

Dermatologische Therapie: Einsatz topischer Steroide

Monika Weber, Stephan Lautenschlager

Dermatologisches Ambulatorium, Stadtspital Triemli, Zürich



Quintessenz

- In den letzten Jahren wurden neue topische Kortikosteroide entwickelt, die bei gleichbleibender Potenz weniger Nebenwirkungen aufweisen.
- Durch die antiinflammatorische und antiproliferative Wirkung der Kortikosteroide können eine Vielzahl von dermatologischen Erkrankungen, insbesondere Ekzeme, Psoriasis, Lichen ruber planus und autoimmunbullöse Dermatosen behandelt werden. Nebenwirkungen und Kosten lassen sich durch die Beschränkung auf eine einzige Anwendung pro Tag sowie durch eine Stufen- oder Intervalltherapie reduzieren.
- Die Kortikosteroidphobie ist bei kontrollierter Anwendung topischer Präparate nicht gerechtfertigt, dennoch können bei langfristiger Applikation (Wochen bis Monate) und in Abhängigkeit von der Stärkeklasse und Lokalisation gefürchtete Nebenwirkungen wie Hautatrophien, Striae distensae, Hypopigmentierungen, Teleangiektasien, Demodikosen und Infektionen durch Bakterien, Hefepilze sowie Herpesviren resultieren. Systemische Nebenwirkungen werden hingegen nur sehr selten beobachtet.
- Calcineurininhibitoren (Elidel®, Protopic®) stellen eine Alternative zur Behandlung des atopischen Ekzems dar. Liegen weder Kontraindikationen noch Nebenwirkungen vor, sind jedoch die modernen topischen Steroide nach wie vor die Substanzen der Wahl.

Summary


Dermatological therapy: use of topical steroids

- *The last few years has seen the development of new topical corticosteroids of undiminished potency but with fewer side effects.*
- *Due to their antiinflammatory and antiproliferative action corticosteroids can be used to treat a wide variety of dermatological conditions such as eczema, psoriasis, lichen planus and autoimmune bullous dermatoses. Side effects and costs can be reduced by once-daily application and stepwise or interval therapy.*
- *Corticosteroid phobia is not warranted with controlled use of topical preparations, although prolonged use (weeks to months), irrespective of strength and localisation, may give rise to feared side effects such as dermal atrophy, striae distensae, hypopigmentation, telangiectasia, demodicoses and infections due to bacteria, yeasts and herpes viruses. Systemic side effects, however, are only very rarely observed.*
- *Calcineurin inhibitors (Elidel®, Protopic®) represent an alternative for the treatment of atopic eczema. However, in the absence of contraindications or side effects modern topical steroids continue to be the substances of choice.*

Einleitung

Seit der Einführung des ersten topischen Glukokortikoids 1952 – des Hydrocortisons – haben die topischen Glukokortikoide wachsende Verbreitung gefunden und bilden heute die bei weitem am häufigsten verordnete Untergruppe der topischen Dermatika [1]. Auf dem Markt sind zahlreiche Produkte in unterschiedlichen Stärkeklassen und mit diversen Nebenwirkungsspektren erhältlich. Infolge der Vielzahl dieser Präparate und der Häufigkeit ihrer klinischen Verwendung sollte der Anwender mit den verschiedenen Indikationen, Wirkungen und Nebenwirkungen vertraut sein.

Chemische Struktur

Kortikosteroide sind gekennzeichnet durch ein Grundgerüst aus 17 Kohlenstoffatomen, die in vier Ringen angeordnet sind: in drei Sechser- und einem Fünfering (Abb. 1 ) . Veränderungen dieses Steroidgrundgerüsts und dessen Verbindungen haben zu verschiedenen Stärkeklassen und Nebenwirkungen geführt. Cortison, das erste Kortikosteroid, das medizinisch zur Anwendung gelangte, wies keine topische Aktivität auf. Die alleinige Reduktion der Carbonylgruppe auf Position 11 bewirkte die Synthese von Hydrocortison, einem der gebräuchlichsten topischen Kortikosteroide [2, 3].

Die meisten topischen Kortikosteroide leiten sich vom Hydrocortison ab. Veränderungen in der chemischen Struktur wurden angestrebt, um die Potenz der antiinflammatorischen und im-

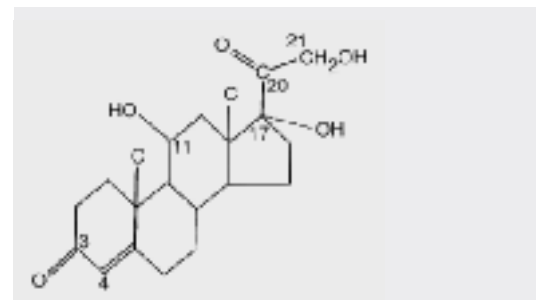


Abbildung 1
Strukturformel von Hydrocortison.

munsuppressiven Wirkung zu optimieren sowie die Nebenwirkungen zu minimieren. Bis anhin konnte das ideale topische Kortikosteroid jedoch noch nicht synthetisiert werden.

Um die Hornschicht penetrieren zu können, ist es wichtig, dass das Molekül eine gewisse Lipophilie aufweist. Hierzu bietet sich die Einführung von Säuren als Seitenketten im Sinne einer Veresterung an. Um die Potenz zu steigern, wurden Halogenatome eingeführt, insbesondere Fluor- und Chloratome. Ein Hauptvertreter der halogenierten, veresterten topischen Kortikosteroide stellt das in grossem Umfang eingesetzte Beta-methason-17-valerat dar. Infolge unerwünschter Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Halogenierung wurden neuere Moleküle nicht-halogenierter Doppolester hergestellt wie zum Beispiel Prednicarbat (Prednitop[®]) und 6-Methylprednisolonaceponat (Advantan[®]).

Wirkungen der topischen Kortikosteroide

Wirkmechanismus

Die Kortikosteroidmoleküle diffundieren durch die zytoplasmatische Membran und binden an einen zytoplasmatischen Rezeptor. Dieser Multiproteinkomplex befindet sich in den Keratinozyten und den Fibroblasten. Das an den Rezeptor gebundene Steroidhormon wandert in den Nukleus. Durch die Verknüpfung an eine bestimmte DNA-Sequenz wird eine Aktivierung oder Hemmung der Transkription von für die immunologische Antwort wichtigen Proteinen provoziert. Dieser Mechanismus ist für die antiinflammatorische, antiproliferative und immunsuppressive Wirkung der Kortikosteroide verantwortlich [2–4].

Pharmakodynamische Eigenschaften

Unter die pharmakodynamischen Eigenschaften werden die antiinflammatorische, die antiproliferative und die immunsuppressive Wirkung subsumiert. Eine eingehende Beschreibung findet sich in neueren Übersichtsarbeiten [5–7].

Antiinflammatorische Wirkung

Die wichtigste Eigenschaft der Kortikosteroide ist die antiinflammatorische Wirkung.

Aus molekularer Sicht wird ein Teil der antiinflammatorischen Wirkung durch Interferenz mit einem transkriptionellen Komplex ausgelöst. Dies hemmt unter anderem die Produktion von IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α und INF- γ . Ferner wird durch die Synthese von Lipocortin die Phospholipase A₂ gehemmt, woraus eine Inhibition der Prostaglandin- und Leukotriensynthese resultiert. Auf der zellulären Ebene werden die Margination und die Migration von Neutrophilen und Monozyten gehemmt. Der vasokonstriktive Effekt in der Dermis trägt durch die Verminde-

rung des Erythems und der Schwellung ebenfalls zur entzündungshemmenden Wirkung bei.

Antiproliferative Wirkung

Die Kortikosteroide hemmen die Zellproliferation in allen Zellen der Haut. In den Keratinozyten werden die Mitoserate und die Grösse der Zellen vermindert. Es entsteht eine epidermale Atrophie, welche reversibel ist. Die Melanozyten rarefizieren, was nach einer Langzeitanwendung zu einer Hypopigmentierung führt. Die Synthese von Kollagen und Proteoglykanen durch die Fibroblasten der Dermis ist reduziert, und die Struktur der elastischen Fasern wird gestört. Dadurch erfolgt eine Atrophie der Dermis, die nicht oder nur teilweise reversibel ist. Mit Ausnahme von hyperproliferativen Dermatosen wie der Psoriasis oder aber bei hypertrophen Narben und Keloiden ist dieser Effekt nicht erwünscht.


Immunsuppressive Wirkung

Kortikosteroide reduzieren die Anzahl der Langerhans-Zellen, wodurch die Antigenpräsentation an T-Zellen vermindert wird. Ausserdem werden die Transkription von Zytokinen und die Aktivierung von Leukozyten gehemmt. Bei einer Langzeitanwendung von Kortikosteroiden steigt deshalb das Infektionsrisiko.


Tachyphylaxie

Eine Tachyphylaxie tritt nach einer prolongierten (Wochen bis Monate) und unterbruchsfreien Applikation von Kortikosteroiden auf und führt zu einer Resistenz der Dermatose gegenüber dem topischen Kortikosteroid. Je potenter das Molekül, desto schneller tritt eine Tachyphylaxie auf, die nach dem Absetzen wieder verschwindet. Im Gegensatz zur Wirkung sind die Nebenwirkungen jedoch nicht reduziert.

Klassifikation nach Wirkstärke

Topische Kortikosteroide werden entsprechend ihrer Wirkstärke in vier Stärkeklassen unterteilt, die in Tabelle 1  zusammengefasst sind.

Anwendung

Tabelle 2  führt die wichtigsten Indikationen zur Anwendung der topischen Kortikosteroide auf.

Prinzipiell kann zwischen einer Intervall- und einer Stufentherapie unterschieden werden [8]. Beide Therapieformen haben zum Ziel, lokale und systemische Nebenwirkungen durch eine Reduktion der Steroide zu vermeiden.

Stufentherapie

Die Stufentherapie beginnt mit einem stärkeren Kortikosteroid und stellt spätestens nach einer

Tabelle 1. Wirkstoffklassen der topischen Kortikosteroide (adaptiert nach: Harms M, Poffett D, Guillod J. Clinique de Dermatologie, Hôpital Cantonal Universitaire de Genève [Chefarzt: Prof. Dr. med. J.-H. Saurat]).

Klasse I: schwach wirksame Kortikosteroide		
<i>Inhaltsstoff</i>	<i>Konzentration (%)</i>	<i>Markenname</i>
Hydrocortisonacetat	0,1/0,2	Hydrocortison Crème Streuli®
Hydrocortisonacetat	0,5	Sanadermil® / (Dermacalm®-d) ¹
Hydrocortisonacetat	1	Hydrocortison 1% Crème Astier®
Hydrocortisonacetat	2,5	Alfacorton®
Prednisolonacetat	0,5	Hexacorton®
Prednisolonacetat	0,25	Premandol®
Fluocinonid	0,01	Topsymin®
Dexamethason	0,1	Dexalocal®
Klasse II: mittelstark wirksame Kortikosteroide		
Bethamethason-17-valerat	0,05	(Quadrierm®)
Flumetasonpivalat	0,02	Locacorten®
Clobetasonbutyrat	0,05	Emovate®
Alclometasondipropionat	0,05	Delonal®
Prednicarbat	0,25	Prednitop®
Fluocinolonacetonid	0,025	Synalar®
Klasse III: stark wirksame Kortikosteroide		
Fluticasonpropionat	0,005	Cutivate®-Salbe
Fluticasonpropionat	0,05	Cutivate®-Crème
Betamethasonvalerat	0,1	Celestoderm®-V, Betnovate®
Hydrocortison-17-butyrat	0,1	Locoid®
Fluprednidenacetat	0,1	Decoderm®
Desoximetason	0,25	Topisolon®
Halcinonid	0,1	Betacorton®
Betamethasondipropionat	0,05	Diprosone®, (Diprosalic®), (Diprogenta®), (Triderm®)
Methylprednisolonaceponat	0,1	Advantan®
Mometasonfuroat	0,1	Elocom®
Fluocinonid	0,05	Topsym®/(Topsym® polyvalent)
Halometason	0,05	Sicorten® (Sicorten plus®)
Fluocinolon(acetonid)	0,25	Synalar®/(Synalar®-N)
Klasse IV: sehr stark wirksame Kortikosteroide		
Clobetasolpropionat	0,05	Dermovate®/(Dermovate®-NN)
Betamethasondipropionat	0,05	Diprolen®

¹ In Klammern sind Produkte mit >1 aktiven Substanz aufgeführt.

Tabelle 2. Indikationen zur Anwendung von topischen Kortikosteroiden.

Ekzeme (atopisch, allergisch und toxisch, stauungsbedingt, nummulär)
Dyshidrosis
Psoriasis
Seborrhoische Dermatitis
Lichen planus
Prurigo simplex subacuta/nodularis
Lichen sclerosus et atrophicus
Hypertrophe Narben und Keloide
Zirkumskripte Sklerodermie, diskoider Lupus, Sarkoidose, Vitiligo, Granuloma anulare
Solarerythem, Insektenstiche
Autoimmunbullöse Dermatosen u.a.

Woche auf ein schwächeres Steroid um (z.B. initial Bethamethason-17-valerat [Betnovate®, Celestoderm®], gefolgt von Hydrocortison). Die Therapie mit Hydrocortison kann über zwei bis drei Wochen fortgesetzt werden, sollte dann jedoch zur Vermeidung von Nebenwirkungen von einer steroidfreien Behandlung abgelöst werden. Durch die Stufen- und Intervalltherapie können auch die oben beschriebenen Tachyphylaxie- und Reboundphänomene weitgehend verhindert werden.

Intervalltherapie

Bei der Intervalltherapie wird mit einem meist potenten Steroid im Wechsel mit einer steroidfreien Grundlage behandelt. Beispielsweise wird an drei aufeinanderfolgenden Tagen ein Kortikosteroid der Klasse III/IV appliziert, gefolgt von vier Tagen mit einer pflegenden, steroidfreien Grundlage.

Galenik

Eine grosse Bedeutung kommt der Wahl der richtigen Grundlage zu, die individuell je nach Jahreszeit, Lokalisation und Akuität gewählt werden muss. Dabei werden sechs klassische Zubereitungsformen, die auf Grundstoffen der drei «Aggregatzustände» (flüssig, fett und fest) bzw. deren Mischungen basieren, unterschieden: Lösung (flüssig), Crème (Öl in Wasser), Salbe (Wasser in Öl), Schüttelmixtur (fest in flüssig), Paste (fest in fett) und Puder (fest). In Tabelle 3 sind die Zubereitungsformen und deren Anwendung aufgeführt.

Salben werden bei sehr trockenen lichenifizierten Dermatosen angewendet, sind jedoch in Körperfalten (axillär, inguinal) und bei nässenden Dermatosen ungeeignet. Kosmetisch am besten verträglich sind Crèmes, die auch bei nässenden Läsionen verwendet werden können. In den behaarten Arealen (Kopf, Körperbehaarung) kommen Lotionen und wässrige Lösungen zum Einsatz, bei nässenden Läsionen sind letztere dagegen nicht zu gebrauchen [3].

Lokalisation

Kortikosteroide der Klasse IV sollten nur bei therapieresistenten Plaques (wie zum Beispiel bei der Psoriasis oder bei palmoplantaren Dermatosen) angewendet werden. Im Gesicht empfiehlt es sich, Klasse II nicht zu überschreiten und nur für kurze Zeit verwenden. Kortikosteroide der Klasse I und II werden bevorzugt an empfindlichen Stellen wie Augenlidern, im Genitalbereich und im Bereich der Mammae appliziert [4].

Penetration

Das Stratum corneum bildet eine Barriere für die kutane Absorption der topischen Steroide, welche nach Lokalisation und Alter variiert. Vor allem an den Augenlidern, am Skrotum, perianal und inguinal ist die Absorption durch ein

Tabelle 3. Zuordnung der Grundlagen verschiedener Darreichungsformen und ihrer Anwendung.

Darreichungsform	Grundlage	Anwendung nach Hautzustand und Körperregion	Wirkung
Lösung, Schüttelmixtur	Wasser, Alkohol	Akut, Skalp	Trocknend
Milch/Lotion	Ö/W-Emulsion	Akut, subakut Behaarte Region	Kühlend, austrocknend
Crème Hydro/Lipo	Ö/W-Emulsion	Akut, subakut, behaarte Region	Kühlend, austrocknend Schonendes Anfetten ausgetrockneter Haut
	W/Ö-Emulsion		
Salbe	W/Ö-Emulsion, Lipogel, Karbogel	Subakut-chronisch, trockene, schuppige Haut	Fettend, nicht abwaschbar
Fettsalben	Lipogel, Karbogel (wasserfrei)	Chronisch, sebostatisch, trocken-schuppig, Hautschutz	Abdeckend, quellend
Paste	Fest in fett	Hautschutz	Abdeckend, trockend

Tabelle 5. Faktoren, welche die kutane Penetration verbessern.

Faktor	Wirkung
Molekül, Galenik	Lipophilie des Moleküls und Salbengrundlagen
Konzentration des Wirkstoffes	Erhöhung der Penetration durch erhöhte Konzentration
Zusatzstoffe	
Salicylsäure	Keratolyse
Harnstoff	Hydratation des Keratins
Propylenglykol	Erhöhung der Fettlöslichkeit
Okklusion (Salben, Plastikfolien, Baumwolltextilien)	Verstärkung der Hydratation des Stratum corneum
	Erhöhung der lokalen Temperatur
	Verlängerung der Kontaktdauer
Lokalisation	
Augenlider Gesicht Skrotum Perianal Inguinal Genital Mammae	Erleichterung der Penetration aufgrund einer dünneren Epidermis
Alter	
Frühgeborene	Unreife Barriere
Ältere Patienten	Dünnere Barriere
Kinder	Erhöhung der Absorption infolge grösserer Körperoberfläche in Relation zum Gewicht
Hydratation	Verbesserung der Diffusion
Entzündliche Dermatosen	Erhöhung der Penetration durch entzündete oder fehlende Epidermis

schmaleres Stratum corneum erhöht, wodurch sich auch das Risiko von Nebenwirkungen verstärkt. Im Vergleich dazu ist die palmoplantare sowie die Penetration am Haarboden stark herabgesetzt.

Ein Vergleich der unterschiedlichen Absorption mit dem Vorderarm als Referenz ist in Ta-

Tabelle 4. Absorption von Hydrocortison in bezug auf die Lokalisation [3].

Unterarm Streckseite	1
Plantar	0,14
Palmar	0,83
Rücken	1,7
Haarboden	3,5
Axilla	3,6
Stirne	6
Wange	13
Skrotum/Augenlider	42

belle 4 [3] angegeben. Bei Frühgeborenen sind die Barrierefunktionen durch die Unreife des Hautorgans noch nicht etabliert, wodurch auch die Absorption erhöht ist. Der Schutz vor transepidermaler Dehydratation und transkutane Wärmeverlust sowie die Abwehr pathogener Mikroorganismen oder die Vermeidung einer transkutanen Intoxikation sind noch nicht gewährleistet [9]. Bei Termingeborenen unterscheidet sich die Absorption jedoch kaum von der bei Erwachsenen [3]. Da das Verhältnis der Körperoberfläche zum Gewicht bei Kindern aber erhöht ist, steigt auch das Risiko einer systemischen Wirkung bei einer grossflächigen Applikation von Kortikosteroiden.

Penetrationsverstärkende Faktoren

Zahlreiche Faktoren können zu einer verstärkten Penetration führen (Tab. 5 [3]). Fettlösliche Zubereitungsformen verstärken die Penetration durch einen Okklusiveneffekt. Ein solcher Effekt lässt sich auch mittels Plastikfolien, Baumwollhandschuhen oder Duschkappen provozieren. Dies wird insbesondere bei palmoplantaren Dermatosen oder solchen am Capillitium angewendet, da hier die Absorption gegenüber anderen Lokalisationen deutlich vermindert ist.

Frequenz der Applikation

Kortikosteroide haben die Möglichkeit, sich im Stratum corneum zu akkumulieren und sich dann auf die Epidermis/Dermis auszubreiten. Dieser Reservoir-effekt erklärt, weshalb eine einzige Applikation pro Tag in den meisten Fällen ausreichend ist [3, 10, 11]. Bei fehlendem Stratum corneum (Erosion, nässende Läsionen) sind zwei Applikationen pro Tag gerechtfertigt [3, 10]. Ansonsten bringt die Verdoppelung der Applikationsfrequenz keinen zusätzlichen Nutzen, hingegen steigt das Risiko der unerwünschten Wirkungen. Die Kosten werden ausserdem durch die Beschränkung auf eine einzige Anwendung pro Tag halbiert, und die Compliance erhöht sich [3, 10, 11].

Bei akuten Dermatosen können topische Steroide abrupt nach der Abheilung gestoppt wer-

den, während bei chronischen Dermatosen nach dem Absetzen eine Intervalltherapie zur Vermeidung eines Reboundphänomens eingeleitet werden sollte [3].

Nebenwirkungen

Lokale unerwünschte Wirkungen

Tabelle 6 fasst die lokalen Nebenwirkungen zusammen [1–4, 8].

Am meisten gefürchtet ist die Hautatrophie, die mit einer Ausdünnung von Epidermis und Dermis und mit einer konsekutiv erhöhten Verletzbarkeit einhergeht (Abb. 2). Erhebungen zeigten, dass sich bis zu 70% der befragten Patienten mit einem atopischen Ekzem vor dieser Nebenwirkung fürchten und bei 24% infolge dieser «Cortisonangst» die Compliance eingeschränkt war [12]. Bei einer zweimal pro Tag erfolgenden Applikation eines potenten bis sehr potenten Kortikosteroids auf die normale Haut zeigte sich erst nach einer sechswöchigen Anwendung eine signifikante Hautatrophie, die jedoch vier Wochen nach dem Absetzen wieder reversibel war. Die Befürchtungen der Patienten sind im Vergleich zu solchen Studienergebnissen und zu den Beobachtungen im klinischen Alltag nicht gerechtfertigt [12].

Die Hypertrichose kann besonders im Gesicht eine unangenehme Nebenwirkung darstellen, die sich gewöhnlich jedoch nach dem Absetzen

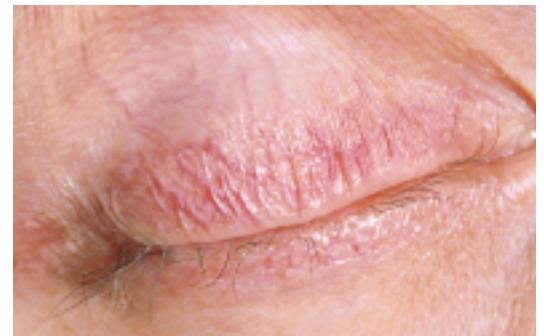


Abbildung 2
Atrophie und Teleangiektasien nach prolongierter Applikation eines mittelstarken Kortikosteroids an den Oberlidern.

wieder zurückbildet. Werden Kortikosteroide über längere Zeit im Gesicht angewendet, kann eine Demodikose im Sinne der Rosazea oder der perioralen Dermatitis präzipitiert werden. Die Rosazea ist charakterisiert durch ein Erythem, Teleangiektasien, Papeln und Pusteln (Abb. 3). Die Abbildung 4 zeigt eine unter Steroidtherapie aufgetretene periorale Dermatitis.

Anders als bei der Epidermis sind eine Atrophie und eine Ausdünnung des Hautbindegewebes irreversibel. Aus einer subkutanen Injektion von Steroidkristallsuspensionen kann ferner eine Atrophie der Subkutis mit Dellenbildung resultieren. Gefährdet für das Auftreten von Steroidstriae sind unter anderem diejenigen Regionen, in denen sich während der Schwangerschaft oder beim Cushing-Syndrom Striae distensae entwickeln. Ebenfalls können insbesondere die Oberschenkel und Oberarme medialeits betroffen sein (Abb. 5). Weitere Veränderungen des Bindegewebes führen besonders am Hals zu einer weisslichen Follikelprominenz und infolge der grösseren Verletzbarkeit zu sternförmigen weisslichen Narben an den Streckseiten der Unterarme. Besonders im Gesicht kann es bei einer langfristigen Steroideinwirkung zum Auftreten multipler Teleangiektasien, der sogenannten Rubeosis steroidica, kommen.

Bei Säuglingen wurde nach einer prolongierten Applikation von potenten fluorinierten Kortikosteroiden in der Windelgegend ein sogenanntes Granuloma gluteale infantum beschrieben [3]. Hier kommt es zu lividen papulösen bis knotigen Veränderungen.

Insbesondere bei der Behandlung des atopischen Ekzems, aber auch bei anderen Dermatosen können durch eine Superinfektion mit Bakterien und Viren bei abgeschwächter Immunabwehr ein Eczema herpeticatum, ein Eczema molluscatum oder ein Eczema vaccinatum auftreten. Bei der Tinea incognita handelt es sich um eine Pilzinfektion der Haut, deren charakteristisches klinisches Erscheinungsbild durch die Applikation topischer Steroide in Verkennung der Diagnose verändert wurde, was zu bizarren anulären Erythe-

Tabelle 6. Unerwünschte lokale Wirkungen der topischen Steroide.

Epidermis	Epidermale Atrophie (reversibel): «Zigarettenpapier»-artig Fragilität Verzögerte Wundheilung Hypopigmentierung
Dermis	Dermale Atrophie (partiell irreversibel): Striae rubrae distensae Weissliche Follikelprominenz am Hals Sternförmige weisse Pseudonarben Hypertrichose
Gefässe	Purpura/Ekchymosen Teleangiektasien Rubeosis steroidica Dauererythem
Schwächung der Infektabwehr	Infektionen durch Hefepilze, Bakterien, Herpesviren Tinea incognita Eczema herpeticatum, Eczema molluscatum, Eczema vaccinatum (z.B. bei langfristiger Behandlung eines atopischen Ekzems)
Dermatosen	Verschlechterung einer Rosazea/perioralen Dermatitis Granuloma gluteale infantum Steroidulkus
Allergische/toxische Kontaktdermatitis	Sensibilisierungen auf Steroide «Steroid-Balanitis»
Reboundeffekt	Exazerbation nach dem Absetzen topischer Steroide



Abbildung 3
Granulomatöse Rosazea nach starken lokalen Kortikosteroiden.



Abbildung 4
Periorale Dermatitis durch mittelstarke Kortikosteroide unter Therapie einer atopischen Dermatitis.



Abbildung 5
Striae distensae an der Oberschenkelinnenseite nach wochenlanger Anwendung eines starken Kortikosteroids.



Abbildung 6
Tinea incognita.

men führt (Abb. 6 [6]). Diese Hautveränderungen können zahlreiche Dermatosen imitieren und so weitere Fehldiagnosen nach sich ziehen [13].

Nach dem abrupten Absetzen einer lokalen Steroidtherapie kann vor allem bei chronischen Dermatosen die betreffende Hautveränderung massiver auftreten als vor der Behandlung. Dies ist insbesondere bei der Psoriasis vulgaris bekannt. Durch die Anwendung einer Intervall- oder Stufentherapie lassen sich Reboundeffekte verhindern.

Kontaktallergien

Sensibilisierungen auf Kortikosteroide werden insbesondere bei Patienten mit chronischen Dermatosen beobachtet, da bei diesen meist mehrere verschiedene topische Steroide über eine lange Dauer appliziert werden. Ein kontaktallergisches Ekzem kann bei einer Persistenz oder aber bei einer Verschlechterung unter Lokalthherapie vermutet werden. Die Prävalenz liegt zwischen 0,2 und 5% [2]. Neueste Studien zeigten Sensibilisierungen auf verschiedene Steroidmoleküle beim gleichen Patienten, was auf Kreuzallergien zwischen den Kortikoiden hinweist. Die Existenz solcher Kreuzreaktionen wurde dadurch belegt, dass der Patient im Epikutantest Reaktionen auf Substanzen aufwies, mit welchen er zuvor nicht in Kontakt gekommen war.

Es wurden vier Gruppen von Kontaktsensibilisierungen vorgeschlagen [2]:

- Gruppe A: Hydrocortison-Typ
- Gruppe B: Triamcinolonacetamid-Typ
- Gruppe C: Betamethason-Typ
- Gruppe D: Hydrocortison-17-butytrat-Typ

Um Sensibilisierungen von Kortikosteroiden der Gruppe A zu demonstrieren, wird Tixocortolpivalat als Screeningmolekül benutzt. Budesonid ist ein guter Indikator für Sensibilisierungen auf Acetonide (Moleküle der Gruppe B) und gewisse Ester (Moleküle der Gruppe D) wie zum Beispiel Hydrocortison-17-butytrat und Prednicarbat. Manche Moleküle induzieren nur sehr selten oder gar nie Sensibilisierungen (z.B. Betamethason, Clobetasonpropionat und Clobetasonbutyrat, Mometasonfuroat sowie Fluticasonpropionat). Moleküle vom Hydrocortison-Typ weisen am häufigsten Sensibilisierungen auf [2]. Beim Verdacht auf eine Sensibilisierung auf Kortikosteroide werden in der Schweiz Epikutantests mit mehreren sogenannten «Screeningkortikosteroiden» empfohlen (z.B. Betamethason-17-valerat, Tixocortolpivalat, Triamcinolon, Budesonid, Hydrocortison-17-butytrat, Hydrocortison, Clobetasol-17-propionat, Prednisolon, Aclomethason-17-21-dipropionat und Dexamethason-21-phosphatdisodiumsalz).

Systemische unerwünschte Wirkungen

Nach der Diffusion des Kortikosteroids in die Haut gelangt ein Teil davon über die Kapillaren in den systemischen Kreislauf. Die unerwünschten systemischen Wirkungen sind bei maximaler Ausprägung vergleichbar mit jenen bei systemisch verabreichten Steroiden. Allerdings manifestieren sich klinisch fassbare systemische Nebenwirkungen sehr selten, etwa beim Gebrauch hochpotenter Kortikosteroide über einen langen Zeitraum, bei einer grossflächigen oder bei einer okklusiven Anwendung [3, 14]. Tabelle 7 fasst die systemischen Nebenwirkungen zusammen.

Tabelle 7. Unerwünschte systemische Wirkungen der topischen Steroide.

Cushing-Syndrom
Nebennierenrindeninsuffizienz nach abruptem Absetzen (sehr selten)
Arterielle Hypertonie
Osteoporose
Dekompensation eines Diabetes mellitus
Wachstumsstörung beim Kind
Glaukom/Katarakt (bei langfristiger Anwendung im Augenbereich)
Steroidakne

Risiko-Nutzen-Verhältnis von neuen topischen Steroiden im Vergleich zu etablierten Präparaten

Betamethasondipropionat (Diprolen[®], Diprosone[®], Diprosalic[®], Diprogenta[®]) und Clobetasolpropionat (Dermovate[®]), bekannt als Kortikosteroide der fünften Generation sind potente bis sehr potente Moleküle, die jedoch auch mit gravierenden lokalen Nebenwirkungen assoziiert sein können [2].

Neuere Steroidmoleküle sind Mometasonfuroat (Elocom[®]), Prednicarbat (Prednitop[®]), Hydrocortison-17-butytrat (Locoid[®]), sowie Fluticasonpropionat (Cutivate[®]) [2]. Diese Präparate weisen eine signifikante antiinflammatorische Wirkung bei jedoch weniger starken Nebenwirkungen auf. Gleichzeitig werden Sensibilisierungen und Kreuzreaktionen nur sehr selten beobachtet [2, 6].

Prednicarbat (Prednitop[®]) hat eine starke antiinflammatorische Wirkung, jedoch einen limitierten antiproliferativen Effekt. Durch eine verminderte Fibroblastensuppression ist die atrophisierende Wirkung reduziert. Durch das geringe Nebenwirkungsprofil eignet sich Prednicarbat insbesondere für die Anwendung bei Kindern und älteren Personen [6].

Methylprednisolon (Advantan[®]) ist ein neueres, nichthalogeniertes Molekül mit ebenfalls starker entzündungshemmender Wirkung und schwacher Atrophogenität. Kreuzreaktionen zu Budesonid (Preferid[®]) und Hydrocortison-17-butytrat

(Locoid[®]) sind jedoch vorgekommen [15]. Der Vergleich von neueren und etablierten topischen Steroiden zeigte, dass eine Verbesserung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses erzielt werden konnte. Unter den neuen Molekülen zeigten Mometasonfuroat (Elocom[®]) und Fluticasonpropionat (Cutivate[®]) das geringste Risiko einer Hypersensitivitätsreaktion im Vergleich zu Budesonid (Preferid[®]) und Methylprednisolonaceponat (Advantan[®]). Die wenigsten lokalen und systemischen Nebenwirkungen fanden sich bei Methylprednisolonaceponat (Advantan[®]) [2, 16].

Topische Kortikosteroide im Vergleich zu Kalzineurininhibitoren

Alternativen für die topische Behandlung von chronischen entzündlichen Dermatosen, insbesondere der atopischen Dermatitis, stellen die Kalzineurininhibitoren Pimecrolimus und Tacrolimus dar. Die immunsuppressive Wirkung wird durch die Hemmung der T-Zellproliferation und die Freisetzung verschiedener Zytokine erreicht. Diese gut wirksame und nach dem derzeitigen Stand des Wissens sichere Behandlungsmöglichkeit ist neben den topischen Steroiden eine Alternative in der Therapie des atopischen Ekzems. Kalzineurininhibitoren haben den Vorteil, dass gefürchtete Nebenwirkungen der Steroide wie zum Beispiel eine Hautatrophie nicht auftreten [17]. Am 10. März 2005 hat die amerikanische Arzneimittelzulassungsbehörde (FDA) auf Anraten eines Expertengremiums eine sogenannte «Black Box Warning» für topische Kalzineurininhibitoren veröffentlicht. Im Warnhinweis der FDA wird darauf aufmerksam gemacht, dass die Anwendung von Tacrolimus (Protopic[®]) und Pimecrolimus (Elidel[®]) die Entstehung von Hauttumoren und Lymphomen möglicherweise begünstigen könnte. Diese Ankündigung hat weltweit Patienten und Eltern verunsichert und zur Veröffentlichung kritischer Stellungnahmen von zahlreichen dermatologischen Fachgesellschaften geführt. Fundierte Evidenz darüber, ob der Einsatz topischer Kalzineurininhibitoren mit der Krebsentstehung assoziiert ist, besteht jedoch zum aktuellen Zeitpunkt nicht [18]. Es wird aber empfohlen, die in der Zulassung vorgegebenen Anwendungsbeschränkungen streng zu beachten [18]. Elidel[®] und Protopic[®] entsprechen in der gegenwärtigen Formulierung der Wirkstärkeklasse II der topischen Kortikosteroide [17]. Bei fehlenden Kontraindikationen sollten jedoch, nicht zuletzt wegen der deutlich tieferen Therapiekosten, in erster Linie topische Steroide eingesetzt werden.

Literatur

- 1 Garbe C, Wolf G. Topische Therapie. In: Braun-Falco O, Plewig G, Wolff H, Burgdorf HC, Landthaler M, eds. *Dermatologie und Venerologie*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2005. p. 1431–61.
- 2 Brazzini B, Pimpinelli N. New and established topical corticosteroids in dermatology: clinical pharmacology and therapeutic use. *Am J Clin Dermatol* 2002;3:47–58.
- 3 Lebrun-Vignes B, Chosidow O. Dermocorticoïdes. *Ann Dermatol Venereol* 2004;131:39–48.
- 4 Chosidow O, Lebrun-Vignes B, Bourgault-Villada I. La corticothérapie locale en dermatologie. *Presse Med* 1999;28:2050–6.
- 5 Collège des Enseignants de Dermato-vénérologie de France. Corticostéroïdes topiques cutanés. Principes et règles d'utilisation, posologie. *Ann Dermatol Venereol* 2000;127:A180–5.
- 6 Gupta AK, Chow M. Prednicarbate (dermatop): a review. *J Drugs Dermatol* 2004;3:553–6.
- 7 Brodtkin RH, Janniger CK. The artful use of topical steroids. *Cutis* 1998;61:125–6.
- 8 Gehring W, Gloor M. Praktische Aspekte der lokalen Steroidbehandlung. *Ther Umsch* 1989;46:94–7.
- 9 Ott H, Hoyer PH. Besonderheiten der Haut des Neugeborenen und jungen Säuglings. *Hautarzt* 2005;56:905–14.
- 10 Lagos BR, Maibach HI. Frequency of application of topical corticosteroids: an overview. *Br J Dermatol* 1998;139:763–6.
- 11 Lagos BR, Maibach HI. Topical corticosteroids: unapproved uses, dosages, or indications. *Clin Dermatol* 2002;20:490–2.
- 12 Charman CR, Morris AD, Williams HC. Topical corticosteroid phobia in patients with atopic eczema. *Br J Dermatol* 2000;142:931–6.
- 13 Wacker J, Durani BK, Hartschuh W. Bizarre annular lesion emerging as tinea incognito. *Mycoses* 2004;47:447–449.
- 14 Katz HI. Topical corticosteroids. *Dermatol Clin* 1995;13:805–15.
- 15 Balato N, Patrino C, Lembo G, Cuccurullo FM, Ayala F. Contact sensitization to 6 alpha-methylprednisolone aceponate. *Am J Contact Dermat* 1997;8:24–5.
- 16 Kecskes A, Jahn P, Lange L. Local tolerability of topically applied methylprednisolone aceponate. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:786–8.
- 17 Niedner R. Topische Kortikoide versus Calcineurinantagonisten. *Hautarzt* 2003;54:338–41.
- 18 Enderlein E, Meller S, Rieker J, Ruzicka T, Homey B. Aktuelle Aspekte der Therapie mit topischen Calcineurininhibitoren. *Hautarzt* 2005;56:937–41.

Korrespondenz:

PD Dr. med.

Stephan Lautenschlager
Dermatologisches Ambulatorium
TriemliHerman Greulich-Strasse 70
CH-8004 Zürichstephan.lautenschlager@triemli.stzh.ch