4 Wochen erstreckte und nicht bekannt ist, was nach längerer Behandlung geschehen würde.

In den letzten Jahren hat sich mehr und mehr gezeigt, dass auf die verschiedenen Abwandlungen der Kortikosteroide eine Kontaktallergie entwickelt werden kann. Wenn eine Dermatitis nicht auf die Lokalsteroiden reagiert, sondern immer entzündlicher wird, dann sollte eine Allergie auf Steroide oder auch auf Substanzen der Salbengrundlage ausgeschlossen werden. Epikutanteste mit verschiedenen Steroiden haben gezeigt, dass es vier Gruppen kreuzreagierender Kortikosteroide gibt. Diese sind in der Tabelle 3 zusammengestellt. Die häufigsten Kontaktallergien werden gegen Budesonid, Tixocortol-Pivalat und Hydrocortison-17-butytrat beobachtet.²⁴ Falls im Epikutantest eine Allergie gegen eine oder mehrere Steroidklassen gefunden wird, sollte ein Lokalsteroid einer anderen Klasse verschrieben werden und der betreffenden Person muss ein entsprechender Allergiepass ausgestellt werden. Es ist wichtig, dass in diesem Allergiepass nicht nur die Steroide beschrieben werden, auf die eine Reaktion erfolgte, sondern auch die Ausweich-Steroidklassen bezeichnet werden.

Eine Soforttyp-Allergie auf einzelne Steroidpräparate ist möglich, jedoch extrem selten (etwa 10 bekannte Fälle).

Tachyphylaxie, Abhängigkeit und Rebound-Phänomen

Eine Tachyphylaxie ist definiert durch eine ständig abnehmende Wirkung der Steroide. Sie kann direkt mit einer temporären Reduktion der Glukokortikoid-Rezeptoren assoziiert werden²⁵ und wird experimentell gemessen durch Verminderung der Vasokonstriktion und Hemmung der Fibroblasten-Proliferation.¹⁰ Als Folge davon müssen bei längerer, regelmässiger Anwendung immer stärkere Steroide mit höherem Nebenwirkungspotential verwendet werden. Dies ist auch von Bedeutung für die Langzeitbehandlung mit Hydrocortison-Präparaten, bei denen die Wirkung langsam nachlässt und zum Wechsel auf stärkere Steroidklassen verleitet.

Die *Abhängigkeit* von Steroiden ist vor allem ein Thema in Bezug auf die unkontrollierte Anwendung von Lokalsteroiden im Gesicht. Nach dem Absetzen kann es zu einem Aufkommen von Akne, Rosacea, perioraler Dermatitis kommen.

Das *Reboundphänomen* wird oft bei psoriasiformen Dermatosen beobachtet; hier exazerbiert die Dermatose unter Ausbildung einer Pustulose, sobald die Steroide reduziert wurden. Reboundphänomene werden auch bei anderen chronischen Dermatosen, z.B. bei der atopischen Dermatitis, beobachtet. Das Reboundphänomen kann weitgehend vermieden werden, wenn nach einer initialen Behandlung mit potenten Steroiden die Stärkeklasse der Steroide vermindert wird (Stufentherapie) und auch die Frequenz der Anwendung langsam reduziert wird. Die Steroide werden damit langsam, über etwa 1 Monat ausgeschlichen.

Die Verbesserung der Therapieschemata hat dazu geführt, dass heute eine Tachyphylaxie selbst bei längerfristiger Therapie vermieden werden kann. Interessant ist im Lichte der neueren Erkenntnisse über den Glukokortikoid-Rezeptor (GR) die Frage, ob eine Tachyphylaxie mit dem Mengenverhältnis der beiden Isoformen hGR α und hGR β zusammenhängt.³

Empfehlungen für die Praxis

Zusammenfassend können für die Anwendung von Lokalsteroiden folgende Empfehlungen formuliert werden:¹

- Für die Wahl von Stärkeklasse und Therapieschemata sollen berücksichtigt werden:

- Diagnose
- Lokalisation der Dermatose
- Ausdehnung der Dermatose (Fläche, systemische Wirkungen)
- Dicke und Zustand der Hornschicht (Kratzartefakte, Rhagaden durch trockene Haut)

- Bei Kindern und älteren Menschen sollten in der Regel schwächere Steroide verwendet werden; mittelstarke Präparate können allenfalls initial oder mit sehr grossen Intervallen eingesetzt werden

- Trockene, hyperkeratotische Dermatosen sollten mit Salben, nässende, akute Dermatosen mit Lotionen/Crèmen behandelt werden

- Der initiale Einsatz von hochwirksamen Präparaten führt zu einem raschen Ansprechen, so dass die Gesamt-Behandlungsdauer verkürzt werden kann. Falls nach 10 Tagen keine Besserung erreicht ist, müssen die Diagnose und die Therapie neu evaluiert werden. Vorsicht: eine Sensibilisierung gegen Lokalsteroiden ist möglich!

- Wenn chronische Dermatosen eine längerfristige Therapie benötigen, sollte nach Möglichkeit eine Intervall-Therapie verwendet werden, eventuell in Kombination mit anderen lokal applizierten Wirkstoffen während den steroidfreien Phasen

- Steroide der Klassen III und IV sind in der Regel im Gesicht und in der Genitalregion sowie bei Kleinkindern kontraindiziert

- Nur die für den geschätzten Bedarf notwendigen Mengen sollen verschrieben werden

- Um ein Reboundphänomen zu vermeiden, sollten die Lokalsteroiden bei ausgeprägteren Dermatosen ausgeschlichen werden

- Kombinationspräparate (mit Antibiotika oder anderen Wirkstoffen im gleichen Präparat) sollten wenn möglich vermieden werden; alternativ können morgens die Lokalsteroiden und abends die anderen Wirkstoffe verschrieben werden.

- Kortikosteroid-Handelspräparate können in Magistralrezepturen verwendet werden (z.B. Zusatz von Harnsäure oder Salicylsäure; Dosisreduktion); dabei müssen aber Interaktionen und allfällige Inkompatibilitäten genau bekannt sein

- Normalerweise reicht es aus, ein Lokalsteroid einmal pro Tag anzuwenden. Durch mehrmalige Anwendung von Lokalsteroiden steigt die Gefahr von Nebenwirkungen überproportional zum Gewinn an Wirkung. Nur bei fehlendem Stratum corneum (Erosion, nässende Läsion) sind zwei Applikationen pro Tag überlegen.

Abschliessend muss betont werden, dass die Lokalsteroiden aus dem dermatologischen Therapieplan nicht mehr wegzunehmen sind.

denken sind. Diese Medikamente müssen aber so verschrieben werden, dass bei geringem Nebenwirkungspotential ein optimaler Nutzen entsteht. Ausserdem muss man gut über die Funktionsweise, das Wirkungspotential und die spezifischen Nebenwirkungen der verschiedenen Steroide informiert sein. Dank der jahrzehntelangen Erfahrung gelangen heute die Lokalsteroiden mit minimalen Risiken zur Anwendung. Für neuere lokal angewandte Medikamente (Immunmodulatoren) fehlt eine solch lange Beobachtungszeit.

Literatur

- 1 Schmidli J, Hunziker T. *pharma-kritik* 1988; 10: 65-72
- 2 Gysler A et al. *Pharm Res* 1999; 16: 1386-91
- 3 Schafer-Korting M et al. *Skin Pharmacol Physiol* 2005; 18: 103-14
- 4 Brazzini B, Pimpinelli N. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3: 47-58
- 5 Hornstein OP. Ausgewählte dermatologische Rezepturen und Fertigarzneimittel mit therapeutischen Hinweisen. Externe Therapien von Hautkrankheiten. 1985, Stuttgart: Georg Thieme. 494 ff.
- 6 Veien NK et al. *Br J Dermatol* 1999; 140: 882-6
- 7 Berth-Jones J et al. *Br Med J* 2003; 326: 1367
- 8 Schacke H et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 227-32
- 9 Lange K et al. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2000; 13: 93-103
- 10 Hengge UR et al. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 1-15
- 11 Korting HC et al. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2002; 15: 85-91
- 12 Black MM et al. *Curr Med Res Opin* 1981; 7: 463-70
- 13 Jones EW. *Dermatologica* 1976; 152 (Suppl 1): 107-15
- 14 Cossmann M, Welzel J. *Br J Dermatol* 2006; 155: 700-6
- 15 Lubach D et al. *Dermatology* 1995; 190: 51-5
- 16 Schwartz RA. *Lancet* 2004; 364: 1173-82
- 17 Aucott JN. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23: 655-70
- 18 Feldmann RJ, Maibach HI. *J Invest Dermatol* 1967; 48: 181-3
- 19 Abma EM et al. *Neth J Med* 2002; 60: 148-50
- 20 Atabek ME et al. *Pediatr Int* 2007; 49: 242-4
- 21 Petit A et al. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 873-8
- 22 Eichenfield L et al. *Pediatr Dermatol* 2007; 24: 81-4
- 23 Goossens A et al. *Cutis* 2000; 65: 43-5
- 24 Isaksson M. *Dermatol Ther* 2004; 17: 314-20
- 25 Chebotaev DV et al. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 2749-58

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter dieser Ausgabe:

Irene Vogel Kahmann, Spitalapothekerin FPH, Klinische Pharmazie, Kantonsspital, CH-8208 Schaffhausen

Dr. B. Gabard, iderma scientific consulting, Dornacherstr. 324, CH-4053 Basel

PD Dr. P.L. Bigliardi, Dermatologische Klinik, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, CH-1011 Lausanne

Dr. M. Anliker, Dermatologie/Allergologie, Kantonsspital, CH-9007 St. Gallen

Prof. Dr. P. Itin, Dermatologische Klinik, Universitätsspital, CH-4031 Basel

PD Dr. St. Lautenschlager, Dermatologisches Ambulatorium Triemli, CH-8004 Zürich

Dr. Christine Oswald, Nordstr. 292, CH-8037 Zürich

Korrigenda

Betablocker bei Hypertonie

In der «pharma-kritik»-Nummer 5 des aktuellen Jahrgangs («Betablocker bei Hypertonie») werden im Kommentar Metoprolol, Bisoprolol und Carvedilol als Betablocker genannt, deren Anwendung bei Herzinsuffizienz gut dokumentiert sei. Das Gleiche

gilt für Nebivolol (Nebilet®), das in dieser Auflistung nicht genannt wurde. Wir bitten Sie, dies zu ergänzen.

Nebivolol wurde primär nicht genannt, weil es deutlich höhere Kosten als ein Generikum der drei genannten Betablocker verursacht. Im Kommentar hiess es ursprünglich: «Diese drei sind heute nicht mehr wesentlich teurer als Atenolol und haben den Vorzug, einen dokumentierten Nutzen in der Sekundärprävention nach Myokardinfarkt und/oder bei Herzinsuffizienz zu haben.» Da der Hinweis auf die Kosten aus Platzgründen weggelassen wurde, konnte der Eindruck entstehen, dass es sich um eine abschliessende Aufzählung aller Betablocker handelt, deren Nutzen bei Herzinsuffizienz belegt ist.

Thalidomid

In der Nummer 7 über Thalidomid ist leider der Druck der Tabelle missraten. Sie haben zwei verschiedene Möglichkeiten, eine richtig gedruckte Tabelle zu erhalten:

1. Auf der Homepage unserer Website (www.infomed.org) finden Sie einen Link, der Sie zur PDF-Datei mit dieser Tabelle führt. Sie können dann die entsprechende Seite (mit der richtigen Wiedergabe der Tabelle) drucken und Ihrer pharma-kritik-Nummer beifügen.

2. Wenn Sie die ganze Nummer ersetzen möchten, senden Sie uns bitte eine kurze Mitteilung per e-mail (sekretariat@infomed.ch), per Telefon (071-910-0866), Fax (071-910-0877) oder mit gewöhnlicher Post (Infomed, Bergliweg 17, 9500 Wil). Wir senden Ihnen dann die Nummer mit der richtigen Wiedergabe der Tabelle.

Fragen zur Pharmakotherapie?

Vielleicht können wir Ihnen helfen. Unser Informationszentrum beantwortet Ihre Fragen vertraulich, schnell und kostenlos.

info-pharma, Bergliweg 17, 9500 Wil

Telefon 071-910-0866 – Telefax 071-910-0877

e-mail: sekretariat@infomed.ch

Ihr freiwilliger Beitrag auf Postcheckkonto 90-36-1 hilft uns, diese Dienstleistung auszubauen.

pharma-kritik

www.pharma-kritik.ch

e-mail: sekretariat@infomed.ch

Gegründet 1979

von Etzel Gysling unter Mitarbeit von Renato Galeazzi und Urs A. Meyer
Redaktionsteam: Renato Galeazzi, Etzel Gysling (Leitung), Urs Peter Masche, Peter Ritzmann, Thomas Weissenbach

Layout und Sekretariat: Verena Gysling

Abonnementspreis für den Jahrgang 30 (2008, 20 Nummern): 102 Franken
Erscheinungsweise: 18 Ausgaben

Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil

Telefon 071-910-0866, Telefax 071-910-0877

Website: www.infomed.org – e-mail: sekretariat@infomed.ch

Druck: Druckerei R.-P. Zehnder AG, 9500 Wil

© 2008 Infomed Wil. All rights reserved.

MARKENNAMEN

der im Text erwähnten Arzneimittel (**Auswahl/Beispiele**)

(A = in Österreich, D = in Deutschland)

Kortikosteroid-Dermatika Klasse I

Hydrocortison

A: Hydroderm

D: Ebenol, Hydrocutan

Kortikosteroid-Dermatika Klasse III

Betamethason

A: Betnovate, Diproderm

D: Bemon, Betagalen, Betnesol-V, Celestan-V

Fluticason

A: Cutivate

D: Flutivate

Triamcinolon

A: Volon A

D: Delphicort, Triamgalen

Kortikosteroid-Dermatika Klasse IV

Clobetasol

A: Dermovate

D: Butavate, Clobegalen, Karison