

Seit > 5 Jahren nicht aktualisiert, Leitlinie zur Zeit überarbeitet

S2k - Leitlinie zum Gebrauch von Präparationen zur lokalen Anwendung auf der Haut (Topika)

AWMF-Registernummer 013-092

Johannes Wohlrab¹, Petra Staubach², Matthias Augustin³, Lisa Eisert⁴, Andreas Hünerbein⁵, Alexander Nast⁴,
Holger Reimann⁶, Klaus Strömer⁷, Vera Mahler⁸

¹ Universitätsklinikum Halle (Saale), Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

² Hautklinik und Poliklinik der Universitätsmedizin, Johannes Gutenberg-Universität, Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz

³ Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen (IVDP), Hamburg

⁴ Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Department of Dermatology, Venereology und Allergy, Division of Evidence based Medicine (dEBM)

⁵ Löwen-Apotheke, Markt 2, 06618 Naumburg

⁶ Apothekerhaus Eschborn, Carl-Mannich-Straße 26, 65760 Eschborn

⁷ Niedergelassener Dermatologe, Mönchengladbach

⁸ Hautklinik Universitätsklinikum Erlangen; Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51-59, 63225 Langen

Corresponding author:

Johannes Wohlrab, MD
Department of Dermatology and Venereology,
Martin Luther University Halle-Wittenberg
Ernst-Grube-Straße 40
D-06097 Halle (Saale), Germany
Tel.: 0049/345 557 3933
Fax: 0049/345 557 3944
E-mail: johannes.wohrlab@medizin.uni-halle.de

Schlagworte: topische Therapie, externe Therapie, Grundlage, Dermatika, Haut, Allergie

Inhaltsverzeichnis

1.	Informationen zu dieser Leitlinie	3
1.1.	Herausgeber	3
1.2.	Federführende Fachgesellschaft.....	3
1.3.	Kontakt.....	3
1.4.	Besonderer Hinweis.....	3
1.5.	Autoren dieser Leitlinie	4
1.6.	Finanzierung der Leitlinie	4
2.	Einführung	5
2.1.	Nomenklatur	5
2.2.	Zielsetzung und Fragestellung	5
2.3.	Adressaten/Anwender.....	6
2.4.	Grundlagen der Methodik	6
2.4.1.	Schema der Empfehlungsgraduierung	6
3.	Allgemeine Aspekte	7
3.1.	Pharmakokinetische Aspekte.....	7
3.2.	Regulatorische Präparatekategorien.....	8
3.2.1.	Arzneimittel	8
3.2.2.	Medizinprodukte.....	13
3.2.3.	Kosmetische Mittel	13
3.2.4.	“Berufliche Hautmittel“.....	13
3.3.	Allgemeine Grundlagenlehre	13
3.3.1.	Gängige Inhalts- und Hilfsstoffkategorien	15
3.3.2.	Kriterien der Auswahl einer adäquaten Grundlage.....	15
4.	Spezifische Aspekte.....	17
4.1.	Therapieplanung	17
4.2.	Basistherapie	18
4.3.	Pharmakotherapie.....	19
4.3.1.	Monopräparate.....	19
4.3.2.	Kombinationspräparate (Kombination mehrerer Wirkstoffe)	20
4.3.3.	Besonderheiten spezieller Behandlungssituationen	21
5.	Aktualisierung	28
6.	Literaturverzeichnis	29
7.	Anhang.....	31
7.1.	Interessenskonflikte	31

1. Informationen zu dieser Leitlinie

1.1. Herausgeber

Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)
Robert-Koch-Platz 7
10115 Berlin
www.derma.de

Berufsverband Der Deutschen Dermatologen e.V. (BVDD)
Robert-Koch-Platz 7
10115 Berlin
www.bvdd.de

1.2. Federführende Fachgesellschaft

Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)

Weitere beteiligte Fachgesellschaften:

Berufsverband Der Deutschen Dermatologen e.V. (BVDD)
Gesellschaft für Dermopharmazie (GD)

1.3. Kontakt

Johannes Wohlrab, MD
Department of Dermatology and Venereology,
Martin Luther University Halle-Wittenberg
Ernst-Grube-Straße 40
D-06097 Halle (Saale), Germany
Tel.: 0049/345 557 3933
Fax: 0049/345 557 3944
E-mail: johannes.wohrlab@medizin.uni-halle.de

1.4. Besonderer Hinweis

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit bzw. der Erhaltung des Leseflusses wird in dem vorliegenden Text hinsichtlich der Bezeichnung für Personen oder Personengruppen nur die männliche Form verwendet.

Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Bei der Erstellung der Leitlinie wurde größte Sorgfalt darauf verwandt, dass die Angaben dem aktuellen Wissenstand bei Fertigstellung der Leitlinie entsprechen. Der Benutzer wird dazu aufgefordert, sich über neue Erkenntnisse nach Publikation der Leitlinie ständig selbst zu informieren.

1.5. Autoren dieser Leitlinie

Koordination, Methodik

Prof. Dr. med. Alexander Nast, Division of Evidence Based Medicine (dEBM), Klinik für Dermatologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin

Dr. med. Lisa Eisert, Division of Evidence Based Medicine (dEBM), Klinik für Dermatologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin

Stimmberechtigte Mitglieder der Leitliniengruppe

Name	Organisation
Matthias Augustin	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
Andreas Hünerbein	Gesellschaft für Dermopharmazie
Vera Mahler	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
Holger Reimann	Gesellschaft für Dermopharmazie
Petra Staubach	Berufsverband der Deutschen Dermatologen
Klaus Strömer	Berufsverband der Deutschen Dermatologen
Johannes Wohlrab	Deutsche Dermatologische Gesellschaft

Interessenskonflikte

Siehe Anhang.

1.6. Finanzierung der Leitlinie

Diese Leitlinie wurde die Deutsche Dermatologische Gesellschaft und dem Berufsverband Deutscher Dermatologen finanziert.

2. Einführung

Eine Vielzahl von Dermatosen wird durch eine Applikation von Präparaten direkt auf die erkrankte Haut therapiert. Die Planung, Konzeption, Durchführung und Überwachung dieser topischen Therapie zählen zur Kernkompetenz der Dermatologie und setzen Kenntnisse zu den mikromorphologischen und physikochemischen Gegebenheiten der Hautschichten, insbesondere des Stratum corneum, sowie zur Interaktion der Wirksubstanz(en) mit der galenischen Grundlage sowie dem Hautorgan voraus. Darüber hinaus sind Kenntnisse zur Pharmakokinetik und zu Besonderheiten der äußerlichen Wirkstoffapplikation notwendig, um topische Therapiemaßnahmen professionell umsetzen zu können (1).

2.1. Nomenklatur

Die vorliegende Leitlinie bezieht sich auf Präparate, die für die lokale, freie Applikation auf das Hautorgan bestimmt sind und im Folgenden unter der Bezeichnung „Topika“ geführt werden. Explizit werden Präparationen ausgenommen, die für die Applikation im Bereich von Hautanhangsgebilden (z.B. Nägel, Haare) sowie für Schleimhäute (inkl. Ophthalmika, Klistiere) bestimmt sind bzw. mittels Pflaster oder Verbänden appliziert werden. Für diese ausgenommenen Präparationen gelten besondere Kriterien, die den Rahmen dieser Leitlinie übersteigen würden.

Aktive Inhaltsstoffe werden unter dem Begriff „Wirkstoff“ subsummiert, ohne dass die regulatorische Zuordnung dabei berücksichtigt wurde. Diese Zuordnung ist ohne eine Erörterung der Zweckbestimmung der Wirkstoff-enthaltenden Präparation auch nicht eindeutig möglich.

Für die Kombination von Inhaltsstoffen, die die molekulare Ordnung innerhalb einer Präparation und damit das galenische Konzept bestimmt, also als Vehikel fungiert bzw. eine physikochemische, überwiegend nicht-pharmakologische Eigenwirkung vermittelt, wurde der Begriff „Grundlage“ verwendet.

2.2. Zielsetzung und Fragestellung

Ziel der Leitlinie ist es, Dermatologen in der Praxis und Klinik eine akzeptierte, konsensbasierte Entscheidungshilfe für den Gebrauch von Topika zu geben.

Die Leitlinie soll dienen als:

- a) Ausbildungsinstrument für Assistenz- und Fachärzte im Fach Haut- und Geschlechtskrankheiten sowie ggf. weiterer beteiligter Fachrichtungen
- b) Orientierungshilfe für Kostenträger bzw. politische Entscheidungsgremien
- c) Instrument zur Beurteilung eines Zusatznutzens unterschiedlicher galenischer Grundlagen zur Verbesserung des therapeutischen Effektes durch Eigenwirkung der Grundlage sowie durch Beeinflussung der kutanen Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes, der Verträglichkeit oder der Adhärenz des Anwenders
- d) Hilfestellung zur Auswahl von Fertig- und Rezepturarzneimitteln im Hinblick auf Inhaltsstoffe bei bekannten Unverträglichkeiten (z.B. Allergien)
- e) Hilfestellung für die Zusammenarbeit mit Apothekern bei der Qualitätssicherung von Rezepturarzneimitteln

2.3. Adressaten/Anwender

Dermatologen in Klinik und Praxis, Ärzte in Klinik und Praxis

Kooperationspartner der Ärzteschaft (Fachberufe im Gesundheitswesen insbesondere Pflegende, Apotheker und Kostenträger)

Alle Personen, für die die Anwendung von Topika aus dermatologischer Sicht sinnvoll ist.

2.4. Grundlagen der Methodik

Die Methodik dieser S2k-Leitlinie folgt den Vorgaben der Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften (AWMF). Es wurde die Entwicklungsstufe S2k ausgewählt. Hierzu erfolgte die Erstellung der Leitlinie durch eine repräsentative, interdisziplinäre Expertengruppe, die die Empfehlungen im Rahmen eines strukturierten, nominalen Gruppenprozesses (Konsensuskonferenzen) erstellte.

Für Expertennominierung, Auswahl der Interventionen, Konsensusprozess, Reviewverfahren, Implementierung siehe Methodenreport (www.awmf.org).

2.4.1. Schema der Empfehlungsgraduierung

Zur Standardisierung der Empfehlungen der Leitlinie wurden einheitliche Formulierungen verwendet. Es gelten hierbei folgende Abstufungen:

Empfehlungsgrad	Syntax
starke Empfehlung	wird empfohlen
Empfehlung	kann empfohlen werden
Empfehlung offen	kann erwogen werden
negative Empfehlung	wird nicht empfohlen

3. Allgemeine Aspekte

3.1. Pharmakokinetische Aspekte

Statement: (Starker Konsens: 100%)

Als pharmakokinetisch bestimmende Faktoren für Topika gelten: die physikochemischen Eigenschaften des Wirkstoffs, die Eigenschaften der galenischen Grundlage und die Beschaffenheit der Haut am Applikationsort.

Das galenische Konzept eines Topikums, die medizinische Indikation sowie die Gegebenheiten des individuellen Hautzustandes beeinflussen die Pharmakokinetik einer Wirksubstanz. Die professionelle Auswahl einer geeigneten Präparation sollte sich vordergründig an pharmakodynamischen Kriterien orientieren und muss die Zusammensetzung der Grundlage, deren Eigenwirkung sowie die Akuität der vorliegenden Indikation, also individualpathologische Aspekte einbeziehen (2).

Die pharmakokinetischen Vorgänge werden durch drei miteinander funktionell überlappende Abläufe bestimmt. Unmittelbar nach der Applikation eines Topikums auf die Hautoberfläche werden der darin gelöste oder suspendierte Wirkstoff bzw. weitere aktive Inhaltsstoffe aus der Vehikelmatrix freigesetzt (liberiert). Für eine potentielle Wirkung steht nur der liberierte und bioverfügbare Wirkstoffanteil zur Verfügung. Die Liberationsrate wird dabei wesentlich durch die Eigenschaften der Vehikelmatrix selber sowie der physikochemischen Eigenschaften des Applikationsareals (Akzeptor) bestimmt. Da der Zustand des Applikationsareals sich entsprechend der Akuität der Indikation bzw. inter- und intraindividuell stark variieren kann, werden Schwankungen der kutanen Bioverfügbarkeit eines Wirkstoffs deutlich, die Einfluss auf den gewünschten therapeutischen Effekt begründen. Eine besondere Bedeutung kommt in diesem Zusammenhang die Beschaffenheit und molekulare Ordnung des Stratum corneum zu, da dieses als Kontaktschicht zur Vehikelmatrix den unmittelbaren Akzeptor für eine Wirkstoffaufnahme bildet (3-5). Dieser Umstand wird im pharmakokinetischen Kontext als „Reservoirfunktion des Stratum corneum“ bezeichnet. Der Wirkstofftransfer aus der Vehikelmatrix in den Akzeptor wird darüber hinaus zeitlich stark durch die effektive Kontaktzeit des Topikums mit dem Stratum corneum limitiert. Meist stehen dafür nur wenige Minuten zur Verfügung, da Rückstände der Vehikelmatrix durch Kleidung oder anderweitig rasch der Hautoberfläche entzogen werden. Für die Bioverfügbarkeit im Zielkompartiment ist nach der Liberation eine Distribution des Wirkstoffs in die Mikrokompartimente der jeweiligen Hautschichten und physikochemischen Zonen innerhalb einzelner Kompartimente notwendig, die als Penetration bezeichnet wird. Dieser Verteilungsprozess wird wesentlich durch passive Diffusion realisiert, die den Gesetzmäßigkeiten den Fick'schen Diffusionsgesetzen folgen. Dabei spielen Konzentrationsunterschiede, Diffusionsfläche, Diffusionsstrecke und die Diffusionseigenschaften der einzelnen Kompartimente (Diffusionskoeffizient) die entscheidende Rolle (6). In Abhängigkeit von der Zusammensetzung der Vehikelmatrix ist aber auch die thermodynamische Aktivität bzw. Vorgänge der Konvektion in Abhängigkeit des hydrodynamischen Druckgradienten (Hagen-Poiseuille'sches Gesetz) von Bedeutung. Als Permeation wird der Prozess bezeichnet, der die jeweilige oder alle Hautschichten passiert hat und in angrenzende Gewebeschichten diffundiert ist. Der in die gefäßführenden Schichten penetrierte Wirkstoffanteil wird anteilig durch Absorption insbesondere über das mikrohämovaskuläre System sowie metabolisch durch sessile Zelltypen eliminiert (7).

Statement: (Starker Konsens: 100%)

Die Pharmakokinetik eines Wirkstoffs wird durch die Freisetzung aus der Grundlage (Liberation), das Eindringen in einzelne Kompartimente des Hautorgans (Penetration) sowie das Durchdringen einzelner Kompartimente bzw. des gesamten Hautorgans (Permeation) bestimmt und durch das Konzentrations-Zeit-Profil beschrieben.

Der Diffusionsprozess in und durch das Stratum corneum erfolgt über verschiedene physikochemischen Passagewege. Die bedeutendste Route ist dabei der interzelluläre Passageweg, der wiederum eine hydrophile und lipophile Diffusionsstrecke bietet. Der hydrophile Passageweg wird durch die hydrophilen Kopfgruppen der Ceramide und die damit interagierenden Wassermoleküle in einer membranartigen Molekülordnung realisiert. Beim lipophilen Passageweg dienen die beweglichen lipophilen Seitenketten der Ceramide als penetrationsbahnendes Milieu (8).

Statement: (Starker Konsens: 100%)

Die Diffusion eines Wirkstoffs in und durch das Stratum corneum kann interkorneozytär, transkorneozytär sowie entlang präformierter Strukturen der Hautanhangsgebilde (Porenweg) erfolgen. Die interkorneozytäre Diffusionsstrecke ist die bedeutendste und umfasst einen hydrophilen und einen lipophilen Passageweg.

Sowohl die pathogenetischen Gegebenheiten einer zu behandelnden Dermatoze, als auch die pharmakodynamischen Eigenschaften einer Wirksubstanz bestimmen das galenische Zielkompartimente, welches für die Optimierung des Konzentrations-Zeit-Profiles der Wirksubstanz, also der Effektivität und Dynamik des Diffusionsprozesses maßgeblich sind. Um eine optimierte therapeutische Effizienz eines Topikums zu erreichen, muss deshalb die Gesamtheit des Diffusionsmilieus am Applikationsareal und dessen physikochemischen Bedingungen in die Betrachtung einbezogen werden.

3.2. Regulatorische Präparatekategorien

Statement: (Starker Konsens: 100%)

Topika werden aus regulatorischer Sicht in die Kategorien Arzneimittel, Medizinprodukte und kosmetische Mittel (Kosmetika) unterteilt. Die Zuordnung erfolgt durch die Zusammensetzung, Qualität und Zweckbestimmung der jeweiligen Präparation (9).

3.2.1. Arzneimittel

Die Grundanforderungen an Arzneimittel (Fertig- und Rezepturarzneimittel) werden im Arzneimittelgesetz (AMG) formuliert: Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und pharmazeutische Qualität (10-12).

3.2.1.1. Fertigarzneimittel

Fertigarzneimittel unterliegen einem Zulassungsverfahren (§ 22 Abs. 2 Nr. 3 AMG) in dem die unter 3.2.1. aufgeführten Anforderungen nachgewiesen werden müssen. Dahermüssen alle Inhaltstoffe in Arzneimitteln grundsätzlich eine besonders hohe Reinheit und Qualität (sog. Arzneibuchqualität) besitzen und können durch die pharmazeutischen Unternehmer ausschließlich von zertifizierten Lieferanten bezogen werden (13). Der Herstellungsprozess unterliegt ebenfalls hohen Qualitätsstandards und darf nur durch zertifizierte Hersteller mit fachkundigem Personal erbracht werden. Dabei durchlaufen die Produkte in jeder Produktionscharge vor Freigabe Tests zur chemischen, physikalischen und mikrobiologischen Stabilität im Endpackmittel. Bereits vor Zulassung werden Fertigarzneimittel simulierten Stresstests unterzogen und die in-use- sowie Lagerstabilität untersucht.

3.2.1.2. Rezepturarzneimittel

Rezepturarzneimittel sind nicht zulassungspflichtig (§ 21 Abs. 2 Nr. 1 AMG), unterliegen aber vor Herstellung der Plausibilitätsprüfungspflicht zur Risikobeurteilung durch den Apotheker (§ 7 ApBetrO, § 8 AMG). Es werden standardisierte, qualitätsgeprüfte Rezepturen (Magistralrezepturen) von Ad-hoc-Rezepturen (Individualrezepturen) unterschieden (14).

Rezepturarzneimittel besitzen nach wie vor eine große praktische Bedeutung, da sie die therapeutischen Optionen des Arztes erweitern bzw. in speziellen Behandlungssituationen eine effiziente Therapie erst ermöglichen.

Statement: (Starker Konsens: 100%)

Als Qualitätskriterien für eine Magistralrezeptur gelten: der Nachweis der physikalischen, chemischen und mikrobiologischen Stabilität des Rezepturarzneimittels bzw. darin enthaltener Wirkstoffe, die den Anwendungszweck maßgeblich bestimmen sowie die dermatologische und pharmazeutische Sinnhaftigkeit, die den aktuellen Stand der Wissenschaft einbezieht.

Rezepturarzneimittel dürfen nicht dazu verwendet werden, bedenkliche Arzneimittel herzustellen oder am Menschen anzuwenden (§ 5 AMG) (15). Alle Ausgangsstoffe der Rezepturarzneimittel müssen umfassend arzneimittelrechtlich geprüft bzw. für die Verwendung in Arzneimitteln legitimiert sein.

Im Folgenden werden die Empfehlungen für den Umgang und Einsatz mit Rezepturarzneimitteln formuliert:

Empfehlung: (Starker Konsens: 100%)

Die Verordnung einer Rezeptur wird empfohlen, wenn:

1. kein Fertigarzneimittel mit einem bestimmten Wirkstoff bzw. in einer geeigneten Darreichungsform verfügbar ist
2. bestimmte Wirk- oder Inhaltsstoffe in Fertigarzneimitteln nicht vertragen werden, nicht haltbar sind oder keine adäquaten Packungsgrößen zur Verfügung stehen
3. in besonderen Behandlungssituationen ein Austausch von Wirkstoffkonzentrationen oder Wirkstoffklassen in der gleichen Grundlage notwendig ist
4. bestimmte Krankheitsausprägungen und Verläufe Kombinationstherapien erfordern, die nicht als Fertigarzneimittel erhältlich sind
5. bei chronisch Hauterkrankten durch eine Individualisierung der Therapie die Adhärenz und die Therapienutzen erhöht werden sollen
6. bei größeren Verordnungsmengen die Verordnung einer Rezeptur kostengünstiger ist als die Verordnung eines therapeutisch vergleichbaren Fertigarzneimittels

Empfehlung: (Starker Konsens: 100%)

Die Verordnung einer Rezeptur wird nicht empfohlen, wenn:

1. ein therapeutisch vergleichbares, geeignetes und wirtschaftliches Fertigarzneimittel zur Verfügung steht
2. das zielgerichtete therapeutische Konzept nicht erkennbar ist
3. inadäquate oder inkompatible bzw. zu hohe oder zu niedrige Wirkstoff- und Hilfsstoffkombinationen verordnet werden
4. Wirk- oder Hilfsstoffe verwendet werden, die die Qualitätsanforderungen des AMG nicht erfüllen
5. sie pharmakologisch-toxikologisch bedenkliche oder obsolete Bestandteile enthalten (siehe: Liste der Arzneimittelkommission der deutschen Apotheker)
6. der akute Hautzustand einen sofortigen Therapiebeginn erfordert
7. die Verordnungsmenge und der Aufwand der Herstellung in einem inadäquaten Verhältnis stehen und nicht kosteneffizient sind

Bei der Verordnung von Rezepturarzneimitteln hat der Arzt, neben seinen allgemeinen Verpflichtungen zur Aufklärung (§630e BGB), eine Gebrauchsanweisung auf dem Rezept zu vermerken (§ 2 Abs. 1 Nr. 7 AMVV) und ggf. dem Patienten zusätzlich schriftlich zu übergeben. Diese Gebrauchsanweisung sollte Art, Häufigkeit und Dauer sowie die Lokalisation der Anwendung enthalten (16).

3.2.1.3. Weitere Aspekte

Die Verordnung eines Arzneimittels muss nach § 12 SGB V wirtschaftlich, ausreichend und zweckmäßig sein und darf das Maß des Notwendigen nicht überschreiten. Das Wirtschaftlichkeitsgebot spiegelt sich in der Arzneimittelrichtlinie (AM-RL) des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) wider. Dabei sind als relevante Verordnungseinschränkungen bzw. –ausschlüsse unwirtschaftliche Arzneimittel gemäß Anlage III der AM-RL, Arzneimittel zur Erhöhung der Lebensqualität (Life-Style-Arzneimittel) gemäß § 14 der AM-RL, Arzneimittel bei geringfügigen Gesundheitsstörungen (Bagatellerkrankungen) gemäß § 13 der AM-RL sowie die Therapiehinweise des G-BA zu beachten (17). Alle vorgenannten Aspekte betreffen grundsätzlich auch Rezepturarzneimittel.

Arzneimittelrechtlich ist die Therapiehoheit des Arztes bei der Auswahl der Grundlage für eine definierte Indikation unter Einbeziehung des individuellen Hautzustandes festgeschrieben. Faktisch wird diese aber sozialrechtlich durch die vom Gesetzgeber geförderte Substitution von wirkstoffgleichen Arzneimitteln wesentlich eingeschränkt. Nutzt der verschreibende Arzt die aut-idem-Regelung nicht aktiv, muss der Apotheker gemäß § 129 SGB V entsprechend AMNOG grundsätzlich das verordnete Präparat durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel, für das ein Rabattvertrag zwischen Krankenkassen und dem pharmazeutischen Unternehmer besteht, austauschen. Liegt ein solcher Rabattvertrag nicht vor, muss der Apotheker das verordnete oder eines der drei preisgünstigsten wirkstoffgleichen Arzneimittel abgeben.

Empfehlung: (Starker Konsens: 100%)

Für Topika gilt grundsätzlich, dass die galenische Grundlage, die wesentlich die kutane Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs bestimmt und zudem durch Eigenwirkung den Effekt des Topikums beeinflusst, essentieller Bestandteil des therapeutischen Konzeptes darstellt und mit über die Wirtschaftlichkeit, Sinnhaftigkeit und Zweckmäßigkeit des Einsatzes entscheidet.

Empfehlung: (Starker Konsens: 100%)

Eine Substitution, die sich nur an der Wirkstoffgleichheit von Arzneimitteln orientiert und die galenische Grundlage unbeachtet lässt, wird nicht empfohlen. (18)

Bei der Auswahl der Packungsgröße gibt der Apotheker nicht die exakte Menge, sondern nur das gleiche Packungsgrößenkennzeichen N1, N2 oder N3 (§1 Abs.1 PackungsV) ab (19), sofern die genannte Menge nicht außerhalb der Spannen der Packungsgrößenkennzeichen liegen. Dies birgt die Gefahr, dass die verordnete Menge des Topikums unzureichend ist und damit, ohne Wissen oder Interventionsmöglichkeit des Arztes, der therapeutische Sinn bzw. Erfolg gefährdet wird (20).

Für die Kalkulation der tatsächlich benötigten Menge eines ordinierten Topikums können folgende Hilfwerte verwendet werden:

1. Für die Berechnung der befallenen Körperoberfläche (KOF) wird die 1 % Regel verwendet (=Innenfläche einer Hand inklusive Finger des Patienten).

2. Die benötigte Menge des Topikums wird aufgrund des Bedarfes pro Fläche ermittelt (0,25 g Topikum pro 1% KOF).
3. Die aufzutragende Menge des Topikums kann über die „finger tip unit (FTU)“ hinreichend genau bemessen werden (1 FTU entspricht 0,5 g des Topikums, also dem Bedarf zur Applikation auf 2 Handinnenflächen (2% der KOF)).
4. Bei der Verordnung ist die Verfügbarkeit vor der Wirtschaftlichkeit zu beachten. Im Zweifelsfall muss die verordnete Menge (etwas) größer als die benötigte sein, insbesondere bei Fertigarzneimitteln mit festen Packungsgrößen.

Über die Berechnung der notwendigen Menge des Topikums pro Fläche und über die Handhabung der FTU sollte der Patient instruiert werden. Ein kurzes Merkblatt ist hier hilfreich (download unter www.arzneimittelleitfaden.de).

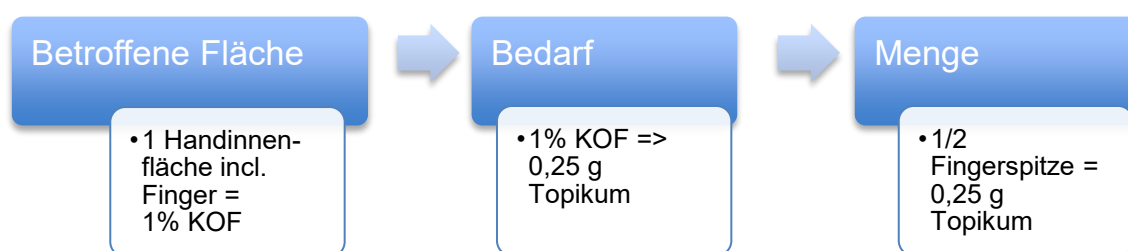


Abbildung 1: Ermittlung des Salbenbedarfes bei der Verordnung und der aufzutragenden Menge eines Topikums über die betroffene Fläche (KOF=Körperoberfläche)

Die Verordnung eines Fertigarzneimittels in einer nicht zugelassenen Indikation, Dosierung, Dosierungsintervall, Applikationsweise oder Patientenalters wird als „off-label-use“ bezeichnet und ist nur dann nicht rechtswidrig, wenn das nicht zugelassene Arzneimittel nach dem aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisstand wirksam und unbedenklich ist sowie eine gleichwertige Alternative nicht zur Verfügung steht oder sicherer erscheint bzw. eine Nichtbehandlung riskanter wäre (21). Eine Kostenerstattung durch die Gesetzliche Krankenversicherung erfolgt in der Regel nur, wenn es sich um eine lebensbedrohliche oder die Lebensqualität stark einschränkende Erkrankung handelt. Dem verordnenden Arzt kommt dabei gegenüber dem Patienten eine besondere Aufklärungspflicht zu (22). Das vorherige Einholen einer Verzichtserklärung auf Regressierung beim Kostenträger wird empfohlen.

3.2.1.4. Beispiele von Magistralrezepturen

Zur Veranschaulichung sollen für häufige klinische Behandlungssituationen Vorschläge für geeignete standardisierte Magistralrezepturen exemplarisch aufgelistet werden:

Tabelle 1: Exemplarische Liste geeigneter Magistralrezepturen für häufige klinische Behandlungssituationen (23)

Indikation / Klinische Behandlungssituation	Rezepturvorschlag (Konzentrationen zu wählen je nach Indikation)
Verruca vulgaris	Dithranolhaltige Warzensalbe (NRF 11.31)
Touchieren von hypergranulierte Wunden	Silbernitratlösung 10% (NRF 11.99.)
Chronisches Handekzem, Psoriasis palmaris et plantaris	Hydrophile LCD-Creme 5/10/20% (NRF 11.86.)
Psoriasis capitis	Abwaschbares Salizylsäure-Öl 2-10% (NRF 11.85) Abwaschbares Salizylsäure-Öl 2-10% mit Triamcinolonacetonid 0,1% (NRF 11.140.) Viskose Tensidlösung mit Steinkohlenteerspiritus 5/10% (NRF 11.143.) Fettender Salicylsäure-Hautspiritus 1/2/3/5% (NRF 11.145).

Pityriasis simplex capitis	Selendisulfid-Waschgel 2,5% (NRF 11.139.)
subakutes Ekzem	Hydrophile Prednicarbatcreme 0,08/0,15/0,25% (NRF 11.144.) Lipophile Ammoniumbituminosulfonat-Creme 5-20% NRF 11.12.
Superinfiziertes Ekzem	Hydrophile Prednicarbatcreme 0,08/0,15/0,25% mit Octenidindihydrochlorid 0,1% (NRF 11.145.) Hydrophile Triamcinolonacetamid-Creme 0,025/0,05/0,1 % mit Chlorhexidindigluconat 1 % NRF 11.136.)
chronisches Ekzem mit Juckreiz, Prurigo simplex subacuta	Lipophile Polidocanol-Creme 5% (NRF 11.119.) mit Harnstoff 5% (NRF 11.120.) Mometasonfuroat 0,1% in hydrophilem Zinkoxid-Liniment 25% (NRF 11.109) Mometasonfuroat 0,1% in weicher Zinkpaste DAB
Intertriginöse Candidiasis	Zinkoxid-Neutralöl 50% mit Nystatin 70.000 IE/g (NRF 11.114.)
Erysipel (feuchte Umschläge)	Polihexanid-Lösung 0,02/0,04% (NRF 11.128.)
Psoriasis vulgaris, Mycosis fungoides	Methoxsalen-Badekonzentrat 5mg/ml (NRF 11.83.)
Psoriasis vulgaris, Alopezia areata	Abwaschbare Dithranol-Salbe 0,05-2% ggf mit Salizylsäure 2% (NRF 11.52.) Dithranol-Vaseline 0,05-2% ggf. mit Salizylsäure (NRF 11.51) Weiche Dithranol-Zinkpaste 0,05-2% (NRF 11.56)
Bullöses Pemphigoid	Hydrophile Clobetasolpropionat-Creme 0,05% (NRF 11.76.)
Chronischer Pruritus, Prurigo simplex subacuta	Kühlcreme DAB (Unguentum leniens) (früher: Kühlsalbe) Hydrophile Capsaicinoid-Creme 0,025/0,05/0,1% (NRF 11.125.) sogen. 1-2-3-Creme: Chloralhydrat 3,0 g D-Campher oder racematischer Campher 2,0 g Levomenthol 1,0 g Basiscreme DAC ad 100,0 g
Verhornungsstörungen	Hydrophile Tretinoin-Creme 0,025-0,1% (NRF 11.100.) Lipophile Tretinoin-Creme 0,025-0,1% (NRF 11.123.) Lipophile Tretinoin-Salbe 0,025-0,1% (NRF 11.101.) Lipophile Harnstoff-Natriumchlorid-Salbe NRF 11.75.
Mundschleimhautentzündungen	Betamethasovalerat Haftpaste 0,1% (NRF 7.11.) Hydrocortisonacetat-Suspension 0,5% mit Lidocain HCl und Dexpanthenol NRF (11.14.) Polihexanid-Mundwasser 0,12% (NRF 7.12.) Tornentill-Myrrhe-Adstringens (NRF 7.1.) Ratanhia-Myrrhe-Adstringens (NRF 7.1.) Tretinoin-Haftpaste 0,05/0,1% (NRF 7.9.)

Als Quelle für weitere Rezepturvorschläge seien folgende weitere Beispiele erwähnt:

- Deutscher Arzneimittel Codex (DAC) / Neues Rezepturformularium (NRF) (23-25)
- Deutsches Arzneibuch
- wissenschaftliche Fachliteratur (26-30)

3.2.2. Medizinprodukte

Sogenannte „stoffliche“ Medizinprodukte (§ 3 MPG) besitzen zumindest überwiegend eine physikalische, also nicht-arzneiliche Hautwirkung in einer definierten Indikation. Medizinprodukte durchlaufen kein Zulassungsverfahren, sondern werden entsprechend ihrer Anwendungseigenschaften und Zweckbestimmung definierten Risikoklassen zugeordnet und durch ein CE-Kennzeichen zertifiziert. Stoffliche Medizinprodukte in Form halbfester Topika zur epikutanen Anwendung unterliegen in der Regel der Risikoklasse 2a. Da die Qualität der Inhaltsstoffe von Medizinprodukten nicht zwangsläufig den Erfordernissen des AMG entsprechen muss, ist deren Verwendung in Rezepturarzneimitteln nur zulässig, wenn sie die unter Punkt 3.2.3. Kosmetische Mittel aufgeführten Qualitätsanforderungen erfüllen.

3.2.3. Kosmetische Mittel

Kosmetika (Kosmetische Mittel) unterliegen den Vorschriften der nationalen Kosmetik-Verordnung mit Bezug auf die EU-Verordnung Nr. 1223/2009. Sie dienen dem Schutz, der Erhaltung eines „guten Zustandes“, der Parfümierung, der Veränderung des Aussehens oder der Beeinflussung des Körpergeruchs (§ 2 Abs. 5 LFGB). Kosmetische Mittel werden nach einer Sicherheitsbewertung durch eine verantwortliche Person durch einen Hersteller in den Verkehr gebracht. Dabei können sich die Qualitätsstandards wesentlich von denen des AMG unterscheiden. Eine Verwendung zur Herstellung eines Rezepturarzneimittels ist daher nur zulässig, wenn für das entsprechende Produkt ein chargenspezifisches Analysenzertifikat nach ApBetrO vorliegt, es nach AMG freigegeben ist und in der Apotheke eine Identitätsprüfung erfolgte.

3.2.4. “Berufliche Hautmittel“

Bei beruflichen “Hautmitteln“ im Sinne der Berufsgenossenschaften handelt es sich in der Regel um Produkte, die der Kosmetikverordnung oder dem Medizinproduktegesetz unterliegen (31) .

3.3. Allgemeine Grundlagenlehre

(Reimann, Hünerbein, Wohlrab)

Die Vielzahl von Variationen galenischer Formulierungstypen (Grundlagen) ergibt sich aus der molekularen Ordnung der einzelnen Inhaltsstoffe zu einer dreidimensionalen Matrix, ist nicht trivial und deren Erarbeitung sowie Bewertung zählt zur Kernkompetenz des Apothekers (32). Für den praktisch tätigen Dermatologen hat deshalb eine pragmatische und auf die medizinische Relevanz ausgerichtete (vereinfachte) Kategorisierung etabliert und bewährt. Die am häufigsten eingesetzten mehrphasigen Systeme werden deshalb in folgenden Kategorien unterteilt: Salben, Cremes, Gele und Pasten (Abb. 1).

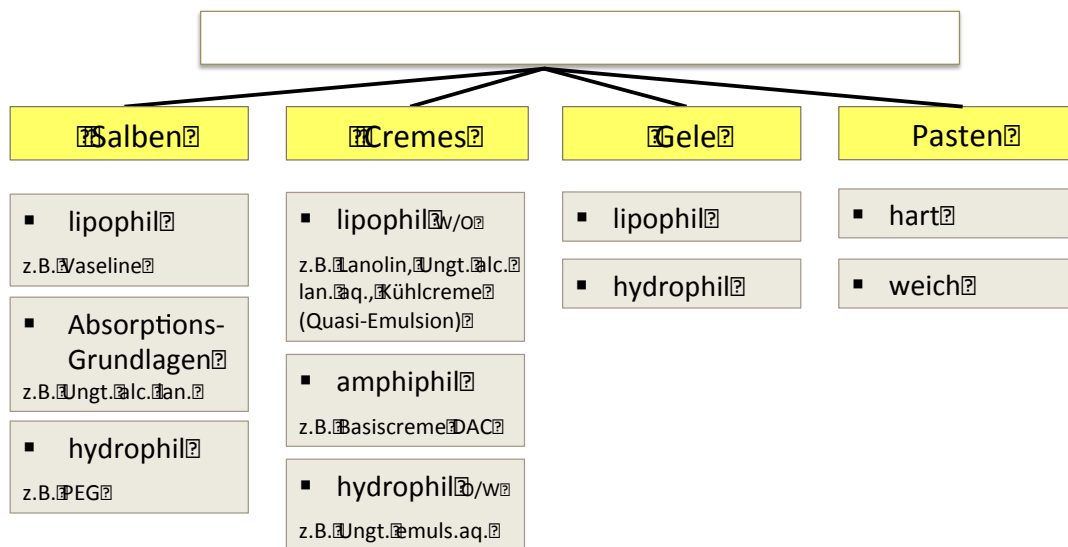


Abbildung 2: Übersicht zur pharmazeutischen Systematik der wichtigsten halbfesten Grundlagen (W/O=Wasser in Öl; O/W=Öl in Wasser; Ph. Eur.=Pharmacopoea Europaea (europäisches Arzneibuch); DAC=Deutscher Arzneimittel-Codex)

Die Grundlagen werden ihrer galenischen Struktur nach systematisiert. Sie können flüssig, halbfest oder fest) sein, aus einer oder mehreren Phasen bestehen und insgesamt oder der äußeren Phase nach lipophile oder hydrophile Eigenschaften besitzen. Dabei kann aus der Konsistenz einer Matrix nicht auf deren Polarität oder deren Verhalten gegenüber Wasser geschlossen werden.

Als *Salben* werden grundsätzlich wasserfreie Matrices bezeichnet, die lipophile (lipophile Salben) oder hydrophile Wirkstoffe (hydrophile Salben) aufnehmen können. Darüber hinaus werden wasserfreie Absorptionsgrundlagen zu den Salben gezählt, die durch den Gehalt an Emulgatoren durch Aufnahme von Wasser eine Creme bilden. Als weitere Kategorie werden *Cremes* als mehrphasige Matrices aus wässriger, ölicher und emulgierender Phase definiert. Entsprechend der äußeren, kontinuierlichen Phase werden hydrophile Cremes (vom O/W-Typ), lipophile Cremes (vom W/O-Typ) und amphiphile Cremes (sog. bikontinuierliche Cremes, mit O/W- und W/O-Anteilen) unterschieden. Als Besonderheit einer lipophilen Creme wird eine sog. Quasi-Emulsionen angesehen, die auch als Kühlcreme bezeichnet wird und eine bei Raumtemperatur hoch visköse lipophile Salben darstellt in denen (ohne Emulgatorzusatz) Wassertröpfchen eingearbeitet sind, die beim Auftragen und Schmelzen der Salbe auf der Haut frei werden, verdunsten und durch entstehende Verdunstungskälte einen kühlenden Effekt vermitteln. Die Basis sogenannter *Gele* bilden unter Kontakt mit Wasser oder Öl quellfähige Matrixbildner (z.B. Cellulosen), die ein dreidimensionales Strukturgerüst mit variabler Viskosität formen. Als *Pasten* werden Zubereitungen verstanden, die neben einer halbfesten oder flüssigen Matrix (Schüttelmixtur) einen unlöslichen Partikelanteil (z.B. Zinkoxid) suspendiert enthalten (Suspensionen).

Mit dem verfügbaren Spektrum von über 50 in Arzneibüchern und Formularen standardisierten offizinellen Dermatikagrundlagen können fast ausnahmslos alle gängigen arzneilichen Wirkstoffe stabil formuliert werden.

3.3.1. Gängige Inhalts- und Hilfsstoffkategorien

Die konkrete Zusammensetzung eines Topikums orientiert sich an den physikochemischen Eigenschaften des oder der enthaltenen Wirkstoffe (z.B. Löslichkeit, Molekülmasse, pH-Stabilität), der angestrebten Applikationsform sowie der daran adaptierten Viskosität (z.B. Applikationsfläche, Gesicht, Leistenhaut), der regulatorischen Konformität der Inhaltsstoffen (z.B. Arzneimittelrecht, Patentrecht) sowie Auflagen, die sich durch Packmittel und Stabilitätsabwägungen (z.B. mikrobiologische, chemische oder organoleptische Stabilität) ergeben. Neben den chemischen Charakteristika des Wirkstoff (z.B. spezifisches Salz) ist das adäquate Lösungsmittel/-gemisch von wesentlicher Bedeutung. Die gewählte Grundlage besteht aus verschiedenen, physikochemisch bedeutsamen Grundkomponenten und wird bedarfsgerecht durch Hilfsstoffe zur pH-Einstellung sowie Puffer, Konservierungsmittel, Konsistenzgeber, Radikalfänger, Farbgeber u.a.m. ergänzt. Die Gesamtkonzeption eines in allen Facetten geeigneten, galenisch ausgewogenen und stabilen Topikums ist nicht trivial, bedarf in der Konzeption einer umfangreichen Erfahrung des Entwicklers und muss in einigen Aspekten auch empirisch erarbeitet werden.

3.3.2. Kriterien der Auswahl einer adäquaten Grundlage

Die Auswahl einer adäquaten Grundlage für die individuelle Behandlungssituation orientiert sich vordergründig an den physikochemischen Charakteristika des Wirkstoffs und der damit verbundenen physikalischen sowie chemischen Stabilität der Präparation im Kontext ihrer Zweckbestimmung. Nachrangig, aber gleichermaßen relevant, ist die Eigenwirkung der Grundlage mit Bezug auf den klinischen Hautzustand als Auswahlkriterium von Bedeutung. In besonderen klinischen Behandlungssituationen mit z.B. widrigen Penetrationsbedingungen bzw. bei einer dem therapeutischen Ziel entgegenstehende Eigenwirkung der Grundlage die Anwendung einer an sich pharmakodynamisch geeigneten Wirksubstanz unzweckmäßig machen. Dies trifft z.B. bei lipophilen Salben mit inkorporierten hochlipophilen Wirkstoffen (z.B. Calcineurin-Inhibitoren, Glukokortikoide) zu, die bei stark exsudativen, akuten bis perakuten Entzündungszuständen ungeeignet sind.

Die galenische Grundlage besitzt vordergründig die Funktion der stabilen Formulierung und die Realisierung einer kutanen Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs (Vehikelfunktion). Darüber hinaus interagieren die Bestandteile der Grundlage auch direkt mit Bestandteilen des Stratum corneum und vermitteln so eine Eigenwirkung, die in Qualität und Ausmaß abhängig von den konkreten physikochemischen Interaktionen ist. Dabei muss die galenische Grundlage als dreidimensionale Matrix verstanden werden, deren molekulare Ordnung durch die physikochemischen Eigenschaften der Inhaltsstoffe sowie den Herstellungsprozess bedingt und als Applikationsmatrix (primäre Matrix) bezeichnet wird. Nach der epikutanen Applikation kommt es zu einer partiellen oder totalen Entmischung (Segregation) die die molekulare Umordnung der Einzelbestandteile bedingt (Metamorphose). Volatile (flüchtige) Bestandteile wie Wasser, ethanolische Lösungsmittel usw. werden der Matrix durch Verdunstung entzogen. Gleichzeitig setzt ein Prozess des Austausches und der Vermischung (Permutation) von Bestandteilen der Grundlage und des Applikationsareals ein, so dass sich die physikochemischen Bedingungen der Matrix in Abhängigkeit von der Beschaffenheit der Haut verändern und sich eine Segregationsmatrix (sekundäre Matrix) ausbildet. Diese vermittelt die eigentliche „Eigenwirkung der Grundlage“.

Auch wenn die molekularen Details dieser Interaktion komplex sind, werden die wesentlichen Effekte durch eine Umverteilung bzw. veränderte Bilanzierung der endogenen hydrophilen Phase und deren pH-Gradienten bzw. nachrangig der lipophilen Bestandteile des Stratum corneum ab. Prozesse wie Okklusion, Hydratation, Exsikkation, Verdunstung, Adstringenz oder Substitution beschreiben Teilphänomene dieser Umverteilungsvorgänge. Die molekulare Ordnung der interkorneozytären Membranstrukturen ergibt sich aus der dynamischen Interaktion von Wasser und Lipiden auf physikochemischer Ebene und bildet damit das morphologische Äquivalent für das, was wir als Barrierefunktion bezeichnen. Die sich daraus ableitenden Membran-assoziierten Diffusionsbedingungen realisieren einen regulierten Stofftransfer inside out und vice versa. Aufgrund dieser Zusammenhänge wird deutlich, dass die Auswahl einer Grundlage unter therapeutischen Gesichtspunkten sich primär an pathogenetischen Szenarien orientieren muss und nicht pauschal an klinischen Indikationen festgemacht werden kann.

Statement: (Starker Konsens: 100%)

Die galenische Grundlage hat Einfluss auf die kutane Pharmakokinetik eines Wirkstoffs (Vehikelfunktion) und beeinflusst somit die kutane Bioverfügbarkeit und letztlich den therapeutischen Effekt.

Die Grundlage hat neben ihrer Vehikelfunktion auch (entsprechend ihrer Zusammensetzung und inneren Ordnung) eine therapeutische Eigenwirkung.

Die Beschaffenheit der Grundlage (z.B. Viskosität, Geruch, Farbe, Haptik) bestimmt wesentlich die Anwendungseigenschaften und beeinflusst somit die Adhärenz des Patienten zur Therapie sowie die Therapienutzen.

Wesentlich für die Anwendungseigenschaften eines Topikums sind dessen Wasseranteil sowie das Verhalten der Grundlage bei Kontakt mit wässrigen Phasen. Hydrophile Flüssigkeiten, Hydrogele und hydrophile Salben enthalten nicht zwingend Wasser. Sie mischen sich aber mit Wasser oder lösen sich auf. Hydrophile Emulsionen und Cremes werden mit Wasser verdünnt, lipophile Emulsionen, Cremes und Salben, wenn diese lipophile Emulgatoren enthalten, nehmen Wasser auf und ergeben lipophile Cremes. Enthalten wasseraufnehmende lipophile Salben hydrophile Emulgatoren ergeben sich hydrophile Cremes. Emulgatorfreie lipophile Flüssigkeiten und Salben nehmen nur sehr wenig Wasser auf.

Aufgrund ihrer spezifischen Beschaffenheit lassen sich flüssige und weiche halbfeste Zubereitungen leicht verteilen, je nach Wasseranteil wirken sie kühlend, je nach Anteil und Art der enthaltenen Lipide wird ein fettender bis okkludierender Effekt vermittelt. Enthaltene Feststoffe führen je nach Polarität und Konsistenz der sonstigen Grundlagenbestandteile zu Austrocknung, Protektion oder verminderter Okklusion.

Empfehlung: (Starker Konsens: 100%)

Es wird empfohlen, bei der Auswahl der geeigneten galenischen Grundlage den Hautzustand (inkl. dessen Pathogenese), die Lokalisation sowie die Akuität der Dermatose zu berücksichtigen.

Aufgrund der vorgenannten Faktoren wird die Eigenwirkung der Grundlage somit nicht vordergründig von der molekularen Ordnung der Applikationsmatrix, sondern der Segregationsmatrix bestimmt. Deshalb sollte sich die Auswahl der Grundlage nicht primär an der pharmazeutischen Systematik der Grundlagen (Applikationsmatrix), sondern vielmehr an der quantitativen (ggf. auch qualitativen) Zusammensetzung der hydrophilen und lipophilen Bestandteile der Applikationsmatrix orientieren. Diese lassen am ehesten die Effekte der Segregationsmatrix und damit die Eigenwirkung der Grundlage erkennen. Es wird deshalb aus pragmatischen Gründen eine Einteilung der Grundlagen entsprechend ihres Wassergehaltes bzw. quantitativen Verhältnisses von Wasser zu Fetten empfohlen. Dazu werden die Grundlagen in Typ 1 bis Typ 5 Präparationen eingeteilt, deren Zuordnung sich am prozentualen Anteil der Wasserphase am Gesamtvolumen orientiert (Abbildung 2).

Problematisch ist der Umstand, dass das galenische Konzept (Applikationsmatrix) bzw. das quantitative Verhältnis von Wasser- und Lipidphase eines Fertigarzneimittels weder aus den Angaben auf dem Packmittel, noch aus der Fachinformation zu entnehmen ist. Die Kennzeichnungspflichten eines Fertigarzneimittels durch den pharmazeutischen Unternehmer sind diesbezüglich unscharf, so dass der pharmazeutisch korrekte galenische Formulierungstyp nicht deklariert werden muss. Dadurch ist es dem verordnenden Arzt schwer möglich, zweifelsfrei den Formulierungstyp zu identifizieren und bei bestehenden wirkstoffgleichen Präparatealternativen die Eigenwirkung der Grundlage gezielt für den therapeutischen Effekt optimal zu nutzen. Es wird empfohlen, die entsprechenden Angaben in die Fachinformation aufzunehmen.

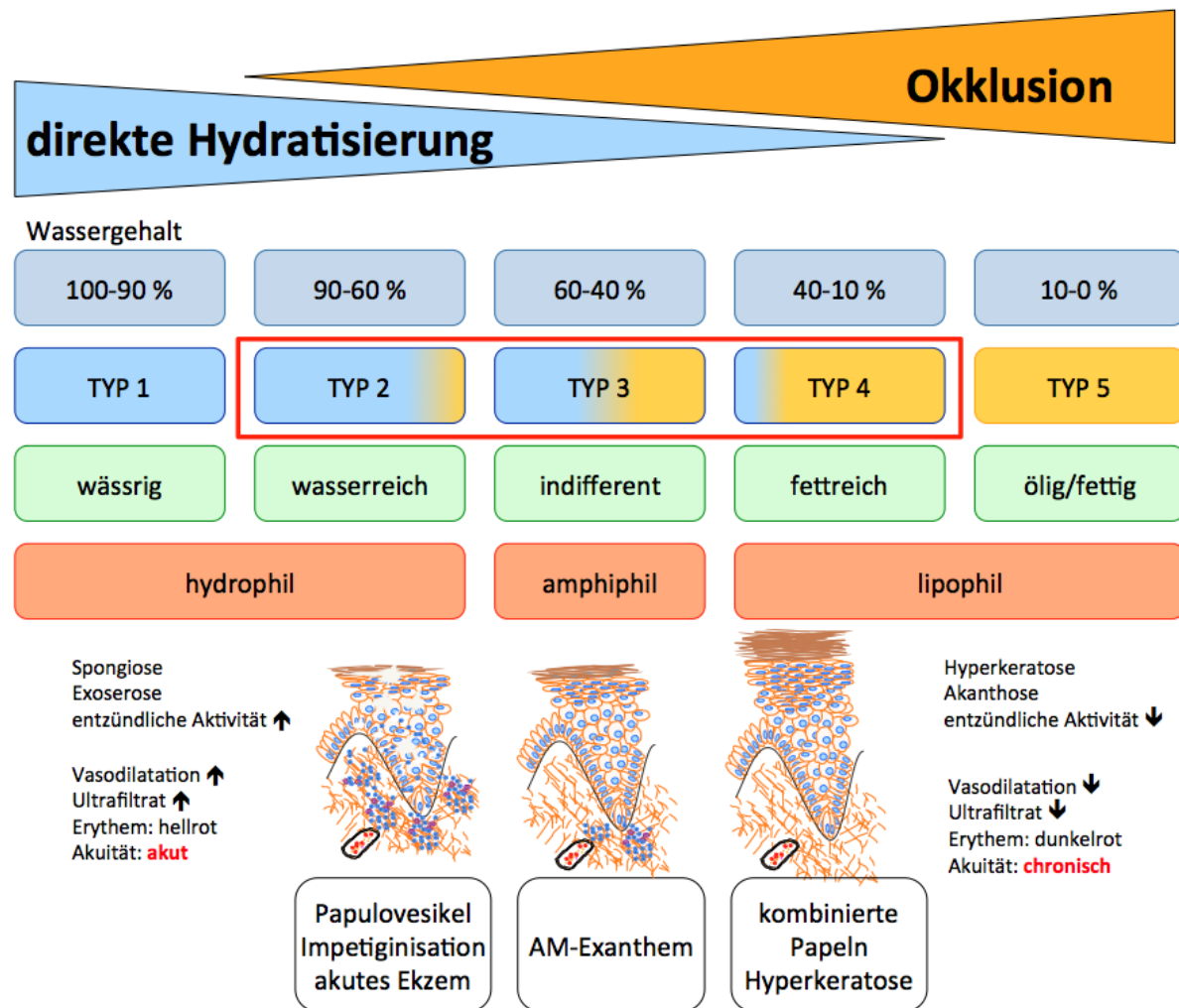


Abbildung 3: Übersicht zur pragmatischen Systematik von Grundlagen entsprechend der quantitativen Verteilung der Wasserphase und Ableitung der Eignung für den Einsatz bei definierten pathologischen Veränderungen der Applikationsfläche.

4. Spezifische Aspekte

4.1. Therapieplanung

Um die Anwendung eines Topikums optimal in ein therapeutisches Interventionskonzept integrieren zu können und neben medizinischen vor allem ökonomische und praktische Aspekte gestalten zu können, ist eine Therapieplanung notwendig und sinnvoll (33). Dies ist insbesondere bei chronischen Erkrankungen von wesentlicher Bedeutung. Dabei hat sich, in Abhängigkeit von der Akuität der Erkrankung, eine Differenzierung zwischen Initial- und Erhaltungstherapie bewährt. Die Planungen beziehen insbesondere pharmakologische, physikalische, physiotherapeutische und kosmetische Optionen ein.

Statement: (Starker Konsens: 100%)

Im Zentrum der therapeutischen Entscheidungsfindung stehen die Auswahl eines (ggf. auch mehrerer) Wirkstoffes sowie dessen Dosierung, die Bezug auf die zu behandelnde Indikation nimmt, die Akuität der Erkrankung sowie individualpathologische Aspekte.

Anschließend erfolgt die Auswahl einer geeigneten galenischen Grundlage, die zum einen als Vehikelsystem zur Optimierung der kutanen Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs dient, zum anderen deren Eigenwirkung als wesentliches therapeutisches Moment einbezieht.

Die Kommunikation eines strukturierten und evidenzbasierten Therapiekonzeptes unter Abwägung der Handlungsoptionen, die Benennung möglicher unerwünschter Wirkungen sowie die Einbeziehung von patientenindividuellen Aspekten der Therapiegestaltung schaffen die Grundlage einer vertrauensvollen Arzt-Patienten-Beziehung und sind somit wesentlich für ein positives Adhärenzverhalten des Patienten und eine erfolgreiche Therapie (34). Wichtig ist auch die Einbindung weiterer an der Versorgung beteiligten Personen wie z.B. Pflegekräfte und Angehörige.

4.2. Basistherapie

Kombiniert oder sequenziell zu einer stadiengerechten, kausal orientierten Lokal- oder Systemtherapie werden (auch in symptomfreien Intervallen) arzneistofffreie Zubereitungen angewendet. Dieses Vorgehen wird als „Basistherapie“ und die verwendeten Zubereitungen als „Basistherapeutika“ bezeichnet. Zweck einer professionellen Basistherapie ist es, den therapeutischen Erfolg einer initialen Pharmakotherapie zu erhalten, die Häufigkeit und Notwendigkeit der Applikation von z.B. antientzündlichen oder antimikrobiellen Pharmakotherapeutika zu reduzieren sowie der Expression der meist chronischen Hautfunktionsstörung oder Erkrankung entgegen zu wirken (12, 35).

Zentrales Ziel einer Basistherapie ist es, die Barrierefunktion des Stratum corneum zu normalisieren, die Defizite der hydrophilen und lipophilen Bestandteile auszugleichen und damit den Einfluss exogener chemischer, physikalischer, mikrobieller oder immunologischer Noxen, Antigene sowie Keimadhärenz zu reduzieren. Damit unterstützt die Basistherapie die externe oder interne Wirkstofftherapie, verbessert die Lebensqualität und mindert die Krankheitsbelastungen der Patienten.

Daraus lassen sich folgende Handlungsempfehlungen formulieren, die sich auch im klinischen Einsatz bewährt haben:

Empfehlung: (Starker Konsens: 100%)

Bei chronisch entzündlichen Hauterkrankungen wird eine Basistherapie als fester Bestandteil des Therapiekonzeptes empfohlen.

Wasserfreie Systeme (Salben) wirken ausschließlich kurzfristig über äußere Okklusion und bedingen bei häufiger Anwendung eine negative Wasserbilanz. Umgekehrt bewirkt eine Überhydratisierung des Stratum corneum eine Permeabilitätssteigerung der Membranen und damit eine Reduktion der Barrierefunktion.

Der Wasseraustausch und die daraus resultierende Wasserbilanz des Stratum corneum sind von einer hohen Dynamik geprägt. Deshalb sind wasserbindende Kräfte innerhalb des Systems hilfreich, um den Effekt der Wassersubstitution zu prolongieren. Ziel ist es, die gebundene Wasserphase zu substituieren und nicht den freien Wasseranteil. Verwendet werden sollten Mischungen von Humectants (z.B. Urea und Glycerol) in niedrigen Einzeldosierungen und in galenischen Grundlagen, die eine optimierte Bioverfügbarkeit realisieren. Die Beachtung

des physiologischen pH-Gradienten der Haut und dessen gezielte Normalisierung durch die Verwendung geeigneter Puffersysteme bildet die Grundlage für eine optimierte Regeneration der Lipidbarriere.

Als biokompatible Moleküle eignen sich neben Ceramiden vor allem Phospholipide (Lecithine), die z.B. in Pflanzenölen (z.B. Sojaöl, shea butter usw.) anteilig enthalten sind. Welche Bedeutung die Applikation von in Membranen-organisierten Phosphatidylcholinen besitzt, ist noch nicht endgültig abzuschätzen. Dennoch sind prolongierte klinische Effekte nachweisbar und offensichtlich relevant.

Statement: (Starker Konsens: 100%)

Für eine barrieresubstituierende Basistherapie werden immer ein an den Hautzustand angepasster Wasseranteil und ein Zusatz von wasserbindenden Stoffen (z.B. Urea und/oder Glycerol) empfohlen.

Salben, als wasserfreie Grundlagen, sind für trockene Haut ungeeignet und wenn überhaupt nur kurzfristig anzuwenden.

Eine Basistherapie sollte insbesondere bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen mit Barrierefunktionsstörung, die auf einer genetischen Disposition beruhen, frühzeitig und konsequent zur Anwendung kommen. Dadurch können die direkten (Hauttrockenheit) und indirekten Folgen der Barriestörung (Pruritus, Irritation, Sensibilisierung, Kontaktekzem) verringert, verzögert oder verhindert werden.

Je nach Körperoberfläche werden bei erwachsenen Patienten für eine effektive Basistherapie bei einmal täglicher Applikation ca. 750 g pro Monat, bzw. bei häufigerer Anwendung entsprechend größere Mengen eines Basistherapeutikums benötigt.

Statement: (Starker Konsens: 100%)

Durch Minderung der Krankheitsaktivität und Verbesserung der Lebensqualität kann eine effektive Basistherapie die Krankheitslast sowie die sozioökonomischen Kosten verringern.

Bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen mit phänotypischer kutaner Expression wird die Basistherapie als obligater Bestandteil des therapeutischen Managements angesehen. Es wird empfohlen, diese grundsätzlich krankheitsphasengerecht als Teil der Therapie insbesondere bei atopischer Dermatitis, Ichthyosen, Psoriasis, chronischen Kontaktekzemen sowie weiteren Dermatosen mit Barriestörung einzusetzen. Die Kostenübernahme durch die GKV ist für Topika mit Zulassung als Arzneimittel bzw. offizinellen Grundlagen oder Magistralrezepturen bei Patienten mit atopischer Dermatitis bis zum vollendeten 12. Lebensjahr bzw. bei vorliegenden Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie bei Patienten mit Ichthyosen ohne Alterseinschränkung gegeben (36).

4.3. Pharmakotherapie

4.3.1. Monopräparate

Die Auswahl eines oder mehrerer Topika orientiert sich vordergründig an evidenzbasierten Leitlinien zur jeweiligen Indikation, Wirkstärke, Nutzen-Risiko-Bewertungen, Wirtschaftlichkeitsaspekten sowie der konkreten, also individuellen Behandlungssituation (z.B. Körperareal, Akuität der Erkrankung, Alter des Patienten, Vorthérapien, Komorbiditäten und Lebensqualität inkl. subjektive Symptome sowie Complianceprognose) (37).

Es wird empfohlen, die Applikation einer topischen Pharmakotherapie in der Regel mindestens 30 min vor einer begleitenden Basistherapie durchzuführen, um eine galenische oder chemische Interaktion zu vermeiden. Ausnahme bilden hierbei die keratolytische, keratoplastische oder keratodilierende Vorbehandlung bei hyperkeratotischen Hautzuständen, die zur Bahnung einer arzneilichen Anschluss therapie (z.B. mit antientzündlichen Arzneistoffen) praktiziert wird bzw. bestimmte physikalische Therapieverfahren (Creme-PUVA-Therapie).

Für die arzneiliche Therapie werden Wirkstoffkategorien unterschieden, die in vielen Facetten in der Systematik Überlappungen aufweisen. Häufig eingesetzte Wirkstoffkategorien sind (exemplarische Darstellung):

- Antientzündliche Arzneistoffe (z.B. Glukokortikoide, Calcineurininhibitoren, antiinflammatorische Antibiotika, nichtsteroidale Antiphlogistika, Retinoide)
- Antimikrobielle Arzneistoffe (z.B. Antimykotika, Antibiotika, Virustatika, Antiparasitika, Antiseptika)
- Antiproliferative Arzneistoffe (z.B. Vitamin D-Derivate, Dithranol)
- Immunmodulierende Arzneistoffe (z.B. sog. „immun response modifier“, zytotoxische Wirksubstanzen)

4.3.2. Kombinationspräparate (Kombination mehrerer Wirkstoffe)

Die Fixkombination von arzneilichen Wirkstoffen in Topika ist nur für bestimmte klinische Behandlungssituationen geeignet. Aus galenischer Sicht ist die Optimierung einer Präparation nur mit Bezug auf die physikochemischen Eigenschaften eines Wirkstoffs möglich. Kombinationszubereitungen stellen daher oftmals einen galenischen Kompromiss und damit kein Optimum dar.

Argumente die für eine Fixkombination von zwei (selten mehreren) Wirkstoffen sprechen, sind die durch additive Wirkeffekte verbesserte klinische Wirksamkeit in bestimmten Indikationen sowie die verbesserte Adhärenz und Präferenz des Patienten für diese Therapieform. Beispielindikationen für vorteilhafte Fixkombinationen sind entzündliche Mykosen der freien Haut (Antimykotikum + Glukokortikoid), stark entzündliche staphylogene Hautinfektionen (Antibiotikum/Antiseptikum + Glukokortikoid), Acne vulgaris papulopustulosa (Benzoylperoxid + Clindamycin/Adapalen bzw. Antibiotikum + Tretinoin) oder Psoriasis vom Plaque-Typ (Glukokortikoid + Calcipotriol/Salizylsäure bzw. Dithranol + Salizylsäure) u.a.m.

Neben Fertigarzneimitteln bieten auch Magistralrezepturen die Möglichkeit einer Kombinationstherapie. Bei der Auswahl geeigneter Kombinationspartner sind aber pharmazeutische Inkompatibilitäten und Interaktionen zu bedenken, die Spezialwissen voraussetzen.

Statement: (Starker Konsens: 100%)

Eine Fixkombination von Wirkstoffen wird nur für Behandlungssituationen empfohlen, in denen aus der kombinierten Anwendung im Vergleich zur Einzelanwendung ein Zusatznutzen zu erwarten ist.

Statement: (Starker Konsens: 100%)

Bei der Auswahl geeigneter Kombinationspartner in Rezepturarzneimitteln sind pharmazeutische Inkompatibilitäten und Interaktionen zu bedenken.

Auch bei der sequenziellen Anwendung von Topika mit verschiedenen Wirkstoffen am selben Körperareal sollte beachtet werden, dass eine Interaktion durch Mischung der Phasen auf oder in der Haut möglich ist.

Statement: (Starker Konsens: 100%)

Es wird empfohlen, dass zwischen der Applikation von zwei galenischen Systemen bei sequenzieller Therapie mindestens 30 Minuten liegen.

Zu vermeiden ist der Einsatz unspezifischer polyvalenter Präparationen, die ohne klare Indikationsstellung unkritisch auf eine bestehende Hautläsion appliziert werden. Derartige „Rundumschlag“-Strategien z.B. mit Präparationen enthaltend Glukokortikoid + Antibiotikum/Antiseptikum + Antimykotikum + Lokalanästhetikum entsprechen nicht den Ansprüchen einer professionellen Therapie, sind unwirtschaftlich und bergen unbotmäßige Risiken durch spezifisch und unspezifisch unerwünschte Wirkungen.

4.3.3. Besonderheiten spezieller Behandlungssituationen

4.3.3.1. Unverträglichkeiten / Allergien / Sonstiges

Sowohl Wirkstoffe als auch Bestandteile der Grundlage und Hilfsstoffe einer Präparation zur äußerlichen Anwendung auf der Haut können Unverträglichkeiten und/oder Allergien auslösen, die sich meist als Kontaktekzeme äußern (s. Tabelle 2).

Statement: (Starker Konsens: 100%)

Ein dünnes oder irritativ vorgeschädigtes Stratum corneum begünstigt die Entstehung einer allergischen oder irritativen Kontaktdermatitis auf Inhaltsstoffe von Dermatika, die in der Regel nur schwache Kontaktallergene oder Irritantien sind und häufig – zusammen mit anderen schwachen Kontaktallergenen – zu einer Polysensibilisierung führen können (38-40).

Bevölkerungsbezogene Untersuchungen zur Häufigkeit von irritativen und allergischen Kontaktekzemen auf Inhaltsstoffe von Kosmetika und topischen Medikamenten fehlen. Die vorhandenen Daten zu Häufigkeiten entstammen selektionierten Patientenkollektiven (meist Epikutantestkollektiven), bei denen ein Selektionsdruck zugunsten kontaktallergischer Manifestationen anzunehmen ist. Sensibilisierungsraten $< 1\%$ in größeren Testkollektiven sind als gering einzustufen. Bei sogenannten „Problemallergenen“ mit einem Reaktionsindex (RI) ≤ 0 bzw. einer Positivity Ratio (PR) $> 80\%$ (Tabelle 2) sind fragliche (nur erythematöse) und schwach (einfach +) positive Epikutantestbefunde häufig irritativer statt allergischer Genese und erfordern eine besonders gründliche Beurteilung ihrer klinischen Relevanz (41, 42). Tabelle 2 gibt einen Überblick über aktuelle Sensibilisierungshäufigkeiten auf Wirkstoffe und weitere Inhaltsstoffe von Externa einschließlich Kosmetika, die 2011-2015 im Informationsverbund Dermatologischer Kliniken (IVDK) festgestellt wurden (56 Kliniken in Deutschland, Österreich, Schweiz; 63.188 Patienten (<http://dkg.ivdk.org>)).

Der Reaktionsindex (RI) und die Positivity Ratio (PR) sind Indikatoren für die Qualität einer Testsubstanz, da jede Epikutantestsubstanz neben ihrer Eigenschaft als Kontaktallergen auch immer –mehr oder weniger stark ausgeprägt– ein irritatives Potential besitzt. Bei einigen Kontaktallergenen, den sogenannten „Problemallergenen“, denen viele Externa-Inhaltsstoffe zuzuordnen sind (z.B. Amerchol L-101, Propylenglycol, Cocamidopropylbetain), führt das irritative Potential häufig zu erythematösen (fraglichen) Reaktionen in der Epikutantestung (41, 42).

Tabelle 2: Sensibilisierungshäufigkeit auf Wirkstoffe, Grundlagenbestandteile und Hilfsstoffe in topischen Präparationen (Auswertungen des Informationsverbundes dermatologischer Kliniken (IVDK) 2011-2015 (freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Prof. Johannes Geier) –siehe Langfassung AWMF

Substanz	Konz.	Ein- heit	Vehikel	Testzahl	DKG Epikutan- testreihe*	%po s	RI	PR
Amcinonid	0,10	%	Vas	6030	22	0,6	- 0,7	71,8
Amerchol L-101 (INCI: Paraffinum Liquidum and Lanolin Alcohol)	50,00	%	Vas	39065	18	3,5	0,0	83,9
Arnica montana (Arnika)	0,50	%	Vas	3051	32	0,6	0,5	76,5
Atropinsulfat	1,00	%	Aqu	2009	4	0,1	- 0,8	100,0
Bacitracin	20,00	%	Vas	3248	30	0,3	- 0,2	60,0
Benzalkoniumchlorid	0,10	%	Vas	2030	4	0,6	- 0,4	92,3
Benzalkoniumchlorid	0,10	%	Vas	14150	5	0,5	- 0,0	89,6
Benzocain (Ethylaminobenzoat)	5,00	%	Vas	2165	6	1,3	0,2	69,0
Benzophenon-4 (Sulisobenzon)	10,00	%	Vas	38828	18	0,9	- 0,3	95,3
Benzylalkohol	1,00	%	Vas	37034	38	0,2	- 0,4	88,8
Betamethason-17-valerat	0,12	%	Vas	6027	22	0,3	- 0,8	71,4
Bronopol (2-Brom-2-nitropropan-1,3-diol)	0,50	%	Vas	36350	38	0,6	0,2	80,1
Budesonid	0,10	%	Vas	6032	22	1,6	- 0,5	53,1
Bufexamac**	5,00	%	Vas	3061	32	1,4	0,7	59,1
Butylhydroxyanisol (BHA)	2,00	%	Vas	39123	18	0,4	- 0,1	82,1
Butylhydroxytoluol (BHT)	2,00	%	Vas	39116	18	0,2	- 0,6	93,4
Cetalkoniumchlorid	0,10	%	Vas	2020	4	0,2	- 0,6	80,0
Cetylstearylalkohol (INCI: Cetearyl alcohol)	20,00	%	Vas	38103	18	1,1	- 0,0	76,7
Chloracetamid	0,20	%	Vas	37032	38	0,4	0,2	61,1
Chloramphenicol	5,00	%	Vas	2007	4	0,5	0,0	36,4
Chlorhexidindigluconat	0,50	%	Aqu	2040	4	0,5	- 0,5	100,0
Chlorhexidindigluconat	0,50	%	Aqu	14027	5	0,4	- 0,3	79,0
Chlorhexidindigluconat	0,50	%	Aqu	37062	38	0,4	- 0,3	83,6
(Chlor)-Methylisothiazolinon (MCI/MI)	100,0 0	ppm	Aqu	36034	38	5,5	0,7	67,6
Cinchocain-HCl (Cincain)	5,00	%	Vas	2159	6	1,9	0,2	52,5
Clioquinol (Iodochlorhydroxyquin)	5,00	%	Vas	3055	32	0,5	0,3	62,5
Clobetasol-17-propionat	0,25	%	Vas	6032	22	0,4	- 0,8	63,0
Clotrimazol	5,00	%	Vas	2436	31	0,9	0,5	39,1

Cocamidopropylbetain	1,00	%	Aqu	39088	18	2,2	- 0,4	92,4
Dexamethasone-21-phosphate disodium salt	1,00	%	Vas	6036	22	0,4	- 0,7	77,8
Dexpanthenol	5,00	%	Vas	3076	32	0,7	0,4	100,0
Diazolidinylharnstoff (Germall II)	2,00	%	Vas	37009	38	0,5	0,2	81,3
Dibromdicyanobutan (Methyldibromo Glutaronitril)	0,20	%	Vas	35817	38	2,8	0,2	77,9
DMDM Hydantoin	2,00	%	Aqu	37008	38	0,4	- 0,1	83,3
Ethylendiamin-di-HCl	1,00	%	Vas	3068	32	0,2	- 0,3	100,0
Formaldehyd	1,00	%	Aqu	36051	38	1,3	0,1	74,5
Framycetinsulfat	10,00	%	Vas	3250	30	2,1	0,5	70,6
Fusidinsäure-Na	2,00	%	Vas	3250	30	0,7	0,3	63,6
Gentamicinsulfat	20,00	%	Vas	3262	30	2,4	0,3	79,5
Glutaraldehyd	0,30	%	Vas	14081	5	1,5	- 0,3	76,1
Glyoxal Trimer (Dihydrat)	1,00	%	Vas	13924	5	0,5	0,1	77,8
Hydrocortison	1,00	%	Vas	6031	22	0,1	- 0,7	85,7
Hydrocortison-17-butytrat	0,10	%	Vas	6031	22	0,7	- 0,6	73,3
Imidazolidinylharnstoff (Germall 115)	2,00	%	Vas	37008	38	0,4	0,1	87,2
Iodpropinylbutylcarbamit	0,20	%	Vas	36764	38	1,4	- 0,3	88,3
Kanamycinsulfat	10,00	%	Vas	2013	4	3,1	0,4	66,1
Kokosnussdiethanolamid	0,50	%	Vas	39086	18	0,6	- 0,4	84,1
Lidocain-HCl	15,00	%	Vas	2163	6	1,7	0,6	55,6
Macrogolsalbe DAC (früher Polyethylenglycolsalbe DAB 8)	100,0 0	%		39072	1	0,1	- 0,3	70,9
Methylisothiazolinon	0,05	%	Aqu	36528	38	6,1	0,7	53,2
Natriumbenzoat	5,00	%	Vas	37054	38	0,4	- 0,3	86,6
Natriumdisulfit (Natriummetabisulfit)	1,00	%	Vas	2012	4	3,6	0,1	80,6
Natriumedetat (Edetinsäure- dinatriumsalz)	1,00	%	Vas	2014	4	0,4	- 0,3	88,9
Neomycinsulfat	20,00	%	Vas	2014	4	4,1	0,4	70,7
Neomycinsulfat	20,00	%	Vas	3250	30	2,4	0,4	74,4
Nystatin	2,00	%	Vas	2433	31	0,7	0,2	81,3
Octylgallat	0,30	%	Vas	39129	18	2,2	- 0,6	91,8
Oxytetracyclin	3,00	%	Vas	3228	30	0,2	0,5	83,3
Paraben-Mix	16,00	%	Vas	36034	38	0,8	- 0,3	84,7
Phenylephrin-HCl	10,00	%	Aqu	2014	4	2,1	- 0,1	79,1
Pilocarpin-HCl	1,00	%	Aqu	2010	4	0,1	- 0,7	100,0
Polidocanol (Lauromacrogol 400)	3,00	%	Vas	2162	6	1,1	- 0,1	78,3

Polymyxin-B Sulfat	3,00	%	Vas	2011	4	0,5	- 0,6	90,0
Polyvidon-Iod	10,00	%	Aqu	13967	5	8,1	- 0,3	81,6
Prednisolon	1,00	%	Vas	6035	22	0,4	- 0,3	80,8
Procain-HCl	2,00	%	Vas	2162	6	0,6	0,1	58,3
Propylenglycol	20,00	%	Aqu	39064	18	1,8	- 0,1	88,2
Quaternium-15 (N-(3-Chlorallyl)hexaminiumchlorid; Methenamin-3-chlorallylchlorid)	1,00	%	Vas	37003	38	0,5	0,3	69,0
Resorcin	1,00	%	Vas	3059	32	0,2	0,5	66,7
Sorbinsäure	2,00	%	Vas	37003	38	0,7	- 0,0	83,6
Sorbitansesquioleat	20,00	%	Vas	10206	1	1,3	- 0,3	89,5
Sulfanilamid	5,00	%	Vas	3248	30	0,1	- 0,3	50,0
tert.-Butylhydrochinon (INCI t-Butyl Hydroquinone)	1,00	%	Vas	39115	18	2,1	- 0,1	62,4
Tetracain-HCl (Amethocain)	1,00	%	Vas	2161	6	1,9	0,6	52,5
Tixocortol-pivalat	1,00	%	Vas	6018	22	1,6	0,3	51,6
Triamcinolon-acetonid	0,10	%	Vas	6035	22	0,2	- 0,8	80,0
Triclosan	2,00	%	Vas	37023	38	0,3	- 0,2	75,0
Triethanolamin (TEA) (Trolamin)	2,50	%	Vas	39069	18	0,4	- 0,5	87,4
Thiomersal	0,10	%	Vas	2025	4	5,4	0,5	60,9
Wollwachsalkohole (vgl. Amerchol L-101)	30,00	%	Vas,	38102	1	2,8	0,3	85,1

INCI: International nomenclature of cosmetic ingredients; Konz.: Testkonzentration, Vas.: Vaseline, Aqu.: Aqua, RI: Reaktionsindex, PR: Positivity ratio (41).

*Testreaktionen an Tag 3 (bzw. Tag 4) auf folgende DKG-Testreihen (<http://dkg.ivdk.org/>) wurden ausgewertet: Nr. 1 DKG Standardreihe, Nr. 4 DKG Ophthalmika, Nr. 5 DKG Desinfektionsmittel, Nr. 6 DKG Lokalanästhetika, Nr. 18 DKG Externa Inhaltsstoffe, Nr. 22 DKG Kortikosteroide, Nr. 30 DKG topische Antibiotika, Nr. 31 DKG Antimykotika, Nr. 32 DKG weitere Arzneistoffe, Nr. 38 DKG Konservierungsstoffe. Im selben Zeitraum (2011-2015) wurden insgesamt im IVDK 63.188 Patienten getestet.

** Die Verwendung von Bufexamac in Arzneimitteln ist inzwischen in Deutschland gesetzlich verboten.

Empfehlung: (Starker Konsens: 100%)

Es wird empfohlen, die klinische Relevanz bei Reaktionen von „Problemallergenen“ (z.B. Amerchol L-101, Propylenglycol, Cocamidopropylbetain) besonders gründlich zu ermitteln und schwache allergische von irritativen unspezifischen Reaktionen zu differenzieren.

Während bei Testallergenen mit guter Trennschärfe der RI $\geq 0,5$ und die PR $< 75\%$ ist, liegt bei o.g. Problemallergenen der RI ≤ 0 und die PR $> 80\%$ (41, 42). Bei letzteren sind fragliche (nur erythematöse) und schwach (einfach +) positive Epikutantestbefunde häufig irritativer statt allergischer Genese.

Nicht alle Substanzen in Tab. 1 sind für den Apotheker erhältlich, sie können aber als Bestandteil eventuell eingearbeiteter Fertigarzneimittel auch in Rezepturarzneimitteln enthalten sein. In diesem Falle gilt die gesetzliche Kennzeichnungspflicht aller Inhaltsstoffe nicht, die Kennzeichnung wird aber empfohlen (43).

Empfehlung: (Starker Konsens: 100%)

Vor der Verordnung von Topika wird empfohlen, die enthaltenen Inhaltsstoffe, insbesondere Konservierungsstoffe, auf die beim Patienten bekannten Sensibilisierungen zu prüfen.

Es wird empfohlen, alle in Rezepturarzneimitteln enthaltenen Inhaltsstoffe, insbesondere Konservierungsmittel, auch wenn sie aus der Vorkonservierung von Ausgangsmaterialien stammen, auf dem Etikett zu kennzeichnen, um bei bestehender Sensibilisierung eine Allergenkarrenz zu ermöglichen.

Empfehlung: (Starker Konsens: 100%)

Bei Verdacht auf eine Kontaktallergie auf Topika oder länger als 3 Monate trotz stadiengerechter dermatologischer Behandlung bestehenden Ekzemen wird die Epikutantestung der Inhaltsstoffe und des/der angewendeten Präparate(s) empfohlen.

Bei unklarer Epikutantestreaktion oder unklarer Relevanz einer positiven Epikutantestreaktion kann die Durchführung eines repetitiven offenen Anwendungstests (ROAT) empfohlen werden (44).

Bezüglich der Durchführung des Epikutantests wird auf die entsprechenden Leitlinien (44, 45) verwiesen.

Empfehlung: (Starker Konsens: 100%)

Bei Patienten mit mit V.a. eine Kontaktallergie bzw. bei bereits bestehenden multiplen Typ IV Sensibilisierungen bei akutem Behandlungsbedarf kann die Verwendung einer Grundlage mit niedrigem allergenen Potential (siehe Tabelle 3) bis zum Zeitpunkt der Epikutantestung empfohlen werden, wobei zu bedenken ist, dass die gewählte Alternative für den Hautzustand, die Lokalisation sowie die Akuität der Erkrankung geeignet sein sollte.

Tabelle 3: Grundlagen, die sehr selten/fast nie Allergien hervorrufen (26)

Grundlage	Zusammensetzung	Anmerkungen
Hydrophobes Basisgel DAC (Polyethylen-Oleogel)	Dickflüssiges Paraffin, Hochdruck-Polyethylen	Indikation: chronische Dermatosen. Bei akut entzündlichen (nässenden) Dermatosen ungeeignet.
Kühlcreme DAB (Unguentum leniens DAB)	Gelbes Wachs, Cetylpalmitat, Raffiniertes Erdnussöl, Wasser	Indikation: akute und subakute Dermatitis
Macrogolsalbe DAC (früher Polyethylenglykolsalbe DAB 8)	Macrogol 300, Macrogol 1500	Indikation: Erkrankungen der Kopfhaut; wasserbindend, austrocknend*.
Weiche Zinkpaste DAB (Pasta zinci mollis DAB)	Zinkoxid, dickflüssiges Paraffin, Weißes Vaseline, Gebleichtes Wachs	Indikation: Abdeckung von Hautarealen; Intertrigines
Zinkoxidschüttelmixtur DAC (Lotio alba aquosa DAC)	Zinkoxid, Talkum, Glycerol, gereinigtes Wasser	Indikation: subakute Dermatitis
Hydroxyethylcellulosegel DAB, unkonserviert	Glycerol, Wasser, Hydroxyethylcellulose	Indikation: Schleimhautbereich, Wunden, Erosionen

* Macrogolsalbe DAC ist ein Beispiel für eine wenig kontaktallergene Grundlage, die aufgrund ihrer natürlichen wasserbindenden Eigenschaften austrocknende, irritative Eigenschaften mit sich bringt.

Neben den o.g. Grundlagen, die frei von Wollwachsalkoholen (INCI: Lanolin alcohol), Cetylstearylalkohol (INCI: Cetearyl alcohol), Propylenglykol und Sorbinsäure (INCI: Sorbic acid) sind, sind bei Sensibilisierung auch Grundlagen geeignet, die jeweils diesen Bestandteil nicht enthalten. Tabelle 4 gibt eine Auswahl gebräuchlicher Grundlagen.

Empfehlung: (Starker Konsens: 100%)

Bei Nachweis einer Sensibilisierung gegenüber einem Inhaltstoff der Grundlage wird entsprechend Tabelle 4 empfohlen, eine für die Dermato- / den Hautzustand, die Lokalisation sowie die Akuität geeignete galenische Grundlage auszuwählen, welche das jeweilige Allergen nicht enthält.

Tabelle 4: Geeignete (+ grün) und ungeeignete Grundlagen (– rot) bei vorbestehender Kontaktallergie

Sensibilisierung auf ↓	UAL (aquosum) DAB	UAL (aquosum) SR DAC	UE (aquosum) DAB oder SR DAC	Hydroxyethylcellulosegel DAB	Wasserhaltiges Carbomergel DAB	Carbomergel pH 6,5 NRF	Nichtionische hydrophile Creme DAB oder SR DAC	Lanolin DAB (Lanolinum)	Basiscreme DAC (Ambiphile Creme)
Wollwachsalkohole	–	–	+	+	+	+	+	–	+
Cetylstearylalkohol	–	+	–	+	+	+	–	+	–
Propylenglykol	+	+	+	+	+	–	+	+	–
Sorbinsäure	+	+	–/+*	–	–	+	–/+*	+	+

Auswahl an gebräuchlichen Grundlagen nach (23). Bei Sensibilisierung auf ein Kontaktallergen der Spalte 1 ist eine Grundlage der nachfolgenden Spalten geeignet: + grün; nicht geeignet: – rot; nur dann geeignet, wenn auf die übliche Vorkonservierung mit Sorbinsäure/Kaliumsorbat verzichtet wird: –/+* gelb.

UAL: Wollwachsalkoholsalbe DAB (Ung. alcol. lanae) sowie Wollwachsalkoholsalbe SR DAC (mit gelbem Vaseline) und Wollwachsalkoholsalbe SR DAC mit weißem Vaseline, UAL aquosum: Wollwachsalkoholcreme DAB (Ung. alcohol lanae aquosum) sowie Wollwachsalkoholcreme SR DAC (mit gelbem Vaseline) und Wollwachsalkoholcreme SR DAC mit weißem Vaseline, UE: Hydrophile Salbe DAB (Ung. emulsificans), UE aquosum: Anionische hydrophile Creme DAB (Ung. emulsificans aquosum) sowie anionische hydrophile Creme SR DAC.

Es ist anzumerken, dass die Sensibilisierungspotenz von Wollwachsalkoholen als schwach eingestuft wird und teilweise sogar umstritten ist (46) Wollwachsalkohole sind sog. „Problemallergene“. Nicht jede positive Testreaktion auf Wollwachsalkohole 30% Vas. und/ oder Amerchol L-101 50% Vas. ist wirklich allergisch, insbesondere „+“-Reaktionen im Epikutantest sollen zumeist nicht Ausdruck einer allergischen sondern einer irritativen Reaktion sein.

Sensibilisierungen gegenüber Wollwachsalkoholen finden sich signifikant häufiger bei älteren Patienten bzw. Patienten mit chronischer Veneninsuffizienz bzw. Stauungsdermatitis. Als „Lanolin-Paradox“ wurde hierbei beschrieben, dass Patienten mit allergischem Kontaktekzem bei Ulcus cruris häufig weiterhin ohne Symptome wollwachsalkoholhaltige Kosmetika an anderen Körperarealen – ohne Vorschädigung der Hautbarriere – vertragen (46). Auch bei den Cetylstearylalkoholen ist trotz ihrer weiten Verbreitung als Emulgator in Kosmetika und medizinischen Externa eine Sensibilisierung selten. Sensibilisierungen kommen hauptsächlich bei Patienten mit Stauungssekzemen bzw. Ulcus cruris vor (46).

Kreuzallergische Reaktionen zwischen Wollwachsalkoholen und Cetylstearylalkohol sind selten (46).

4.3.3.1.1 Parabene

In der Laienpresse werden Parabene wegen vermeintlich negativer Auswirkungen auf die Gesundheit häufig thematisiert. Parabene sind Konservierungsmittel, die in zahlreichen Kosmetika, Arznei- und bestimmten Lebensmitteln enthalten sind. Sie sind allergologisch unbedenklich: Die Sensibilisierungshäufigkeiten liegen in großen Patientenkollektiven, die einen Epikutantest erhielten, unter einem Prozent (42). Bei vorbestehenden tiefgreifenden Substanzdefekten (Ulcera crurum) sind höhere Sensibilisierungsraten auf Parabene bekannt (47), die bei Anwendung parabenhaltiger Produkte auf den Ulcera auch zu klinisch relevanter Dermatitis führen. Jedoch vertragen parabensensitive Personen, die in der Ulcusregion mit Hauterscheinungen reagieren, in der Regel an anderen Körperregionen auf intakter Haut parabenhaltige Externa symptomlos. Dies wurde in der Literatur wiederholt als „Paraben-Paradox“ beschrieben (48, 49). Bei vorbestehenden Ulcera ist daher generell der Einsatz von konservierungsmittelfreien und duftstofffreien Externa empfehlenswert. Ein genereller Ersatz von Parabenen in kosmetischen Mitteln wird vom Bundesinstitut für Risikobewertung nicht befürwortet (50), da viele anderen Konservierungsstoffe (z.B. Methylisothiazolinon, (Chlor-)Methylisothiazolinon) ein deutlich höheres allergenes Potenzial als Parabene aufweisen (50). Basierend auf den wissenschaftlichen Erkenntnissen aus toxikologischen Untersuchungen wird der Einsatz und die Einsatzkonzentration von Parabenen in der nationalen Kosmetik-Verordnung mit Bezug auf die EU-Verordnung Nr. 1223/2009 reguliert (51, 52): Methyl- und Ethylparaben und ihre Salze gelten aufgrund der vorliegenden toxikologischen Daten in einer Konzentration von bis zu 0,4 % bzw. 0,8 % im Gemisch in kosmetischen Mitteln als sicher für alle Bevölkerungsgruppen. Die Verwendung von Butyl- und Propylparaben ist seit 2015 insgesamt auf 0,14 % beschränkt, in Leave-on-Kosmetika für die Anwendung im Windelbereich sind sie bei Kindern unter 3 Jahren wegen möglicher estrogenen Effekte nach Resorption verboten. In Kosmetika grundsätzlich verboten sind Isopropyl-, Isobutyl-, Pentyl-, Benzyl- und Phenylparaben (48). Bei Arzneimitteln bestehen formal keine Verbote, jedoch werden in Fertigarzneimitteln und Rezepturarzneimitteln praktisch nur Methyl- und Propylparaben verwendet.

4.3.3.2. Anwendung im Kindesalter

Abgesehen von den ersten Lebensmonaten zeigt gesunde kindliche Haut keine relevanten morphologischen Besonderheiten der Epidermis, denen eine klinische Relevanz zukommt (53). Darüber hinaus können aber funktionelle Einschränkungen der Barriere postuliert und in Einzelaspekten auch belegt werden, die Bedeutung für die Anwendung von Topika besitzen (54).

Dies wird durch eine erhöhte Permeabilität des Stratum corneum, in einer eingeschränkten Kompensationsfähigkeit gegenüber Milieuschwankungen und einer geringeren Reservoirfunktion evident (55). Für die Kinetik applizierter Substanzen bedeutet dies, dass mit höheren kutanen Maximalkonzentrationen zu rechnen ist und die Wirkkonzentration kürzer aufrecht erhalten bleibt. Demzufolge sollten im Kindesalter tendenziell geringere Ausgangskonzentrationen eingesetzt und häufiger appliziert werden. Auch potentiell milieuverändernde Einflussfaktoren, wie Emulgatoren, Okklusion oder Hydratisierungsänderungen sollten maßvoll eingesetzt werden. Im Umkehrschluss bedeutet dies aber auch, dass prophylaktische, Barriere-protektive Maßnahmen besonders effektiv sind, wenn sie an die besonderen Gegebenheiten kindlicher Haut angepasst sind (56). Darüber hinaus sollte ein besonderes Gefährdungspotential von Kindern durch die transkutane Resorption sogenannter „endocrine disrupting agents (EDA)“ beachtet werden (57).

Empfehlung: (Starker Konsens: 100%)

Bei Kindern wird empfohlen Salizylsäure, Lokalanästhetika, die Antiseptika Povidonjod (PVP), Clioquinol, Hexachlorophen und Triclosan sowie die Antibiotika Gentamycin und Neomycin nur altersentsprechend und unter strenger Indikationsstellung einzusetzen. Gleiches gilt für potentiell irritative Substanzen (höher konzentrierter Harnstoff, Retinoide oder Dithranol).

4.3.3.3. Anwendung in der Schwangerschaft

Aus Schwangerschafts-assoziierten Veränderungen der Funktionsstruktur der Haut lassen keine direkten, praktisch relevanten Konsequenzen für die topische Pharmakotherapie ableiten. Dennoch können durch die Applikation von Topika, insbesondere bei entzündlichen Dermatosen mit Barriere- und Reservoirfunktionsstörung des Stratum corneum durch Änderungen der Penetrationskinetik, quasi unabhängig von der Schwangerschaft, besondere Risiken für die Frucht, seltener auch für die schwangere Patientin resultieren (21). Um konkrete Risikoszenarien bewerten zu können, ist eine Einzelfallbetrachtung und eine individuelle Nutzen/Risiko-Abwägung notwendig. Dennoch kann als praktische Handlungsempfehlung formuliert werden, dass bei der Behandlung von mehr als 10% der Körperoberfläche eine, durch die Schwangerschaft potentiell risikoträchtige systemische Bioverfügbarkeit resultieren kann. Die Bewertung der praktischen Relevanz sollte in der konkreten Behandlungssituation anhand des dosisabhängigen teratogenen Potentials des Wirkstoffs im Spannungsfeld zum therapeutischen Nutzen erfolgen (58).

4.3.3.4. Anwendung im Alter

Die Veränderung der einzelnen Hautschichten im Alter bezieht morphologische und funktionelle Aspekte ein. Von vordergründiger klinischer Bedeutung ist vor allem eine geringere Kompensationskapazität gegenüber exogenen Einflussfaktoren. Morphologisch imponiert vor allem eine Atrophie von Epidermis und Korium (59). Diese Veränderungen bedingen auf ansonsten gesunder Haut keine Einschränkungen für die Anwendung von Topika. Bei der therapeutisch motivierten topischen Applikation von Arzneimitteln hingegen können durchaus pharmakokinetisch relevante Einflüsse resultieren, so dass eine Reduktion der Häufigkeit der Applikation zu erwägen ist. Im Übrigen sollten die Grundprinzipien der Basistherapie (s.o.) beachtet werden. Darüber hinaus sollte die topische Therapie auf einfache, regelmäßige und klare Konzepte beschränkt bleiben.

5. Aktualisierung

Die vorliegende Leitlinie hat eine Gültigkeit bis zum 31.12.2021

15.3.2021: Gültigkeit der Leitlinie nach inhaltlicher Überprüfung durch das Leitliniensekretariat verlängert bis 31.10.2022