

Jahrgang 10

Nr. 17/18

28. September 1988

Kortikosteroide zur lokalen Anwendung auf der Haut (J. Schmidli, Th. Hunziker) 65

Hautsalben – Wirkstärke-Klassen – Topische Kortikosteroide – Salbengrundlagen – Penetration – Okklusion – Ekzeme – Psoriasis – Dermatosen – Attenuativbehandlung – Intervallbehandlung – Antimikrobielle Zusätze – Intraläsionäre Therapie

Update

Kortikosteroide zur lokalen Anwendung auf der Haut

J. Schmidli und Th. Hunziker

Manuskript durchgesehen von A. Bircher, M. Harms, R. Niedner, K. Schwarz und T. Weissenbach

Nach der ersten topischen Anwendung von Hydrocortison (Cortisol) im Jahre 1952 entwickelte sich ein Boom der lokalen Kortikosteroid-Therapie. Durch die folgende Entwicklung von noch wirksameren Derivaten wurden immer mehr Hautkrankheiten behandelbar. In dieser Euphorie wurden hochwirksame Kortikosteroide häufig ungezielt und kritiklos verwendet. Dadurch wurden rasch auch unerwünschte Wirkungen bekannt; viele Patienten und Ärzte sind deshalb heute den Kortikosteroiden gegenüber skeptisch eingestellt. Andererseits ist die vorwiegend ambulante Behandlung von Hautkrankheiten *ohne diese Medikamente kaum denkbar*. Topische Kortikosteroide sind stark und rasch wirksam, haben bei kontrolliertem Einsatz wenig systemische Nebenwirkungen und sind «sauber» in der Anwendung, was den Patienten eine regelmässige Anwendung enorm erleichtert.

Kortikosteroid-Dermatika sind erstmals 1980 in pharmakritik besprochen worden. Seither sind einige neue Präparate eingeführt worden; auch werden einzelne ältere Substanzen heute anders beurteilt als früher. Die vorliegende Übersicht dient auch dazu, neuere Aspekte der Wirksamkeit und potentieller Nebenwirkungen zu diskutieren und moderne Therapiekonzepte vorzustellen.

Pharmakologische Grundlagen

Bisher ist keine experimentelle Methode bekannt, mit der die Wirkung von lokalen Kortikosteroidpräparaten *um-*

fassend gemessen und verglichen werden kann. Die vorhandenen Modelle erlauben nur Aussagen zu *einzelnen Aspekten* der Wirkung. Vergleichsstudien über das gesamte Spektrum der erwünschten und unerwünschten Wirkungen liegen nicht vor. Die komplexen Wechselwirkungen zwischen der galenischen Präparation und der lokalen Hautbeschaffenheit haben bis anhin verhindert, dass ein topisches Kortikosteroidpräparat als Referenzpräparat für klinische oder experimentelle Vergleichsuntersuchungen definiert werden konnte.

Kortikosteroide haben an der Haut eine entzündungshemmende, immunsuppressive, antipruriginöse und zum Teil auch eine antiproliferative Wirkung. Nach heutigen Erkenntnissen beruht die entzündungshemmende und antipruriginöse Wirkung vor allem auf der Verminderung von Produktion und Freisetzung von Entzündungsmediatoren (z.B. Arachidonsäuremetaboliten, Histamin). Die immunsuppressive Wirkung entspricht einer Hemmung der immunkompetenten Zellen. Die antiproliferative Wirkung schliesslich kommt durch direkte Einwirkung auf die Keratinozyten und Fibroblasten in der Haut zustande, wobei zudem die Synthese von Kollagen und Grundsubstanz im Korium reduziert wird.

Veränderungen am Grundmolekül verbessern die pharmakologischen Eigenschaften von topischen Kortikosteroiden: Eine *Halogenierung* (insbesondere *Fluorierung*) erhöht die Wirkungsstärke, eine *Veresterung* führt zu einer Zunahme der Lipophilie und damit der Penetrationsfähigkeit; zudem werden alle diese Derivate in der Haut verlangsamt abgebaut.

Klassen verschiedener Wirkungsstärke

Für die Anwendung im Alltag ist es praktisch, die Kortikosteroid-Dermatika in Klassen unterschiedlicher Wirkungsstärke einzuteilen. Die Grundlagen für eine solche Einteilung finden sich in experimentellen und in klinischen Studien: Kortikosteroide vermögen auf normaler menschlicher Haut eine *Vasokonstriktion* hervorzurufen; nicht nur die Industrie, sondern auch Arzneimittelbehör-

KLASSE I (relativ schwach wirksam)

Kortikosteroid (+ eventuelle Zusätze)	Markennamen	Erhältlich als Crème Salbe	Andere Formen	Preis* in sFr.
Hydrocortisonacetat 0,125% + Neomycin + Pantothenol	Cortimycin	+		6.45
Hydrocortisonacetat 0,25% + Chlorphenesin	Antiprurit	+		10.10
Hydrocortisonacetat 0,5%	Dermacalm	+		17.40
	Sanaderm	+	Schaum	16.40
Hydrocortisonacetat 1% + Neomycin	Cortimycin			23.50
+ Neomycin	Hydrocortison + Neomycin			14.85
Hydrocortison 1% + Miconazol	Daktacort	+		24.70
+ Amphomycin + Neomycin	Ecomytrin-Hydrocortison	+		21.90
+ Crotamiton	Eurax-Hydrocortison	+		15.60
+ Oxytetracyclin + Polymyxin B	Terracortril	+	Gel, Spray	28.20
Prednisolon 0,25% + Chlorhexidin	Premandol			11.90
Prednisolonacetat 0,5%	Hexacorton	+	Schaum	10.50
+ Salicylsäure	Hexacorton S		Fettsalbe	10.50
+ Clotrimazol + Hexamidin	Imacort	+		18.75

KLASSE II (mittelstark wirksam)

Kortikosteroid (+ eventuelle Zusätze)	Markennamen	Erhältlich als Crème Salbe	Andere Formen	Preis* in sFr.
Clobetasonbutyrat 0,05%	Emovate	+		17.20
Dexamethason 0,1%	Dexalocal	+		12.30
+ Framycetin	Dexalocal-F	+		14.60
+ Clioquinol	Dexalocal-J	+		13.60
+ Salicylsäure	Dexasalyl		Scalp Application	13.40
Flumethasonpivalat 0,02%	Locacorten	+	Lotio	18.85
+ Neomycin	Locacorten mit Neomycin	+		22.70
+ Salicylsäure + Steinkohlenteer	Locacorten-Tar			15.80
+ Clioquinol	Locacorten-Vioform	+	Paste	22.70
+ Salicylsäure	Locasalen		Tinktur	22.70
+ Triclosan	Logamel	+		21.60
Fluocinolonacetonid 0.01% + Neomycin	Synalar-N-Gamma	+		11.65
Fluocinonid 0.1%	(Korrigendum!) Topsymin		Lösung	9.10
Fluocortoloncaproat 0,25% + Fluocortolonpivalat 0,25%	Ultralan	+	Lotio, Fettsalbe	16.85

KLASSE III (hochwirksam)

Kortikosteroid (+ eventuelle Zusätze)	Markennamen	Erhältlich als Crème Salbe		Andere Formen	Preis* in sFr.
Alclometasondipropionat 0,05%	Delonal	+	+		19.30
Betamethasondipropionat 0,05 %	Diprosone	+	+	Lösung	19.30
+ Gentamicin	Diprogenta	+	+		20.05
+ Salicylsäure	Diprosalic		+	Lösung	19.30
+ Gentamicin + Cloiquinol + Tolnaftat	Quadrierm	+	+		16.65
Betamethasonvalerat 0,1%	Betnovate	+	+	Lotio, Scalp Application	21.85
	Celestoderm-V	+	+		20.40
+ Cloiquinol	Betnovate-C	+	+		21.85
+ Neomycin	Betnovate-N	+	+	Lotio	21.85
+ Salicylsäure	Betnesalic		+		21.40
+ Fusidinsäure	Fucicort	+			39.60
Desonid 0,1%	Sterax	+			15.80
Desoximethason 0,25%	Topisolon		+	Fettsalbe	22.90
Diflucortolonvalerat 0,1%	Nerisona	+	+	Fettsalbe	21.45
	Temetex	+	+	Fettsalbe	21.45
+ Chlorquinaldol	Nerisona C	+			21.45
+ Chlorquinaldol	Temetex C	+			21.45
+ Isoconazol	Travocort	+			24.30
Fluocinolonacetonid 0,025%	Synalar	+	+	Gel, Lotio, Schaum	19.05
+ Chlormidazol	Myco-Synalar	+		Lösung	20.40
+ Neomycin	Synalar-N	+	+		19.05
Fluocinonid 0,05%	Topsym	+	+	Fettsalbe, Lösung	19.05
+ Neomycin + Gramicidin + Nystatin	Topsym polyvalent	+	+		29.50
Fluprednindenacetat 0,1%	Decoderm	+			16.15
+ Gentamicin	Decoderm compositum	+			19.60
+ Gentamicin + Cloxiquin	Decoderm trivalent	+			20.—
Halcinonid 0,1%	Halciderm	+		Fettsalbe	20.95
+ Harnstoff	Betacorton	+		Fetterème **	19.95
+ Neomycin + Nystatin	Halciderm compositum	+	+		38.60
Halometason 0.05%	Sicorten	+	+		18.90
+ Triclosan	Sicorten Plus	+			19.70
Hydrocortisonbutyrat 0,1%	Locoid	+	+	Fettcrème, Scalp Application	20.90
Triamcinolonacetonid 0,1%	Kenacort A	+	+	Tinktur	23.—
+ Nystatin + Neomycin + Gramicidin	Mycolog	+	+		39.40
+ Econazol	Pevisone	+	+	Fettsalbe	31.75

KLASSE IV (besonders hochwirksam)

Kortikosteroid (+ eventuelle Zusätze)	Markennamen	Erhältlich als		Andere Formen	Preis* in sFr.
		Crème	Salbe		
Betamethasondipropionat 0,05% in Propylenglykol	Diprolen	+	+	Scalp Application	19.30
Clobetasolpropionat 0,05% + Neomycin + Nystatin	Dermovate Dermovate NN	+	+	Scalp Application	24.70 29.40
Diflucortolonvalerat 0,3%	Neriforte Temetex Forte		+	Fettsalbe	23.10
			+	Fettsalbe	22.90
Fluocinolonacetonid 0,2%	Synalar Ultra	+			132.60

* Preis (gemäss Spezialitäten-Liste vom 15. September 1988) für 30 g Crème; eventuell berechnet aufgrund der nächstkleineren Packung; wenn keine Crème verfügbar: Preis für 30 g Salbe

** Betacorton ist auch als Lösung ohne Harnstoff sowie als Betacorton S-Lösung (mit Salicylsäure) erhältlich

den (z.B. die amerikanische Food and Drug Administration) verwenden den Vasokonstriktions-Test zu Vergleichszwecken. Klinische Resultate haben die mit diesem Verfahren gefundenen Unterschiede meistens bestätigt.¹ *Kontrollierte klinische Studien* (Halbseitenversuche z.B. bei Neurodermitikern oder Psoriatikern) erlauben ebenfalls, die Wirkungsstärke verschiedener Steroide zu vergleichen. Besonders im Hinblick auf unerwünschte Wirkungen sind schliesslich auch unkontrollierte klinische *Erfahrungen und Beobachtungen* wichtig, wenn es darum geht, ein Steroid in die «richtige» Klasse einzuordnen.

Die Tabelle 1 präsentiert die wichtigsten Kortikosteroid-Dermatika in vier Stärkeklassen. Diese Einteilung hat sich seit Jahren bewährt,² kann aber feineren Unterschieden nicht gerecht werden. So wundert es nicht, dass heute auch schon Vorschläge mit fünf bis acht Klassen vorliegen.³⁻⁶ Für eine ganze Reihe von Substanzen wird die Klassenzugehörigkeit von verschiedenen Autoren abweichend beurteilt, und es dürfte kaum gelingen, Einigkeit über die «richtige» Einteilung z.B. von Hydrocortisonbutyrat oder von Desonid zu erreichen. In der vorliegenden Tabelle 1 wurden die Kortikosteroide mit Rücksicht auf mögliche Nebenwirkungen *im Zweifelsfall immer eher in die höhere als in die niedrigere Klasse* eingeteilt. So finden sich Dexamethason in der Klasse II (statt I) und Alclometason sowie Desonid in der Klasse III (statt II).

Während alle Präparate entsprechend ihrer Klasse entzündungshemmend und antipruriginös wirken, lässt sich ein deutlicher antiproliferativer Effekt erst bei den stärkeren Präparaten (Klassen III und IV) nachweisen.

Fast alle auf der Haut angewandten Steroide sind *fluoriert*. Ausnahmen sind die Substanzen der Klasse I (Hydrocortison, Prednisolon und die entsprechenden Acetate) sowie Alclometason, Desonid und Hydrocortisonbutyrat.

Klinische Wirkung

Für die erwünschten Wirkungen, aber auch für die unerwünschten Wirkungen lokaler und systemischer Natur kommt der *Penetration* eines topischen Kortikosteroids besondere Bedeutung zu. Die Penetration

wird u.a. von folgenden Faktoren bestimmt: (1) von der Struktur (insbesondere der Lipophilie) des Moleküls, (2) vom Applikationsmodus (Galenik des Vehikels; Additiva; Grad der Okklusion) und (3) vom Hautzustand (Dicke der Epidermis, Hydratationszustand des Stratum corneum) und der Art der Hauterkrankung.

Unter normalen Bedingungen wird nur ein Bruchteil der lokal aufgetragenen Kortikosteroid-Menge resorbiert. Moleküle mit grösserer Lipophilie penetrieren besser, und aus lipophilen Grundlagen erfolgt ebenfalls eine bessere Penetration. Im Stratum corneum können sich lipophile Kortikosteroid-Moleküle anreichern (Depotbildung). Wird die Hornschicht hydratisiert, so wird die Penetration um ein Vielfaches gesteigert und Depots in der Hornschicht können mobilisiert werden. Dieser Effekt lässt sich erreichen durch Kombination mit hydratisierenden Substanzen, durch partielle Okklusion mit einer Fettschicht (Salben) oder, am intensivsten, durch vollständige *Okklusion* mit einer Plastikfolie. Andererseits können auch keratolytische Substanzen (z.B. Salicylsäure) oder Lösungsvermittler (z.B. Propylenglykol, Alkohol) die Penetration erhöhen. Ein Beispiel für die Bedeutung unterschiedlicher Salbengrundlagen findet sich in Tabelle 1: Betamethason-Valerat in einer Konzentration von 0,1% wird allgemein als hochwirksam (Klasse III), in einer Propylenglykol-haltigen Grundlage aber noch als wirksamer (Klasse IV) eingestuft.

Je nach Körperregion beziehungsweise Dicke der Epidermis (d.h. insbesondere der Hornschicht) variiert die Penetration. So erwartet man im Bereich des behaarten Kopfes und der dünnen Haut der Geschlechtsteile eine sehr gute Resorption; die etwas dickere Haut im Gesicht und in den Körperfalten lässt weniger Medikament eindringen. Die geringsten Medikamentenmengen werden an den Handflächen und Fusssohlen (mit der vergleichsweise dicksten Haut) resorbiert. Die Penetration wird, wie erwähnt, auch

Tabelle 2: Indikationen für eine topische Kortikosteroid-Therapie (Auswahl)

- Ekzeme verschiedener Ätiologie
- Psoriasis vulgaris
- Insektenstichreaktionen
- Sonnenbrand
- Arzneimittelreaktionen (exanthematisch, ekzematös, fix)
- Erythema exsudativum multiforme verschiedener Ätiologie
- Windeldermatitis
- Parapsoriasis-Gruppe
- Lichen ruber
- Erythrodermien verschiedener Ätiologie
- Prurigo*
- Diskoide Lupus erythematoses*
- Zirkumskripte Sklerodermie*
- Granuloma anulare*
- Alopecia areata*
- Keloide*

* Geeignet für eine intraläsionäre Kortikosteroid-Therapie

durch die Natur der vorhandenen Hautkrankheit beeinflusst. Bei akuten, entzündlichen Hautveränderungen kann die Stratum corneum-Barriere wesentlich gestört und die Resorption deshalb erhöht sein. Bei chronischen, hyperproliferativen Hautveränderungen wird dagegen die Resorption durch die Verdickung der Epidermis reduziert.

Indikationen

Hauptindikationen für eine lokale Kortikosteroid-Therapie sind entzündliche und hyperproliferative Dermatosen mit Ausnahme der Hautinfektionen. Am häufigsten sind dies *Ekzeme* verschiedener Ätiologie und die *Psoriasis*. Lokale Kortikosteroidpräparate werden ausserdem bei zahlreichen weiteren Dermatosen eingesetzt; die in Tabelle 2 genannten Indikationen werden grösstenteils allgemein anerkannt. In einzelnen Fällen – z.B. bei schweren Erythrodermien – muss sorgfältig abgewogen werden, ob statt der lokalen besser eine systemische Kortikosteroidbehandlung durchgeführt wird.

Therapieschemata

Topische Kortikosteroide werden initial täglich ein- oder zweimal appliziert, wobei die Wirkungsstärke (Klasse)

Tabelle 4: Benötigte Menge einer topischen Kortikosteroid-Crème*

Körperregion	Menge für eine Applikation	Menge für eine Woche (2 Applikationen/Tag)
Hände; Gesicht; Anogenitalbereich	2 bis 3 g	30 g
Eine Extremität; Stamm vorne oder hinten	3 bis 4 g	50 g
Ganzer Körper	30 bis 50 g	450 bis 700 g

* Salben sind um 5 bis 10% ergiebiger, Lotions um rund 50% weniger ergiebig

zunächst konstant gehalten werden soll. Häufigere Applikationen erhöhen die Wirksamkeit der Behandlung nicht. Für die Wahl der Grundlage gelten grundsätzlich die allgemeinen Regeln der externen Dermatotherapie; je nach Lokalisation und abhängig davon, ob es sich um ein akutes oder ein chronisches Geschehen handelt, sind andere Vehikel zu wählen. In Tabelle 3 sind Empfehlungen für die initiale Behandlung verschiedener Körperregionen zusammengestellt. Um die Akzeptanz beim Patienten zu verbessern, kann – statt ausschliesslich mit einer Salbe zu behandeln – tagsüber eine Crème und für die Nacht eine Salbe verschrieben werden.

Für *akute* Dermatosen ist meistens eine Kurzzeittherapie (maximal zwei Wochen) ausreichend. Es empfiehlt sich, topische Kortikosteroidpräparate nur für den geschätzten Bedarf (siehe Tabelle 4) zu verschreiben (*ne repetatur!*). Bei *chronischen* Dermatosen, die eine Langzeittherapie (mehr als zwei Wochen) benötigen, muss mit verschiedenen Problemen gerechnet werden: Einerseits besteht bei längerer Anwendung ein erhöhtes Risiko unerwünschter Wirkungen, andererseits kann sich ein Wirkungsverlust – eine Tachyphylaxie – entwickeln. (Der Pathomechanismus

Tabelle 3: Topische Kortikosteroide: Empfohlene Wirkstärke-Klassen und Vehikel für die initiale Behandlung verschiedener Hautveränderungen

Körperregion	Akute und subakute nässende/exsudative Dermatosen	Chronische infiltrierte/hyperproliferative Dermatosen
Körperfalten	I-II: Pasten, Lotions*, Crèmen	II-III: Pasten, Lotions*, Crèmen
Gesicht	I-III: Lotions*, Crèmen	II-III: Crèmen, Fettcrèmen, (Salben)
Behaarter Kopf	II-III: Tinkturen**, Lotions*, Crèmen	II-IV: Tinkturen**, Lotions*, (Crèmen)
Stamm und Extremitäten	II-III: Crèmen, Lotions*	III-IV: Salben, Fettcrèmen, Crèmen
Handflächen, Fusssohlen	II-III: Tinkturen**, Crèmen	III-IV: Salben, Tinkturen**, Crèmen

* Lotions oder Schaum

** Tinkturen, Lösungen oder «Scalp Applications»

dieser Tachyphylaxie, die bei einer systemischen Behandlung nicht auftritt, ist noch nicht eindeutig geklärt.) Zwei Möglichkeiten stehen offen, um mindestens der Häufung von Nebenwirkungen entgegenzuwirken:

- die *Attenuativbehandlung*: dabei werden hochwirksame Kortikosteroide allmählich durch schwächere Präparate und zuletzt durch indifferente Externa ersetzt oder
- die *Intervallbehandlung*: dabei folgen auf einige Tage «differenter» Therapie mit hochwirksamen Steroiden immer grösser werdende Intervalle von indifferenter Therapie mit reinen Pflegepräparaten.

Eine Verdünnung von Kortikosteroid-Handelspräparaten mit indifferenter Externa zur Abschwächung der Nebenwirkungen ist nicht sinnvoll. Sie führt zu unkontrollierter Wirksamkeit und beinhaltet das Risiko von Kontamination und Inkompatibilität des Gemisches. Die erfolgreiche Durchführung einer Langzeittherapie bedarf der genauen Instruktion des Patienten und einer regelmässigen Kontrolle und Führung durch den behandelnden Arzt.

Wirkstoff- und andere Zusätze

Man muss unterscheiden zwischen deklarierten zusätzlichen Wirkstoffen und den meistens nicht deklarierten

Zusätzen, die für die Stabilität und Konsistenz der Präparate benötigt werden. Viele dieser Zusatzstoffe tragen das Risiko einer Sensibilisierung in sich (besonders häufig bei Unterschenkeleczemen). Es wäre deshalb wünschenswert, dass *alle* Inhaltsstoffe von Lokaltherapeutika deklariert werden.

In die Gruppe der zusätzlichen Wirkstoffe gehören antimikrobielle Substanzen (Antibiotika, Antimykotika, Antiseptika), Keratolytika, Penetrationsvermittler und, selten, Antiphlogistika (siehe Tabelle 5).

Kortikosteroide mit *antimikrobiellen Zusätzen* sind sinnvoll bei offensichtlich superinfizierten oder hierzu neigenden Dermatosen (z.B. impetiginisierten Ekzemen, insbesondere im Rahmen der atopischen Dermatitis) oder eventuell zur initialen Behandlung von mykotischen Dermatosen mit starker entzündlicher Komponente.

Keratolytika im weiteren Sinne (z.B. Salicylsäure, Harnstoff) oder Penetrationsvermittler (z.B. Alkohol, Propylenglykol) können die Wirksamkeit von topischen Kortikosteroiden durch deutlich verbesserte Penetration stark erhöhen. Bei grossflächiger Applikation von Präparaten mit Salicylsäure besteht besonders bei Kindern die Gefahr einer systemischen Salicylat-Toxizität!

Tabelle 5: Zusatz-Wirkstoffe in topischen Kortikosteroid-Präparaten

Wirkstoffe	Hauptwirkungen*				Sensibilisierung möglich
	gram+	gram-	DP	HP	
Benzalkoniumchlorid	+			+	-
Chlorhexidin	+	+			-
Chlormidazol	+		+	+	-
Chlorphenesin			+	+	?
Chlorquinaldol	+			+	-
Clioquinol	+			+	+
Clotrimazol	+		+	+	-
Cloxiquin	+			+	?
Econazol	+		+	+	-
Framycetin	+	+			+
Fusidinsäure	+				(+)
Gentamicin	+	+			+
Gramicidin	+				?
Hexamidin	+	+			-
Isoconazol	+		+	+	-
Miconazol	+		+	+	-
Neomycin	+	+			+
Nystatin				+	-
Oxytetracyclin	(+)	(+)			-
Polymyxin B			+		-
Salicylsäure**	+	+	+	+	-
Tolnaftat			+		-
Triclosan	+		+	+	-

Wirkstoffe	Andere Hauptwirkungen		Sensibilisierung möglich
	gram+	gram-	
Crotamiton	antipruriginös, wirksam gegen Scabies		+
Harnstoff	keratolytisch, hydratisierend		-
Propylenglykol	Lösungsvermittler		-
Steinkohlenteer	antiphlogistisch, antiproliferativ		(+)

*Hauptwirkungen: antibakteriell: gram+ : gegen gram-pos. Keime – gram-: gegen gram-neg. Keime
antimykotisch: DP: gegen Dermatophyten – HP: gegen Hefepilze Korrigendum!

Relative Kontraindikationen

Hautinfektionen und *Hautulzera* müssen oft als Kontraindikationen für lokal applizierte Kortikosteroide angesehen werden. Steroide können die lokale Infektabwehr beeinträchtigen und die Wundheilung verzögern.

Daneben sind noch verschiedene Umstände bekannt, welche zwar eine lokale Steroidbehandlung nicht verunmöglichen, aber doch besondere Vorsicht erfordern. Die *relativen* Kontraindikationen sind in der Tabelle 6 zusammengestellt.

Tabelle 6: Lokale Kortikosteroid-Therapie: Umstände, die besondere Vorsicht erfordern (relative Kontraindikationen)

- Hautinfektionen (Herabsetzung der lokalen Infektabwehr)
- Hautulzera (Wundheilungsstörung)
- Lokalisationen wie Gesicht, Genitalien, Körperfalten (systemische Nebenwirkungen und lokale Nebenwirkungen, vor allem mit fluoridierten Kortikosteroiden)
- Kinder und ältere Leute (systemische Nebenwirkungen!)
- Grosse Flächen (systemische Nebenwirkungen!)
- Langzeittherapie (lokale und systemische Nebenwirkungen)
- Schwere Leberfunktionsstörungen (systemische Nebenwirkungen bei reduzierter Metabolisierung)

Unerwünschte Wirkungen

Die lokalen Nebenwirkungen der topischen Kortikosteroide sind weitgehend Folgen der entzündungshemmenden, immunsuppressiven und antiproliferativen Hauptwirkungen. Grundsätzlich ist das Auftreten von Nebenwirkungen abhängig von der Stärke des Kortikosteroids sowie von der Lokalisation, der Art und der Dauer der Applikation. Die wichtigsten Probleme sind in Tabelle 7 zusammengestellt. Entscheidend ist es, unerwünschte Wirkungen früh zu erkennen und sogleich die lokale Kortikosteroid-Therapie zu reduzieren oder ganz abzusetzen. Andernfalls besteht das Risiko, dass iatrogene Läsionen mit der auslösende Noxe behandelt werden!

Als Steroidabhängigkeit wird ein Zustand bezeichnet, bei welchem es nach dem Absetzen der topischen Kortikosteroide sogleich zum erneuten Aufflammen der Hautveränderungen kommt («Rebound»-Phänomen).

Es bestehen Anhaltspunkte dafür, dass nicht-fluorierte Kortikosteroide (entsprechend ihrer reduzierten antiproliferativen Wirksamkeit) weniger Hautatrophien als die fluoridierten Substanzen verursachen. Fluorierte Kortikosteroide führen besonders häufig zu Nebenwirkungen im *Gesicht* (Teleangiektasien, rosaceaähnliche/periorale Dermatitis, Hautatrophie).

Um die gefährlichen *Augenkomplikationen* (vgl. Tabelle 7) zu vermeiden, sollen um die Augen herum nur die schwächsten Kortikosteroidpräparate (Klasse I) verwendet werden.

Tabelle 7: Unerwünschte Wirkungen topischer Kortikosteroid-Präparate

Kutan

Lokale Irritation (Brennen, Pruritus, Erythem, Trockenheit)
Atrophische Veränderungen (epidermal und dermal)
Striae, Teleangiektasien, Blutungen (z.B. Petechien)
Wundheilungsstörungen
Hypertrichose, rosaceaartige/periorale Dermatitis
Akne und akneiforme Eruptionen
Hyper- und Hypopigmentierungen
Reduzierte lokale Infektabwehr mit erhöhtem Risiko der Erkrankung an Pyodermien, Mykosen, Viruskrankheiten (Warzen, Mollusca contagiosa, Herpes simplex)
Allergien (auf Zusätze)
Granuloma glutaeale infantum

Okulär

Katarakt, Glaukom
Reduzierte lokale Infektabwehr (virale und bakterielle Infektionen)

Systemisch

Nebennierenrinden-Suppression, Cushing-Syndrom, Ödeme, Diabetes mellitus, Osteoporose, bei Kindern Wachstumsverzögerung

Auch die *systemischen Nebenwirkungen* dürfen nicht unterschätzt werden. Bei fehlerhafter Anwendung (besonders der Medikamente der Klassen III und IV sowie unter Okklusion) können schwerwiegende endokrine Probleme auftreten. So kann z.B. die längerdauernde Anwendung von Clobetasolpropionat (Dermovate®) auch ohne Okklusion zu anhaltender Hemmung der endogenen Cortisolsekretion und zu einem Cushing-Syndrom führen.^{7,8} Gefährdet sind in erster Linie Kinder, alte Menschen und Patienten mit fortgeschrittener Leberinsuffizienz.

Ungenügendes Ansprechen auf topische Kortikosteroide

Falls unter der lokalen Behandlung mit Kortikosteroiden keine Besserung oder gar eine Verschlechterung auftritt, so ist primär die *Indikation* bzw. die Diagnose in Frage zu stellen. Möglicherweise handelt es sich um eine Hautaffektion, die kaum oder gar nicht auf topische Kortikosteroide anspricht (z.B. «Tinea incognito»).

Es ist aber auch möglich, dass sich das klinische Bild der Dermatose gewandelt hat und neu eine *Kortikosteroid-induzierte* Dermatose vorliegt (rosaceaartige/periorale Dermatitis und analoge Läsionen in der Genitalregion). Nach längerer regelmässiger Applikation (während mehr als zwei Wochen) kann sich die Wirksamkeit der Steroide deutlich vermindern und eine Therapieresistenz eintreten (Tachyphylaxie).

Eine *Sensibilisierung* auf Kortikosteroide ist sehr ungewöhnlich; viel häufiger treten Sensibilisierungen auf Komponenten der Grundlage oder auf Zusatz-Wirkstoffe auf (siehe Tabelle 5). Dabei kann es so aussehen, wie wenn die initial vorhandene Dermatose persistieren würde.

Nicht zuletzt ist auch an eine *Superinfektion* infolge Verminderung der lokalen Abwehr zu denken.

Intraläsionäre Kortikosteroid-Therapie

Durch eine intraläsionäre Injektion von Kortikosteroiden als Mikrokristall-Suspension lässt sich die Wirkstoffkonzentration am gewünschten Ort stark erhöhen. So werden auch Dermatosen, die weniger Kortikosteroid-empfindlich sind, mit gutem Erfolg behandelbar. Indikation für diese spezielle Art lokaler Kortikosteroid-Therapie sind lokalisierte, therapierefraktäre Dermatosen, die prinzipiell auf topische Steroide ansprechen (siehe Tabelle 2). Die dafür verwendeten Kortikosteroide sind in Tabelle 8 zusammengestellt.

Zu beachten ist aber die grosse Gefahr von lokalen Nebenwirkungen, z.B. von Atrophien, insbesondere falls das Medikament nicht streng intraläsionär verbleibt. Werden mehrere Läsionen gleichzeitig behandelt, so ist daran zu denken, dass das Kortikosteroid mit der Zeit vollständig in den Organismus resorbiert wird und so zu systemischen Nebenwirkungen führen kann.

Empfehlungen für die Praxis

Zusammenfassend können für die Anwendung von topischen Kortikosteroidpräparaten folgende Empfehlungen formuliert werden:

- Für die Wahl von Stärkeklasse und Therapieschemata sollen berücksichtigt werden:
 - die Kortikosteroid-Empfindlichkeit und Ausdehnung der Dermatose
 - Lokalisation der Dermatose
 - die Dicke und der Zustand der Hornschicht
- Kinder und ältere Menschen resorbieren mehr von lokal applizierten Präparaten und sind für systemische Nebenwirkungen gefährdeter
- Der initiale Einsatz von hochwirksamen Präparaten führt zu rascherem Ansprechen, so dass die Gesamt-Behandlungsdauer verkürzt werden kann

Tabelle 8: Für die intraläsionäre Therapie geeignete Kortikosteroid-Präparate

Wirkstoffe	Markenname
<i>Betamethason</i>	
Dinatriumphosphat/Acetat	Celestone Chronodose (Suspension)
Dinatriumphosphat/Dipropionat	Diprophos (Kristallsuspension)
<i>Dexamethason</i>	
Phosphat/Acetat	Chronocort
<i>Methylprednisolon</i>	
Acetat	Depo-Medrol
<i>Paramethason</i>	
Acetat	Monocortin Depot
<i>Triamcinolon</i>	
Acetonid	Kenacort A (Kristallsuspension)
Diacetat	Ledercort (Kristallsuspension)

- Eine Kortikosteroid-Therapie mit hochwirksamen Präparaten sollte nach zwei Wochen – auch bei ungenügendem Ansprechen der Dermatose (Diagnose?) – reduziert werden
- Nur die für den geschätzten Bedarf notwendigen Mengen sollen verschrieben werden (siehe Tabelle 3)
- Fluorierte Kortikosteroide sind in der Regel im Gesicht und in der Genitalregion kontraindiziert
- Kombinationspräparate mit antimikrobiellen Zusätzen sind selten indiziert; Präparate mit potentiell sensibilisierenden Komponenten sollten möglichst vermieden werden
- Kombinationen mit Salicylsäure, Harnstoff oder Lösungsvermittlern können die Wirksamkeit, aber auch die Resorption und die Nebenwirkungen deutlich verstärken
- Verdünnung von Kortikosteroid-Handelspräparaten mit indifferenten Externa führt zu unkontrollierbarer Wirksamkeit und beinhaltet das Risiko von Kontamination und Inkompatibilität des Gemisches.

Literatur

- 1 R.C. Cornell und R.B. Stoughton: Arch. Dermatol. 121: 63, 1985
- 2 W.A.D. Griffiths in: A. Rook et al. (Herausgeber): Textbook of Dermatology, p. 2559, Blackwell Scientific Publications Oxford, 1986
- 3 C.F.H. Vickers in: T.B. Fitzpatrick et al. (Herausgeber): Dermatology in General Medicine, p.2540, McGraw Hill New York, 1987
- 4 P.J. Frosch: Z. Hautkr. 62: 919, 1987
- 5 R.C. Cornell und R.B. Stoughton: Dermatol. Clin. 2: 397, 1984
- 6 R.M. Fusaro: Drug Intell. Clin. Pharmac. 22: 412, 1988
- 7 F. Lawlor und K. Ramabala: Clin. Exp. Dermatol. 9: 286, 1984
- 8 R.C.D. Staughton und P.J. August: Br. Med. J. 2: 419, 1975

Mitarbeiter dieser Ausgabe:

Dr. J. Schmidli, Dermatologische Universitätsklinik, Inselspital, CH-3010 Bern
Dr. Th. Hunziker, Dermatologische Universitätsklinik, Inselspital, CH-3010 Bern
Dr. A. Bircher, Dermatologische Universitätsklinik, Kantonsspital, CH-4031 Basel
Dr. Monika Harms, Policlinique de dermatologie et de vénéréologie, Hôpital Cantonal Universitaire, CH-1211 Genève
PD Dr. R. Niedner, Universitäts-Hautklinik, Hauptstrasse 7, D-7800 Freiburg
Prof. Dr. K. Schwarz, Städtische Poliklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten, CH-8004 Zürich
Dr. T. Weissenbach, Bahnhofplatz, CH-9500 Wil

pharma-kritik

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)
Redaktionelle Mitarbeiter: B. Holzer (Thun), M.M. Kochen (München)
Redaktionsassistent: Urspeter Masche (Wil)
Verlagsmitarbeiter: Remo De Toffol, Susanne Schibenegg
pharma-kritik erscheint zweimal monatlich
Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 78.- (Studenten Fr. 39.-),
Zweijahresabonnement Fr. 136.-, Einzelnummer Fr. 6.-
Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil, Telefon (073) 22 18 18
Druck: R.-P. Zehnder AG, Wil SG
© 1988 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.