

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie
des Universitätsklinikums Halle (Saale)
(Direktor: Prof. Dr. med. habil. W. Ch. Marsch)

**Klinische Studie zur Validierung der Benefit/Risk Ratio von
topisch appliziertem Hydrocortisonaceponat**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Ulrike Behr, geb. Sischka
geboren am 24. April 1984 in Halle (Saale)

Betreuer: Prof. Dr. med. habil. Johannes Wohlrab

Gutachter:
Prof. Dr. Johannes Wohlrab
Prof. Dr. Reinhard Neubert
Prof. Dr. Andrea Bauer (Dresden)

18.06.2013

26.05.2014

Referat

Zielstellung der vorliegenden Arbeit war es, die Benefit/Risk Ratio des topischen Glukokortikoids Hydrocortisonaceponat im Rahmen einer monozentrischen, doppelblinden und randomisierten Studie im Vergleich zu Placebo und den Referenzsubstanzen Prednicarbat und Betamethasonvalerat zu ermitteln. Topische Glukokortikoide haben in der Dermatologie eine herausragende Bedeutung bei der Therapie chronisch-entzündlicher Hauterkrankungen. Der immunsuppressiven, antiphlogistischen Wirkung stehen dabei unerwünschte Wirkungen wie die Hautatrophie gegenüber. Dieses Verhältnis lässt sich durch die Ermittlung der Benefit/Risk Ratio objektivieren. Zur Bestimmung des Benefits wurde die Vasokonstriktion (sog. Blanching Response) durch Erythrometrie ermittelt. Hierbei wurde die Methode von McKenzie und Stoughton zugunsten der pharmakokinetischen Gesamtkonstellation abgewandelt und die Applikationszeit und -art verändert. Als Parameter des Risikos wurde die Hautdicke mittels 20-MHz-Sonographie gemessen. Nach 42 Tagen Applikationszeit wurde die Benefit/Risk Ratio für jedes Präparat berechnet. Hydrocortisonaceponat und Betamethasonvalerat vermitteln eine stärkere Blanching Response, weisen jedoch auch ein höheres atrophogenes Potential als Prednicarbat auf. Bezüglich der Benefit/Risk Ratio zeigen sich bei allen Substanzen keine relevanten Unterschiede. Unter den veränderten Bedingungen sind möglicherweise penetrationsbeeinflussende Faktoren wie der Hydratationsgrad des Stratum corneums von nur noch untergeordneter Bedeutung, so dass das pharmakokinetische Profil geglättet wird. Durch die Veränderung des Verfahrens muss jedoch die relativ hohe individuelle Schwankungsbreite mit Einschränkung der Validität in Kauf genommen werden.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Die Haut als Resorptionsorgan	1
1.2	Pharmakologie topischer Glukokortikoide	3
1.2.1	Pharmakokinetik	3
1.2.2	Pharmakodynamik	4
1.3	Klassifikation topischer Glukokortikoide	8
1.3.1	Historische Einteilung in Generationen	8
1.3.2	Klinische Einteilung nach Niedner	11
1.3.3	Therapeutischer Index und Benefit/Risk Ratio	12
1.4	GCP-konforme Testung der Wirksamkeit von Glukokortikoiden	13
2	Zielstellung	15
3	Material und Methodik	16
3.1	Studiendesign	16
3.2	Studienablauf	16
3.3	Studienziele	18
3.4	Studienpopulation	18
3.4.1	Einschlusskriterien	18
3.4.2	Ausschlusskriterien	19
3.4.3	Abbruchkriterien	19
3.5	Studienmedikation	20
3.5.1	Dosierung, Verpackung, Kennzeichnung und Lagerung	21
3.5.2	Randomisierung und Verblindung	22
3.6	Ermittlung der Glukokortikoid-Response	22
3.7	Erythrometrie	23
3.8	20-MHz-Sonographie	24
3.8.1	Besonderheiten der Hochfrequenz-Sonographie	25
3.8.2	Messung der Hautdicke	27
3.9	Ermittlung der Benefit/Risk Ratio	28
3.10	Prüfung der Verträglichkeit der Präparationen	28
3.11	Adverse Events	29
3.12	Biometrisches Konzept	29

4	Ergebnisse	30
4.1	Studienpopulation	30
4.2	Erythrometrie	30
4.3	20-MHz-Sonographie	35
4.4	Benefit/Risk Ratio	39
4.5	Verträglichkeitsscore	39
4.6	Adverse Events	39
5	Diskussion	40
5.1	Quantitative Einordnung der Benefit/Risk Ratio von Hydrocortisonaceponat	40
5.2	Vor- und Nachteile des abgewandelten Verfahrens zur Bestimmung der Blanching Response	41
5.3	Mögliche Störgrößen mit Einfluss auf die Messergebnisse der Erythrometrie	42
5.4	Konsequenzen aus den Studienergebnissen für die klinische Anwendung	44
6	Zusammenfassung	46
7	Literaturverzeichnis	49
8	Thesen	55
9	Tabellarischer Lebenslauf	
10	Selbstständigkeitserklärung	
11	Erklärung über frühere Promotionsversuche	
12	Danksagung	

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse Event
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BRR	Benefit/Risk Ratio
BR	Blanching Response
cGR	cytosolischer Glukokortikoidrezeptor
CIE	Commission International de l'Éclairage (Internationale Beleuchtungskommission)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
FDA	Food and Drug Administration (behördliche Lebensmittelüberwachung und Arzneimittelzulassungsbehörde der USA)
GCP	Good Clinical Practice (Gute klinische Praxis)
GK	Glukokortikoide
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (Internationale Konferenz zur Harmonisierung der Beurteilungskriterien von Human-Arzneimitteln als Basis der Arzneimittelzulassung in Europa, den USA und Japan)
NF- κ B	Nuclear-factor- κ B
SAE	Serious Adverse Event
Tab.	Tabelle
TGK	Topische Glukokortikoide
TIX	Therapeutischer Index

1 Einleitung

1.1 Die Haut als pharmakologisches Zielorgan

Die menschliche Haut erfüllt in erster Linie wichtige Schutzfunktionen. Sie verhindert das Eindringen von Mikroorganismen und toxischen Substanzen, schützt vor ultraviolettem Licht und mechanischen Verletzungen, reguliert die Körpertemperatur und ist am Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt des Körpers beteiligt. Den Langerhans-Zellen und Lymphozyten kommt eine immunologische Funktion zu. Weiterhin vermittelt die Haut taktile Empfindungen und hat soziale Bedeutung.

In der Lokaltherapie ist die Haut Applikationsorgan für Arzneimittel. Für die Wirksamkeit einer Substanz sind neben deren pharmakodynamischen und –kinetischen Eigenschaften (abhängig von chemischer Struktur, Vehikel, Zusatzstoffen) auch die Applikationsart und die Hautbeschaffenheit von Bedeutung. Diese ist abhängig von der Hautdicke, der Perfusion, und dem Hydratationszustand. Daher werden Medikamente aufgrund der jeweiligen besonderen anatomischen Bedingungen im Bereich von Skrotum, Kopf, Gesicht sowie in intertriginösen Arealen am stärksten und an den Fußsohlen am schwächsten resorbiert. Bei Säuglingen bis zum 6. Lebensmonat ist die Resorptionsgeschwindigkeit deutlich erhöht, da sie noch keine funktionell ausgereifte Hornschicht besitzen. Weiterhin ist die Resorptionsrate abhängig vom Ausmaß einer vorhandenen Dermatose. Von außen kann das Penetrationsvermögen zudem durch okklusive Applikationstechnik bis auf das Zehnfache erhöht werden (Korting, 1995; Niedner, 1996; Hatz, 1998).

Die Haut besteht aus den Schichten Epidermis, Korium und Subkutis (siehe Abb. 1). Die Epidermis ist ein mehrschichtiges, verhornendes Plattenepithel mit einer Dicke von 40 µm bis 1,6 mm. Zwischen den Keratinozyten sind Melanozyten und Langerhans-Zellen eingelagert. Es werden anhand des Differenzierungszustandes der epidermalen Keratinozyten die Schichten Stratum corneum, Stratum granulosum und Stratum germinativum (bestehend aus Stratum spinosum und Stratum basale) unterschieden. In der Plantarhaut existiert zusätzlich das Stratum lucidum zwischen Hornschicht und Stratum granulosum.

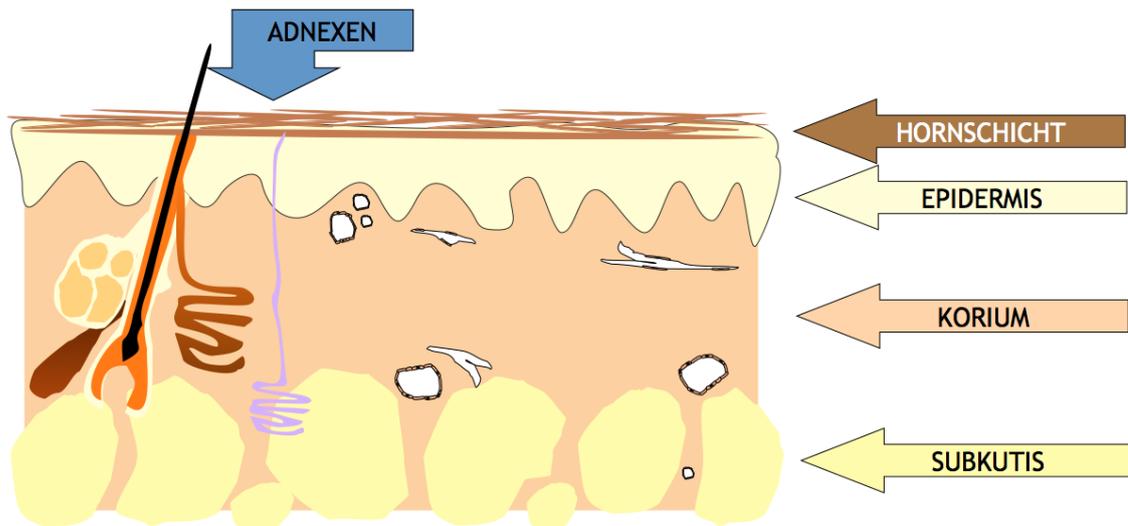


Abb. 1: Anatomie der Haut (schematische Darstellung)

Das Stratum corneum der Epidermis stellt den limitierenden Faktor für die Penetration von externen Substanzen durch die Epidermis dar. Es besteht aus abgeplatteten, vollständig verhornten, kernlosen Keratinozyten, welche in mehreren Schichten versetzt übereinander angeordnet sind. Im Interzellularraum befinden sich Lipide, welche aus den sog. „Odland bodies“ freigesetzt werden. Daher permeieren lipophile Substanzen besonders gut durch das Stratum corneum. Bei höherem Wassergehalt, z. B. durch Okklusion, nehmen der Hydratationszustand und damit die Aufnahme wasserlöslicher Substanzen zu (Korting, 1995). Die Hornschicht bildet jedoch nicht nur eine Barriere, sondern auch ein Reservoir, aus dem eingedrungene Substanzen langsam wieder abgegeben werden. So können auch kurz wirkende Stoffe zu einer langanhaltenden Wirkung gebracht werden, was Einfluss auf die Frequenz der Anwendung von topischen Pharmaka haben kann (Korting, 1995, Niedner, 1996; Gysler und Schäfer-Korting, 2001). Sowohl für die Freigabe des Wirkstoffes aus dem Vehikel als auch für den Wirkstofftransport aus dem Depot in tiefer gelegene Hautschichten ist die Diffusion nach dem Fick'schen Gesetz maßgebend (Agache, 2004b; Wohlrab et al. 2010). Nach Passage des Stratum corneum erfüllen die tight junctions der Keratinozyten und die Basalmembran eine weitere Barrierefunktion für Fremdstoffe. Die Hautoberfläche wird von gut vaskularisierten Hautanhangsgebilden, Schweißdrüsen und Haaren mit begleitenden Talgdrüsen durchbrochen. An diesen Stellen ist ein leichteres Eindringen von Substanzen möglich (Reich und Schmidt, 2007).

Die Menge des verfügbaren Wirkstoffes im Zielkompartiment ist neben der Absorption auch von der Metabolisierung und Elimination abhängig, welche wesentlich in der Dermis erfolgen. Das Stratum papillare der Dermis schließt sich an die Epidermis an und ist zellreicher als das darunter liegende dickere Stratum reticulare. Die Fibroblasten synthetisieren die erforderlichen Strukturkomponenten der Dermis, bestehend aus Kollagen- und Elastinfasern und der sog. Grundsubstanz, u. a. bestehend aus Proteoglykanen und Glykoproteinen (Agache, 2004a). Weiterhin befinden sich in der Dermis Nerven und Sinnesrezeptoren sowie ein oberflächlicher und ein tiefer Gefäßplexus. Diese Plexus dienen der Nutrition und der Thermoregulation. Pharmakologische Substanzen gelangen darüber in den Blutkreislauf und können zu systemischen Wirkungen führen. Der reiche Blutfluss ist sehr effizient und hält einen Konzentrationsgradienten zur Hautoberfläche aufrecht. Die gefäßfreie Epidermis wird durch Diffusion von Kapillaren der Papillarkörper ernährt, welche aus dem oberflächlichen, im Stratum reticulare der Dermis gelegenen Gefäßplexus hervorgehen (Mutschler et al., 2008). Die Verstoffwechslung von Substanzen erfolgt initial v. a. durch Cytochrom-P450-abhängige Enzyme. Hierbei können reaktive Zwischenprodukte entstehen, welche durch weitere Enzyme abgebaut werden, bis sie schließlich in die Gefäßplexus gelangen und über Nieren oder Leber ausgeschieden werden (Korting, 1995; Agache, 2004a, Reich und Schmidt, 2007).

1.2 Pharmakologie topischer Glukokortikoide

Bei der systemischen Therapie haben sich die Prednisolon-Äquivalenzdosen zur Einordnung der Wirkstärke der Glukokortikoide (GK) bewährt. Für die topische Glukokortikoidtherapie sind jedoch neben der Konzentration einer Substanz auch die Art des Vehikels und der Zusatzstoffe sowie das Ausmaß von entzündungshemmender und antiproliferativer Wirkungen für den klinischen Nutzen von Bedeutung. Zudem zeigen topische Glukokortikoide (TGK) präparate-bezogene und nicht ausschließlich dosisabhängige Wirkungsunterschiede, während die Wirkungen im Rahmen einer systemischen Therapie dosisabhängig bei allen GK gleich auslösbar sind (Hatz, 1998).

1.2.1 Pharmakokinetik

Der limitierende Faktor für die Penetration ist das Stratum corneum (s. o.). Das Vehikel beeinflusst dessen Barrierefunktion und setzt das GK in unterschiedlichem Maße frei. TGK gibt es in verschiedenen Vehikeln. Dazu gehören Cremes, Salben, Lotionen, Gele und Schaum-Präparationen. Das Vehikel hat Einfluss auf die jeweilige klinische

Wirkung des TGK, seine Potenz und die Verträglichkeit (Stoughton, 1992; Del Rosso und Friedlander, 2005). Penetrationssteigernde Wirkung haben lipophile Arzneistoffe, Salbengrundlagen, Zusatzstoffe wie Salicylsäure, Harnstoff, Propylenglykol oder Dimethylsulfoxid sowie okklusive Applikation (Reich und Schmidt, 2007). Zwischen dem Vehikel und dem Stratum corneum sowie zwischen dem sich dort bildenden Reservoir und tieferen Zellschichten besteht ein Konzentrationsgefälle. GK gelangen durch passive Diffusion zunächst in die Hornschicht und von dort in die tieferen Schichten von Epidermis und Dermis. Dort finden Metabolisierung und pharmakologische Wirkungen statt und ein Teil des Wirkstoffes wird durch Diffusion in Lymph- und Blutgefäße systemisch absorbiert (Högger, 2010).

Im Rahmen der kutanen Metabolisierung kann es sowohl zur Aktivierung als auch zur Inaktivierung von Wirkstoffen kommen. Die Vertreter der vierten Generation der TGK, zu denen u. a. Hydrocortisonaceponat und Prednicarbat gehören, sind Prodrugs. Diese inaktiven Doppellester permeieren aufgrund ihrer Lipophilie die Hautbarriere gut und werden in den tieferen Zellschichten durch Esterasen in die wirksame Form (17-Monoester) überführt. Vor Erreichen des Gefäßsystems findet erneut eine Metabolisierung statt. Dadurch entstehen weitgehend unwirksame Metaboliten (First-Pass-Effekt), die überwiegend renal eliminiert werden. Die Doppellester der TGK werden daher auch als „soft drugs“ oder „soft steroids“ bezeichnet (Hatz 1998; Gysler und Schäfer-Korting 2001; Högger, 2003; Reich und Schmidt, 2007; Wohlrab et al., 2010).

1.2.2 Pharmakodynamik

TGK haben vielfältige Wirkungen (Abb. 2). Diese Effekte bedingen den Einsatz v. a. in der Therapie von entzündlichen Erkrankungen des Bronchialsystems und der Haut. (Korting, 1995, Niedner, 1996; Schäfer-Korting und Korting, 2003).

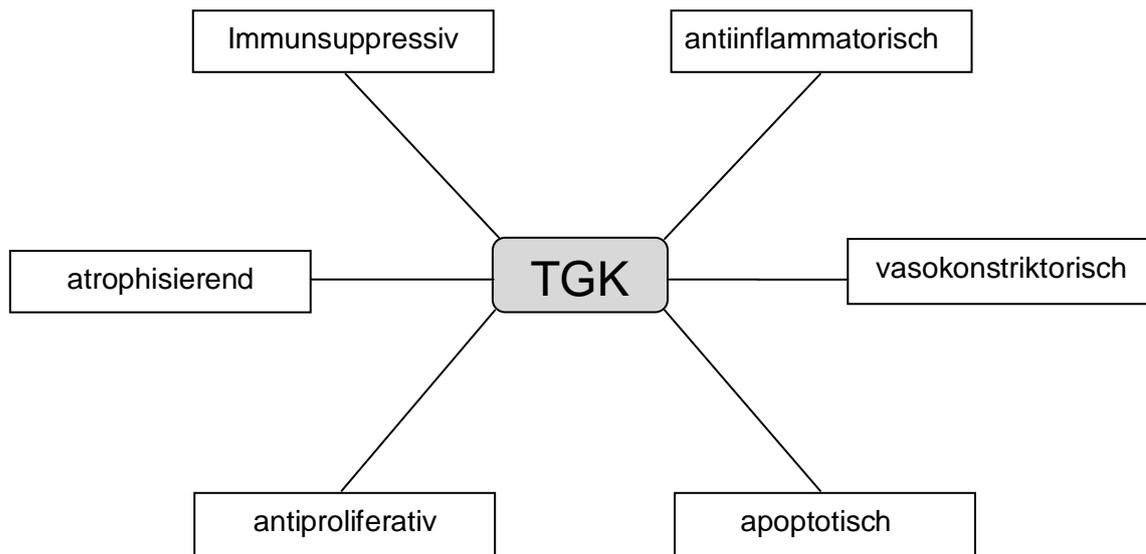


Abb. 2: Übersicht der Eigenschaften von TGK

Die Wirkungen werden sowohl auf genomischer als auch auf nicht-genomischer Ebene vermittelt. Die genomischen Wirkungen (siehe Abb. 3) sind rezeptorvermittelt und treten erst nach einer Latenzzeit auf (Horn et al., 2003; Wohlrab et al. 2010). Die lipophilen GK diffundieren durch die Plasmamembran und binden an cytosolische Glukokortikoidrezeptoren (cGR). Nach Bindung des Liganden an den cGR kommt es durch Abspaltung von Hitzeschockproteinen zur Dimerisierung des Rezeptors und zur Freilegung der Nukleären Lokalisierungssequenz. Der Hormon-Rezeptor-Komplex transloziert in den Zellkern und bindet dort an Glukokortikoid-responsive Elemente auf der DNA. Je nach Zielgen wird die Synthese von Regulatorproteinen wie z. B. des Nuclear-factor- κ B-Inhibitors (s. u.) in Lymphozyten und des Lipokortins beeinflusst. Diese Prozesse werden als Transaktivierung bezeichnet und treffen auch für zahlreiche Gene des Energiestoffwechsels zu. Weitere genomische Wirkmechanismen beruhen auf einer Interaktion von aktivierten GK-cGR-Komplexen mit Transkriptionsfaktoren wie z. B. Activator-protein-1 oder Nuclear-factor- κ B (NF- κ B) und führen zu deren Hemmung, was als Transrepression bezeichnet wird. NF- κ B regt in freier Form die Transkription einer Vielzahl proinflammatorischer Proteine an. Allgemein werden die antientzündlichen Wirkungen der GK mit der Transrepression und die Stoffwechseleffekte mit der Transaktivierung in Zusammenhang gebracht (Gysler und Schäfer-Korting 2001; Horn et al., 2003; Eberhardt und Kilz, 2003; Schäfer-Korting und Korting, 2003; Dziurla und Buttgerit, 2008).

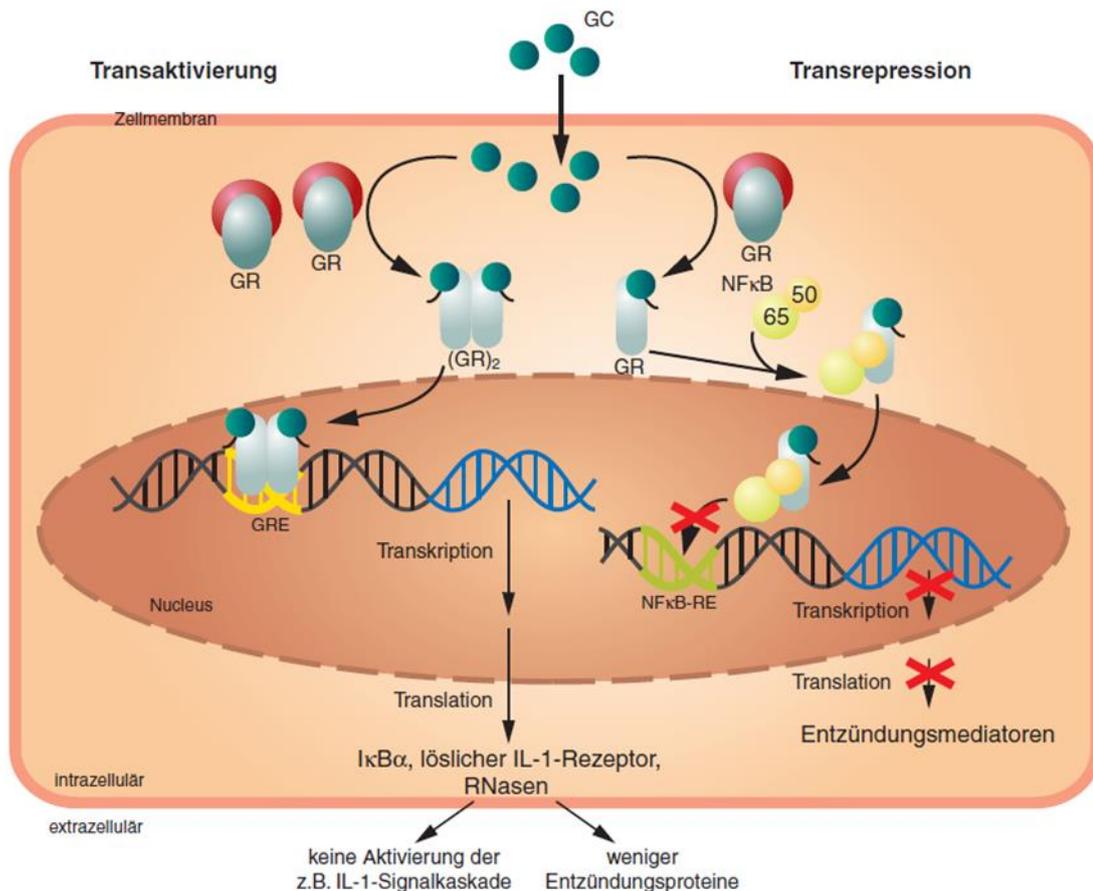


Abb. 3: Überblick über die genomischen Wirkmechanismen der TGK (aus Schäfer-Korting und Korting, 2003); GC = Glukokortikoid; GR = Glukokortikoidrezeptor; GRE = Glukokortikoid-responsive Elemente; NFκB = Nuclear-factor-κB; IκBα = zyttoplasmatisches Inhibitorprotein von NFκB

Zusätzlich zu den genomischen Effekten besitzen GK in sehr hohen Dosierungen (>200 mg Prednisolonäquivalent systemisch) schnell einsetzende, nicht-genomische Wirkungen (Schäfer-Korting und Korting, 2003). Diskutiert werden neben unspezifischen, physikochemischen Interaktionen mit biologischen Membranen auch Effekte durch Chaperone und spezifische Wirkungen durch Bindung an membranständige Glukokortikoidrezeptoren (Dziurla und Buttgerit, 2008). GK können sich in Lipiddoppelschichten einlagern und dadurch z. B. die Membran von Mastzellen stabilisieren. Dies verringert deren Degranulation und damit die Ausschüttung von Histamin und anderen Mediatoren (Gysler und Schäfer-Korting, 2001).

Als Ursache der Hautatrophie werden proliferationshemmende Eigenschaften der GK und Veränderungen des Protein- bzw. Kollagen-Stoffwechsels angesehen (Görmar et al., 1990). Bei In-vitro-Untersuchungen wurde gezeigt, dass GK konzentrationsabhängig das Zellwachstum hemmen. Halogenierte GK beeinträchtigen

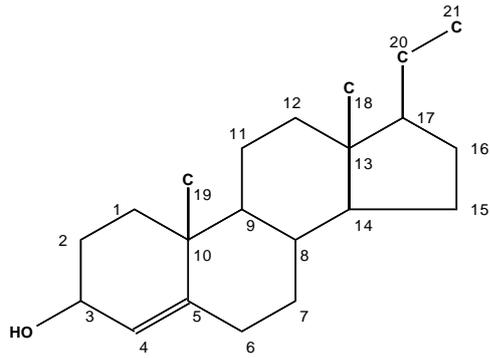
demnach das Zellwachstum und die Kollagen-Synthese stärker als Hydrocortisonaceponat und Prednicarbat, mit leichten Vorteilen für Hydrocortisonaceponat (Carella et al., 1988; Görmar et al., 1990). Die genauen molekularen Mechanismen des antiproliferativen Effektes von GK sind noch weitgehend unklar. Einflüsse auf den Zellzyklus mit Arrest in der G1/G0-Phase wurden beschrieben. Es wird angenommen, dass sowohl die direkte Genregulation als auch indirekte Effekte der Interaktion von Glukokortikoidrezeptoren mit anderen Transkriptionsfaktoren für die antiproliferativen Mechanismen verantwortlich sind (Lu, 2009).

Morphologisch beginnt die Hautatrophie nach drei bis 14 Tagen der Anwendung mit degenerativen Veränderungen in der Epidermis in Form von Reduktion der Zellgröße und Anzahl der Zellschichten. Histologische Veränderungen werden auch in der Dermis beobachtet. Hier führt der Einfluss der GK auf die Fibroblasten zu einer Reduktion der Kollagen- und Mukopolysaccharidsynthese. Es kommt zudem zur Verdünnung und zum Zerfall von Elastinfasern (Korting et al., 1992; Niedner, 1996; Del Rosso und Friedlander, 2005). Die antiproliferative Wirkung der GK führt zu einer eingeschränkten Barrierefunktion der Hornschicht, was wiederum einen erhöhten transepidermalen Flüssigkeitsverlust zur Folge hat. Es entsteht die sog. Pergamenthaut. Im atrophierten Gewebe dilatieren die oberen Hautgefäße, so dass sich Teleangiectasien ausbilden und die Gefäßfragilität gesteigert ist. In den ersten Wochen der Anwendung ist die Hautatrophie reversibel (Korting et al., 1992; Korting, 1995). Im Spätstadium der Atrophie kann es zur Ausbildung von irreversiblen Striae distensae kommen. Nach längerfristiger Anwendung von TGK können zudem im Gesicht akneiforme Hautveränderungen und eine periorale, rosazeartige Dermatitis auftreten. Die immunsuppressive Wirkung begünstigt und maskiert Infektionen. Systemische Reaktionen sind Suppression der Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrindenschse, Katarakt, Glaukom und Wachstumsretardierung im Kindesalter. Diese unerwünschten Wirkungen treten v. a. bei großflächiger Anwendung mit TGK der höheren Wirkstoffklassen und unter Okklusion sowie bei Kindern auf (Niedner, 1996; Hatz, 1998; Gysler und Schäfer-Korting 2001; Reich und Schmidt, 2007). Das Risiko für unerwünschte Wirkungen ist im Allgemeinen neben der Potenz des TGK und der Anwendungsdauer auch vom Applikationsort, dem Vehikel, der aufgetragenen Fläche im Verhältnis zum Körpergewicht, der verwendeten Menge des Präparates, dem Einsatz okklusiver Verbände sowie der Hautbeschaffenheit abhängig (Correale et al., 1999; Del Rosso und Friedlander, 2005).

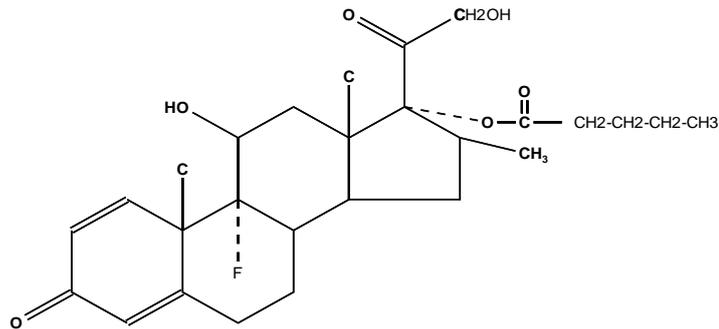
1.3 Klassifikation topischer Glukokortikoide

1.3.1 Historische Einteilung in Generationen

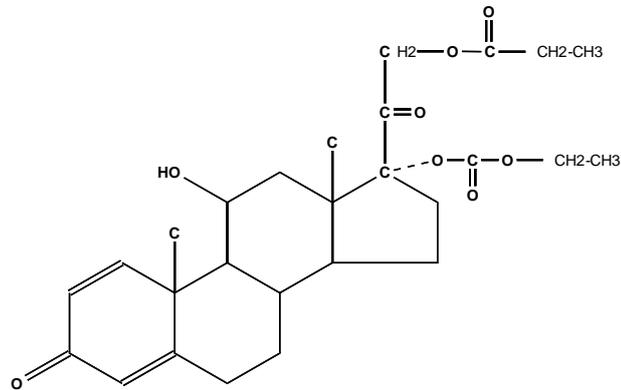
Für die äußerliche Anwendung wurden in den letzten Jahrzehnten vier Generationen von TGK entwickelt. Durch Änderung der chemischen Struktur des Ausgangsmoleküls (Einführung von Doppelbindungen, Methyl-Gruppen oder Halogen-Atomen) wurde zunächst die Wirkstärke potenziert. Allerdings war eine Steigerung der erwünschten Wirkungen zunächst mit einer Verstärkung unerwünschter Effekte verbunden. Später verfolgte man daher das Ziel, die unerwünschten Wirkungen im Verhältnis zu den erwünschten Wirkungen zu minimieren. Einzelne Substanzen höherer Generationen sind jedoch z. T. nicht so stark wirksam wie Substanzen einer niedrigeren Generation. Beispielsweise gilt Clobetasol, als Vertreter der zweiten Generation, als bisher stärkstes Glukokortikoidexternum (Görmar et al., 1990; Hatz, 1998). Die Abb. 4 zeigt stellvertretend die chemischen Strukturformeln des Steroidgrundgerüsts und der in dieser Arbeit untersuchten TGK.



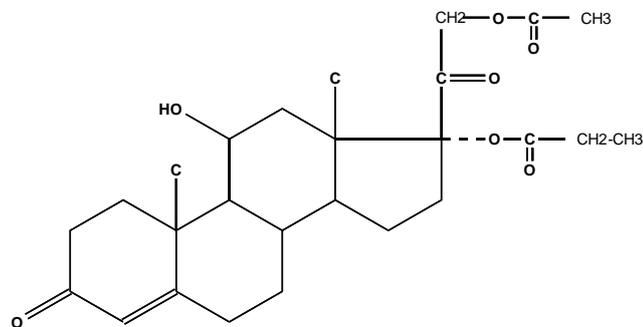
Pregn-4-en Grundgerüst



Betamethason-17-valerat



Prednicarbat



Hydrocortisonaceponat

Abb. 4: Strukturformeln ausgewählter TGK (nach Korting et al., 1992; Smith, 1993)

Bei der Einteilung der TGK in Generationen wird v. a. die zugrunde liegende chemische Gemeinsamkeit der Substanzen berücksichtigt. Von den systemischen GK wurden zuerst Hydrocortison und Prednisolon als Externa eingesetzt, welche sich durch geringe lokale Wirkstärke ohne wesentliche unerwünschte Wirkungen kennzeichnen. Durch Monohalogenierung des Steroidgerüsts an Position C6 oder C9 entstand die zweite Generation der TGK. So wurde die Wirkung verstärkt und die Penetration verbessert. Die dritte Generation ist gekennzeichnet durch Doppel- oder Mehrfachhalogenierungen, woraus sowohl eine stärkere Wirksamkeit als auch eine höhere Nebenwirkungsrate resultiert. Die Substanzen der vierten Generation leiten sich von Hydrocortison und Prednisolon ab, sind halogenfrei und an den Positionen C17 und C21 des Steroidgerüsts verestert. Es handelt sich dabei um Prodrugs, die gut in die Haut penetrieren und erst dort in die wirksame Form überführt werden. Anschließend werden sie durch kutane Enzyme vor Erreichen des Gefäßsystems zu weniger wirksamen Metaboliten abgebaut, wodurch systemische Wirkungen kaum auftreten (Reich und Schmidt, 2007). Damit entsprechen sie dem sog. „soft drug“-Prinzip (Gysler und Schäfer-Korting, 2001). Letztlich wurde die Wirkstärke etwas verringert, die unerwünschten Wirkungen jedoch überproportional reduziert (Hatz, 1998). Die Vertreter der vierten Generation werden aufgrund des günstigen Nutzen-Risiko-Profiles, insbesondere wegen der geringen antiproliferativen Wirkung, v. a. in der Ekzemtherapie eingesetzt. Tabelle 1 (Tab. 1) zeigt in Beispielen die Einteilung der TGK in Generationen.

Tab. 1: Einteilung TGK in Generationen

(nach Hatz, 1998 sowie Reich und Schmidt, 2007)

Generation	Vertreter
I	Hydrocortison, Hydrocortisonacetat, Prednisolon
II	Clobetasolpropionat, Triamcinolonacetonid, Fluocortolonpivalat, Clocortolonpivalat, Clocortolonhexanoat, Fluocortolonhexanoat, Betamethason-17-valerat
III	Fluocinolonacetonid, , Flumethasonprivalat, Difluocortolon
IV	Hydrocortisonaceponat, Prednicarbat, Hydrocortisonbutepirat, Methylprednisolonaceponat

1.3.2 Klinische Einteilung nach Niedner

Unabhängig von der Zugehörigkeit zu einer der Generationen hat sich in der Praxis die Einteilung der TGK nach ihrer Wirkstärke (auszugsweise in Tab. 2) bewährt.

Tab. 2: Einteilung der TGK in Wirkstärke-Klassen (nach Niedner, 1996)

Klasse	Generika	Konzentration (%)	Zubereitung
I	Hydrocortison	0,333	S
		0,500	S, Lo, C
	Hydrocortisonacetat	0,250	S
		1,000	S, C
	Prednisolon	0,250	C, S
		0,400	E (OW)
	Dexamethason	0,030	S, C
II	Hydrocortisonaceponat	0,100	S, C, FS
	Dexamethason	0,080	C
	Betamethasonvalerat	0,050	L, S, C
	Triamcinolonacetonid	0,100	S, C, HS, Lo
	Prednicarbat	0,250	S, FS, C, L
III	Momethasonfuroat	0,100	FC, C, L
	Betamethasonvalerat	0,100	S, C, Lo, L,
	Fluticasonpropionat	0,005	S
		0,050	C
	Diflucorolonvalerat	0,100	S, FS, C
IV	Diflucortolonvalerat	0,300	FS
	Clobetasolpropionat	0,050	L, S, C

C = Creme, E = Emulsion, FC = Fettcreme, FS = Fettsalbe, HS = Haftsalbe, L = Lösung, Lo = Lotion, S = Salbe

In Deutschland hat sich die Einteilung in vier Klassen nach Niedner etabliert. Darin werden auch die unterschiedlichen Konzentrationen einer Substanz sowie deren galenische Zubereitung berücksichtigt. Das gleiche GK in einem anderen Vehikel oder einer anderen Konzentration kann somit in mehreren Klassen vertreten sein (Correale

et al., 1999). TGK der Klasse I sind schwach wirksam, die der Klasse II mittelstark, der Klasse III stark und die Präparate der Klasse IV sehr stark wirksam. Niedner empfiehlt gemäß seiner Einteilung einen differenzierten therapeutischen Einsatz der Präparate. Vertreter der Klasse IV sollten nur kurzzeitig und die der Klasse III bei Dermatosen mit sehr starker Proliferation eingesetzt werden. Präparate der Klasse II können intertriginös und kurzzeitig auch bei Kindern mit proliferierenden Hauterkrankungen verwendet werden, solche der Klasse I bei entzündlichen Hautkrankheiten ohne verstärkte Proliferation sowie bevorzugt bei Kindern (Niedner, 1996; Hatz, 1998).

1.3.3 Therapeutischer Index und Benefit/Risk Ratio

Zwischen der Stärke der anti-entzündlichen Wirksamkeit und dem Risiko von unerwünschten Wirkungen der TGK besteht eine enge Korrelation (AWMF-Leitlinien-Register, 2003). Ziel ist es, die Relation zwischen erwünschten und unerwünschten Wirkungen zu verbessern. Bei den neu entwickelten TGK der vierten Generation konnte dieses Verhältnis bereits günstig beeinflusst werden, da deren antiproliferative Wirkung nur in geringem Maße auftritt (Niedner, 1996). In den Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft zur topischen Dermatotherapie mit GK wurde aus der zur Verfügung stehenden Literatur ein Therapeutischer Index (TIX) für die in Deutschland am häufigsten verordneten TGK entwickelt. Für dessen Berechnung wurden folgende Kriterien zu Grunde gelegt (Tab. 3).

Tab. 3: Kriterien zur Berechnung des Therapeutischen Index

Kriterium	Score	Faktor
Vasokonstriktion	0-3	4
Wirksamkeit bei atopischer Dermatitis im Vergleich mehrerer TGK	0-3	5
Summe 1		
Hautatrophie	0-3	6
Suppression der Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse	0-3	2
Allergenes Potential	0-3	1
Summe 2		
Therapeutischer Index: Summe 1/ Summe 2		

Es fließen sowohl Erkenntnisse aus objektiven Messmethoden als auch Erfahrungen aus der klinischen Anwendung ein. Die größte Wichtung hat mit dem Faktor 6 die Hautatrophie, gemessen mit hochfrequentem Ultraschall. Sie gilt als besonders

reproduzierbarer und objektiver Marker. Der TIX drückt das Verhältnis von erwünschten zu unerwünschten Wirkungen aus. Je höher der TIX-Wert, desto mehr überwiegen die erwünschten Wirkungen. Es lassen sich zwei Kategorien unterscheiden.

Kategorie 1: 1-<2 Punkte:

Das Verhältnis von erwünschten und unerwünschten Wirkungen ist in etwa ausgeglichen. Dazu zählen Präparate wie Betamethasonvalerat, Hydrocortison, Triamcinolonacetonid und Clobetasolpropionat.

Kategorie 2: 2-3 Punkte:

Die erwünschten Wirkungen überwiegen deutlich. Zu dieser Kategorie zählen Prednicarbat, Mometasonfuroat, Hydrocortisonbutyrat, Hydrocortisoaceponat und Methylprednisolonaceponat.

Zur Einordnung des Nutzen-Risiko-Profiles von TGK entwickelten Schäfer-Korting et al. (Schäfer-Korting et al., 1993; Schäfer-Korting und Gysler, 1999) ein Verfahren zur objektiven und quantitativen Evaluierung der TGK und definierten die Benefit/Risk Ratio (BRR). Diese erlaubt den Vergleich verschiedener Wirksubstanzen unter Berücksichtigung von Dosisaspekten und unerwünschten Wirkungen. Nach dem Verfahren von Schäfer-Korting et al. wird der Benefit indirekt durch Ermittlung der Blanching Response (BR) durch Erythrometrie und einem Klinischen Score nach einmaliger okklusiver Applikation über sechs Stunden ermittelt. Das Risiko der Hautatrophie wird nach sechswöchiger, zweimal täglicher Applikation durch hochfrequenten Ultraschall bestimmt. Die Korrelation beider Parameter wird dann berechnet und ergibt die BRR.

In vorhergehenden Studien (Flasch und Klaschka 1986; Schäfer-Korting et al., 1993) schienen die nicht halogenierten Doppellester Prednicarbat und Hydrocortisonaceponat überlegen im Vergleich zu Betamethasonvalerat.

1.4 Leitlinien-konforme Testung der Wirksamkeit von Glukokortikoiden

Für die Durchführung von klinischen Studien existieren international anerkannte, nach ethischen und wissenschaftlichen Gesichtspunkten aufgestellte Regeln, welche durch den Begriff „Good Clinical Practice“ (GCP) zusammengefasst werden. Die GCP ist ein internationaler Standard für Planung, Durchführung, Dokumentation und Berichterstattung von klinischen Prüfungen am Menschen. Die Einhaltung dieses

Standards schafft öffentliches Vertrauen, dass die Rechte, die Sicherheit und das Wohl der Prüfungsteilnehmer gemäß der Deklaration von Helsinki geschützt werden und die bei der klinischen Prüfung erhobenen Daten glaubwürdig sind (EMA CPMP/ICH/135/95, 2002).

GCP-Regeln existieren seit mehr als zwei Jahrzehnten. Im Rahmen der Harmonisierung zwischen den USA, Europa und Japan durch die ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) wurde 1996 die detaillierte ICH-GCP-Richtlinie E6 (Guideline for Good Clinical Practice) fertiggestellt und durch den Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) der EMA (European Medicines Agency) als europäische Leitlinie verabschiedet (EMA ICH Topic E 6 (R1) CPMP/ICH/135/95, 2002). In den USA wurde sie als „Guidance for Industry – E6 Good Clinical Practice: Consolidated Guidance“ durch die FDA (Food and Drug Administration) herausgegeben.

Neben den ICH-Grundsätzen zur Guten Klinischen Praxis werden dort die Rubriken, „Unabhängige Ethik-Kommission“, „Prüfer“, „Sponsor“, „Prüfplan und Prüfplanänderungen“, „Prüferinformation“, „Essentielle Dokumente für die Durchführung einer klinischen Prüfung“ abgehandelt.

Zur Testung von TGK wurde bereits 1987 von der EMA eine Leitlinie herausgegeben (EMA Directive 75/318/EEC, 1987), welche 2006 durch das Dokument „Questions and answer on guideline title: Clinical investigation of corticosteroids intended for use on the skin“ ergänzt wurde (EMA CHMP/EWP/21441/2006, 2006). Anhand dieser Leitlinie lassen sich zusammengefasst u. a. folgende grundlegende Prinzipien im Rahmen der Testung von TGK ableiten:

- Die Testung sollte in Form von randomisierten Doppelblindstudien erfolgen.
- Es sind Parallelgruppen- und Halbseitenvergleiche möglich.
- Die zu testende Substanz sollte mit dem Vehikel und etablierten TGK gleicher Potenz sowie mit stärkeren und schwächeren Substanzen verglichen werden.
- Neue Präparate sollten in verschiedenen Konzentrationen getestet werden.
- Wirksamkeit und Sicherheit sollten in Langzeitversuchen (Wochen bis Monate) evaluiert werden.

- Die durch TGK induzierte Vasokonstriktion, getestet mit dem Verfahren von McKenzie und Stoughton, kann als Maß für die antiinflammatorische Aktivität herangezogen werden.
- Das atrophogene Potential sollte nach Anwendung über mindestens vier Wochen evaluiert werden. Hierfür eignet sich u. a. die Sonographie.
- Die Verträglichkeit des Präparates und seiner Grundlage sollte ebenfalls evaluiert werden.
- Die Penetration und damit die Wirkstärke sowie das Ausmaß der unerwünschten Wirkungen sind von bestimmten Faktoren abhängig, deren Einfluss im Rahmen einer Studie berücksichtigt werden muss.

Die FDA publizierte 1995 eine Leitlinie zur Testung der Bioäquivalenz topischer dermatologischer Kortikosteroide (FDA Guidance for Industry: Topical dermatologic Corticosteroids: in vivo Bioequivalence, 1995). Im Mittelpunkt steht die Bewertung der Bioäquivalenz von TGK durch den Vasokonstriktionstest nach McKenzie und Stoughton als pharmakodynamisches Modell. Die Leitlinie beinhaltet u. a. konkrete Angaben zum Studiendesign, Ein- und Ausschlusskriterien, Studienbeschränkungen und Statistik, hier insbesondere bezüglich der Fallzahl.

2 Zielstellung

Ziel dieser Arbeit war es, den Nutzen und das Risiko unerwünschter Wirkungen von Hydrocortisonaceponat sowie den Referenzsubstanzen Prednicarbat und Betamethasonvalerat in Form der BRR zu objektivieren. Hierfür wurde eine monozentrische Studie nach ICH-GCP-Richtlinien durchgeführt. In insgesamt drei Studienphasen wurde als Parameter des Benefits die Vasokonstriktion mittels Erythrometrie gemessen. Stellvertretend für das Risiko erfolgte die Messung der Hautatrophie durch hochfrequenten Ultraschall. Das Standardverfahren zur Ermittlung der BRR von Schäfer-Korting und Gysler (Schäfer-Korting et al., 1993; Schäfer-Korting und Gysler, 1999) wurde abgewandelt, um die pharmakokinetischen Aspekte der Wirkung von TGK mehr zu berücksichtigen.

3 Material und Methodik

3.1 Studiendesign

Die Untersuchungen entsprechen einer monozentrischen, doppelblinden, randomisierten sowie Vehikel- und Referenz-kontrollierten Studie an gesunden Probanden. Sie dient der Evaluierung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Testpräparates Retef® AP Creme (enthält 0,1% Hydrocortisonaceponat) als zugelassenes Arzneimittel. Die Studie (EudraCT-Nr.: 2006-004358-25) fand mit zustimmendem Votum der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (vom 17. Januar 2007) statt und wurde unter Beachtung der geltenden Gesetze und Regularien, des deutschen Arzneimittelgesetzes, der Deklaration von Helsinki, der ICH-GCP-V-Richtlinien sowie der geltenden versicherungsrechtlichen Bedingungen durchgeführt. Sponsor der Studie war die Hans Karrer GmbH (Königsbrunn, Deutschland).

3.2 Studienablauf

Nach Rekrutierung der Probanden wurde, orientierend an der FDA-Richtlinie zur Testung von TGK (FDA Guidance for Industry: Topical dermatologic Corticosteroids: in vivo Bioequivalence, 1995), zunächst im Rahmen einer Vorstudie die Glukokortikoid-Response mittels Vasokonstriktionstest ermittelt. Die eigentliche Studie erfolgte mit den rekrutierten Respondern in drei Phasen (Abb. 5). Während der Baseline-Phase wurden die Ausgangswerte für die Zielparameter der Hautröte und der Koriumdicke von Tag -3 bis Tag -1 erhoben (Visit 1 bis Visit 3). Während der Applikationsphase (Tag 1 bis Tag 42) wurden die Präparationen zweimal täglich aufgetragen. Die Messungen erfolgten an den Tagen 4, 7, 14, 21, 28, 35 und 42 (Visit 4 bis Visit 10). Am Ende der Follow-up-Phase (Tag 63, Visit 11), drei Wochen nach Ende der Applikation, wurden die Zielparameter erneut bestimmt.

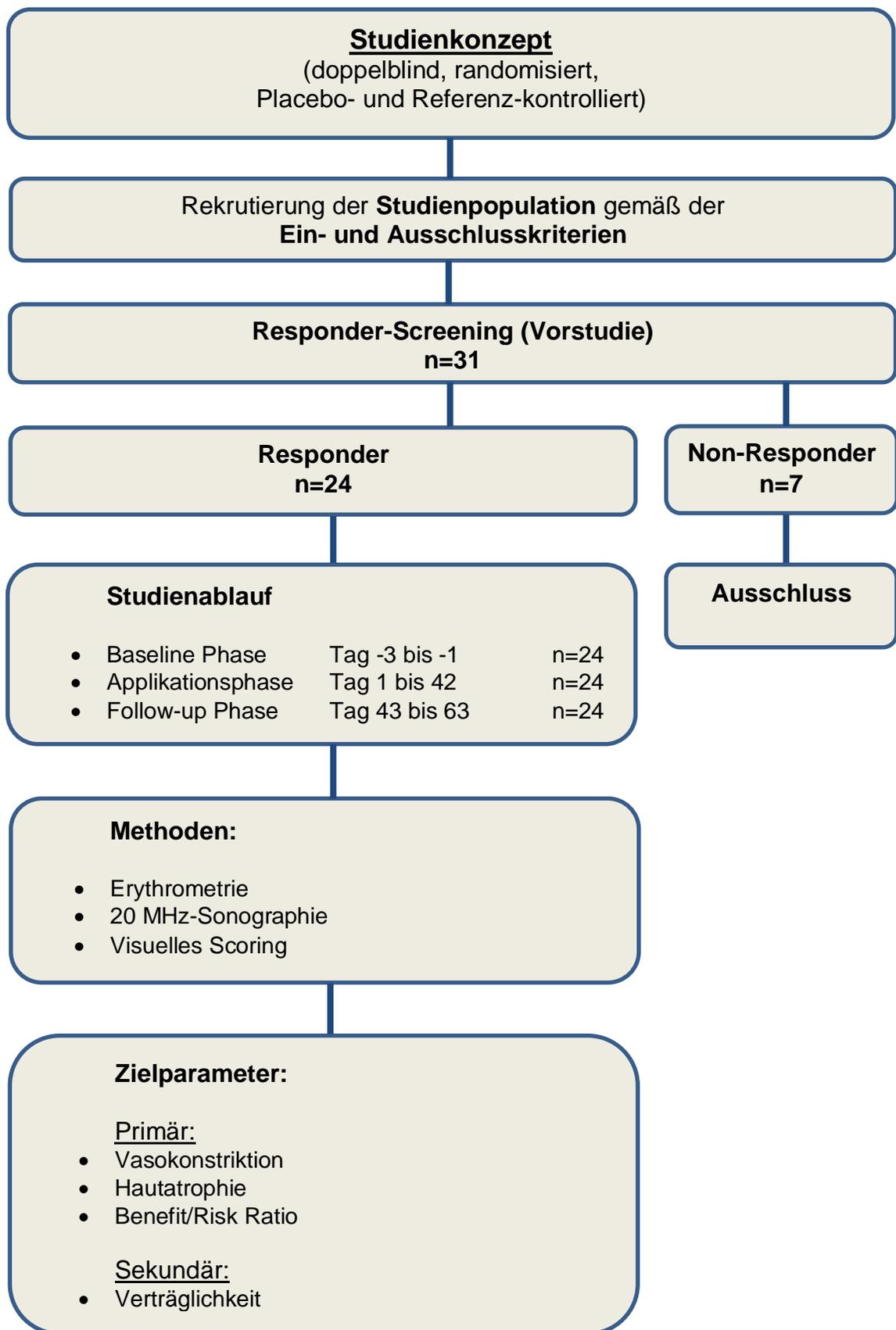


Abb. 5: Übersicht über das Studienkonzept

3.3 Studienziele

Das primäre Ziel der Studie war die Ermittlung der BRR für Hydrocortisonaceponat. In vorhergehenden Studien (Kerscher und Korting, 1992; Schäfer-Korting et al., 1993) wurde für die Referenzsubstanzen Prednicarbat und Betamethasonvalerat im selben Studiendesign die jeweilige Ratio bestimmt. Die hier erfolgte Ermittlung der BRR für Hydrocortisonaceponat soll eine vergleichende quantitative Einordnung ermöglichen. Primäre Endpunkte waren die Bestimmung der vasokonstriktorischen Antwort und die Abnahme der Koriumdicke im Applikationsareal und die daraus resultierende BRR.

3.4 Studienpopulation

Es wurden zunächst 31 gesunde Probanden im Alter zwischen 18 und 50 Jahren geschlechterspezifisch über das Online-Rekrutierungssystem des Zentrums für Klinische Studien Dermatologie (ZKSD) rekrutiert. Durch Anamnese und klinische Untersuchung wurde deren Eignung anhand der Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Alle Studienteilnehmer wurden über Studienablauf, Studienziel sowie potentielle Studienrisiken informiert und gaben vor Studieneinschluss schriftlich ihr Einverständnis zur Studienteilnahme.

3.4.1 Einschlusskriterien

Die Probanden mussten folgende Kriterien erfüllen:

- Freiwillige Teilnahme
- Alter zwischen 18 und 50 Jahren
- Vorliegen der schriftlichen Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie nach eingehender Aufklärung über Wesen, Risiken und Tragweite der klinischen Studie
- Positive Glukokortikoid-Response
- Frauen im gebärfähigen Alter, die bereit sind, während der Studie hormonelle Kontrazeption oder Intrauterinpeessar zu verwenden bzw. Frauen, die nachweislich sterilisiert sind
- Nicht-gebärfähige Frauen (z.B. mit Hysterektomie, bilateraler Ovarektomie, Tubenligatur) oder postmenopausale Frauen (definiert als Abwesenheit der Menstruationsblutung seit mehr als einem Jahr oder seit sechs Monaten mit Laborbestätigung des hormonellen Status)

3.4.2 Ausschlusskriterien

Die Probanden durften keines der folgenden Kriterien aufweisen:

- Systemische Arzneimitteltherapie innerhalb der letzten acht Wochen (orale Kontrazeptiva ausgeschlossen)
- Topische Therapie innerhalb der letzten acht Wochen vor Studienbeginn
- Topische Applikation von Kosmetika oder Pflegemitteln eine Woche vor Studienbeginn
- Negative Glukokortikoid-Response
- Vorliegen einer chronisch-entzündlichen oder die Barrierefunktion des Hautorgans beeinflussenden Haut- oder Systemerkrankung
- Vorliegen bzw. Auftreten folgender Nebenwirkungen: Hautatrophie, Striae cutis distensae, periorale Dermatitis, Steroid-Akne, Teleangiektasien, Follikulitis, Hypertrichosis, Pigmentverschiebungen, Hautmazeration, Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Rötung, Brennen, Juckreiz), allergische Hautreaktionen, Kontaktdermatitis, Hautirritation, Hauttrockenheit, akneähnliche Eruptionen, Hypopigmentierung, Störungen des Hormonhaushalts
- Probanden mit Unverträglichkeit oder Überempfindlichkeit gegen einen der Inhaltsstoffe der Prüfpräparationen bzw. der verwendeten Pflaster
- Probanden, die an einer der folgenden Erkrankungen leiden: Immunsuppression, Transplantatträger (außer Autotransplantate)
- Schwangere oder Stillende
- Frauen im gebärfähigen Alter, die keine hormonelle Kontrazeption oder Intrauterinpessar verwenden
- Nikotinabusus (Rauchen, Kautabak)
- Täglicher Konsum von Alkohol
- Genuss von mehr als fünf Tassen Kaffee pro Tag
- Drogenmissbrauch
- Unzuverlässigkeit oder mangelnde Kooperation des Probanden

3.4.3 Abbruchkriterien

Die Studienteilnehmer können jederzeit ohne Nennung von Gründen ihr Einverständnis zur Studienteilnahme zurückziehen.

Weitere Gründe für einen Abbruch sind:

- Vorliegen eines oder mehrerer Ausschlusskriterien
- Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen
- Unzuverlässigkeit des Probanden
- Schwerwiegende Protokollverletzungen, die insbesondere die Sicherheit des Probanden betreffen
- Kontaktabbruch zum Probanden
- Eintretende Schwangerschaft während der Studie

Zudem wird die Studie durch den Leiter der klinischen Prüfung / Hauptprüfer unverzüglich abgebrochen, wenn während der Studie eine unvorhergesehene Gefahr für den Teilnehmer bzw. den Prüfarzt offensichtlich wird. Im Falle eines Abbruchs wurden Studienabbrecher im Rahmen dieser Studie nicht ersetzt.

3.5 Studienmedikation

Tab. 4: Übersicht über Studienmedikation und Inhaltsstoffe

Präparat	Inhaltsstoffe
<u>Verum:</u> Retef® AP Creme (30 g)	1 g enthält: 1,27 mg Hydrocortisonaceponat weitere Bestandteile: weißes Vaseline, Octadecan-1-ol, Macrogol-1000-fettsäuremonoester (C14-C18), Fettalkohole (12-C14)-Gemisch, Benzylalkohol, gereinigtes Wasser
<u>Placebo:</u> Vehikel von Retef® AP Creme (30 g)	Wie Retef® AP Creme ohne Hydrocortisonaceponat Bestandteile: weißes Vaseline, Octadecan-1-ol, Macrogol-1000-fettsäuremonoester (C14-C18) Fettalkohole (12-C14)-Gemisch, Benzylalkohol, gereinigtes Wasser
<u>Referenz 1:</u> Dermatop® Creme (30 g)	1 g enthält: 2,5 mg Prednicarbat weitere Bestandteile: dünnflüssiges Paraffin, gereinigtes Wasser, Polysorbat 60, Benzylalkohol, Hexadecan-1-ol, Natriumedetat, Sorbitanstearat, Stearylalkohol, Octyldodecanol, Tetradecan-1-ol
<u>Referenz 2:</u> Celestan®-V- Creme (30 g)	1 g enthält: 1,22 mg Betamethasonvalerat weitere Bestandteile: weißes Vaseline, dickflüssiges Paraffin, Cetylstearylalkohol, Cetomacrogol 1000, Chlorocresol, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Phosphorsäure, Natriumhydroxidlösung (5 %), gereinigtes Wasser

Zur Ermittlung der Glukokortikoid-Response in der Vorstudie wurde Triamcinolonacetonid 0,1% verwendet (Volon A® Salbe). In der eigentlichen Studie wurden insgesamt vier verschiedene Präparationen durch den Sponsor der Studie (Hans Karrer GmbH, Königsbrunn, Germany) verblindet zur Verfügung gestellt (Tab. 4).

3.5.1 Dosierung, Verpackung, Kennzeichnung und Lagerung

Alle Studienpräparate sind zur topischen Anwendung am Menschen zugelassen und wurden den Probanden an Visit 3 ausgehändigt. Die Probanden wurden instruiert, zweimal täglich eine Fingerspitze (1 finger tip-unit, ca. 0,1 g) des jeweiligen Prüfpräparates auf die zuvor markierten Testareale von 4 x 4 cm an den volaren Unterarmen aufzutragen. Es wurden gemäß den FDA-Empfehlungen (FDA Guidance for Industry, 1995) Areale gewählt, welche im Bereich von 3 cm distal der Ellenbeuge bis 3 cm proximal des Handgelenkes lokalisiert sind. Die Applikationsareale sollten nach dem Auftragen für mindestens zehn Minuten nicht bedeckt und für mindestens zwei Stunden nicht gewaschen werden. Zudem wurde Sonnenbaden untersagt. Die Präparate wurden verblindet und mit entsprechender Kennzeichnung (s. u.) an die Studienteilnehmer ausgegeben. Jeder Proband erhielt zwei der vier Prüfpräparate gemäß Randomisierungsplan zum Auftragen im Halbseitenversuch. Alle Studienpräparate waren in 30 g-Tuben und in einem separaten Kit (Box) verpackt. Die Lagerung erfolgte zwischen +15 °C und +25 °C. Die Verpackung und Kennzeichnung der Präparate entsprechend Randomisierung wurde bei einem Lohnhersteller vorgenommen.

Auf den Kennzeichnungsentwürfen waren die folgenden Informationen enthalten:

- Name und Telefonnummer des Sponsors
- Name und Telefonnummer des Prüfers und der Prüfeinrichtung
- Studiencode
- Hinweis, dass die Präparate ausschließlich zur klinischen Prüfung bestimmt sind
- Anwendungshinweis
- Kodierung und Beschreibung der Testpräparate
- Probandennummer
- Lagerungshinweis
- Name und Adresse des Herstellers

- Chargenbezeichnung
- Herstellungsdatum
- Haltbarkeitsdatum
- Inhaltsstoffe
- Hinweis „Nur zur äußerlichen Anwendung“
- Hinweis „Von Kindern fernhalten“

Jeder Proband erhielt zudem ein Probandentagebuch mit individuellem Applikationsschema, dessen Handhabung vor Ausgabe der Studienmedikation erklärt wurde. Zudem erfolgten an jedem Visit Wägekontrollen der Präparate.

3.5.2 Randomisierung und Verblindung

Die Testpräparate wurden vom Sponsor verblindet zur Verfügung gestellt. Die Randomisierung erfolgte probandenspezifisch über ein computergestütztes Verfahren durch den Studienbiometriker, Prof. Dr. rer. nat. habil. Dr. h. c. R. Neubert (Institut für Pharmazie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg). Es wurde randomisiert, welches der Präparate an welchem Arm und an welchem Probanden getestet wurde. Die Randomisierungscodes wurden für die Prüfbehandlung verschlossen aufbewahrt und waren nur dem direkt an der Studiendurchführung beteiligten Studienpersonal zugänglich. Die Notfallkuverts, die eine Entblindung der Prüfpräparate ermöglichen, wurden vom Studienbiometriker für jeden Probanden erstellt und verschlossen im Prüfzentrum aufbewahrt.

3.6 Ermittlung der Glukokortikoid-Response

Um von den rekrutierten Probanden diejenigen zu identifizieren, welche die Eigenschaft aufweisen, auf die Applikation eines TGK mit einer Vasokonstriktion zu reagieren, erfolgte zunächst eine Vorstudie. In diesem Responder-Screening wurde ein bereits validiertes TGK (Triamcinolonacetonid; Volon A® Salbe) über sechs Stunden offen auf den linken Rücken paravertebral auf eine kreisrunde Fläche mit einem Durchmesser von 1 cm appliziert. Die GK-Response (Vasokonstriktion) wurde als vorhanden angesehen, wenn der gemessene a-Wert der Erythrometrie sechs Stunden nach der Applikation $\leq 85\%$ des Ausgangswertes betrug. Probanden, deren Reduktion des a-Wertes $> 85\%$ lag, wurden als Non-Responder identifiziert und ausgeschlossen (siehe Abschnitt 3.4.2 sowie Abb. 5).

3.7 Erythrometrie

Der primäre Zielparameter für den Nutzen ist die Vasokonstriktion, welche mit einer Abblassung der Hautröte (Blanching-Effekt) einhergeht. Der Vasokonstriktionstest gilt als Maß für die antiinflammatorische Aktivität eines TGK und korreliert eng mit der klinischen Wirksamkeit (Jonté und Plänitz, 1988; Stoughton, 1992; Gysler und Schäfer-Korting, 2001). Vergleichende Untersuchungen haben gezeigt, dass die Zuverlässigkeit der Erythrometrie größer ist als die des visuellen Ablesens durch einen Prüfarzt, wobei letzteres eine stärkere Diskriminierung aufzuweisen scheint (Kerscher, 1993; Schäfer-Korting et al., 1993).

Die Messungen erfolgten nach der sogenannten Tristimulus-Analyse (Minolta Chroma Meter CR-200; Minolta GmbH, Ahrensburg, Deutschland) des von der Haut reflektierten Lichts. Das Messobjekt (Hautareal) wird dabei mit einer Xenon-Blitzlampe beleuchtet, die ein weißes Licht ausstrahlt. Durch eine kugelförmige Konstruktion fällt das Licht aus allen Winkeln auf die Oberfläche des Messobjektes. Das senkrecht zur Oberfläche remittierte Licht wird auf drei Photodioden gelenkt, die jeweils mit einem Filter für rot, grün oder blau versehen sind. Der Lichtanteil, der die jeweiligen Photodioden erreicht, wird dann in einen Farbwert umgerechnet (Fullerton et al., 1996a; Welzel, 1997). Das Chromameter arbeitet mit dem $L^*a^*b^*$ -Farbmaßsystem der Commission International de l'Éclairage (CIE). Es ist durch drei Achsen definiert: a^* für rot-grün, b^* für gelb-blau und L^* bezeichnet die Helligkeit (Abb. 6). Die $L^*a^*b^*$ -Werte sind dimensionslos. Eine Abnahme des a -Wertes entspricht somit einer Abnahme der Rötung und damit einer Vasokonstriktion.

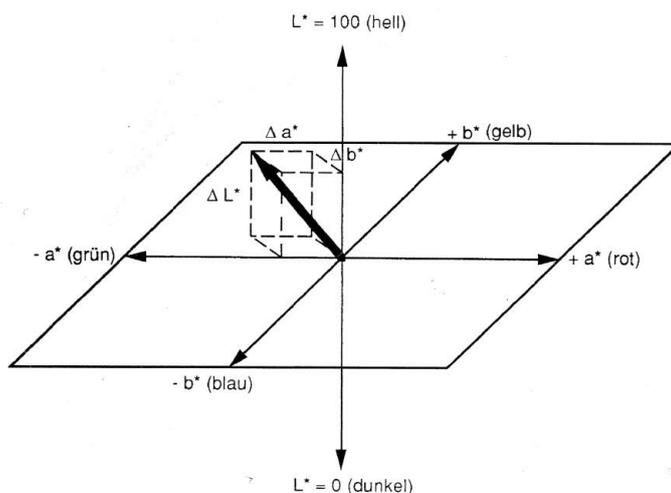


Abb. 6: Farbraumsystem der Commission International de l'Éclairage (aus Welzel, 1997)

Die Änderung des Rotwertes wurde nach den Richtlinien der „Standardization Group of the European Society of Contact Dermatitis“ (Fullerton et al., 1996a) bestimmt. Wie empfohlen, wurde ein offener Licht-Leit-Tubus verwendet und die CIE-Standardbeleuchtung D65 gewählt. Zu Beginn jedes Messtages fand eine Kalibrierung mit der Standard-Kalibrierkachel statt. Bei den Messungen wurde direktes Sonnenlicht vermieden. Der Messkopf wurde auf die Haut der waagrecht liegenden Unterarme senkrecht ohne Druck aufgesetzt. Das Auslösen des Messvorganges erfolgte sofort und zügig. Zwischen den drei Messungen pro Areal wurde das Colorimeter jeweils erneut aufgesetzt.

An den Tagen -3, -2, -1 (Visit 1 bis Visit 3) der Studie wurde der Ausgangswert E0 der Hautröte bestimmt. Dieser wurde als Mittelwert von jeweils drei Einzelmessungen an drei Tagen ermittelt. An den Tagen 4, 7, 14, 21, 28, 35 und 42 (Visit 4 bis Visit 10) wurde jeweils eine Stunde nach letztmaliger Applikation der Testpräparate durch den Probanden die vasokonstriktorische Antwort (α -Wert) ermittelt. Der Erythrometrie-Messwert nach x Tagen (Ex) wurde dann ins Verhältnis zum Ausgangswert E0 gesetzt und daraus der Vasokonstriktionsindex (Vlx) berechnet, um einen quantitativen Vergleich zu ermöglichen. Ex wurde jeweils als Mittelwert aus drei Einzelmessungen ermittelt. In gleicher Vorgehensweise wurde an Tag 63 (Visit 11), drei Wochen nach Ende der Applikation, erneut der Vasokonstriktionsindex bestimmt.

3.8 20-MHz-Sonographie

Zur Ermittlung der BRR von Hydrocortisonaceponat wurde als primärer Zielparameter für das Risiko die Abnahme der Hautdicke mittels digitaler Hochfrequenzsonographie bestimmt. Dieses Verfahren eignet sich gut, da es aufgrund der unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften der anatomischen Strukturen der Haut, welche wiederum mit unterschiedlichen Schallleitungseigenschaften einhergehen, eine Differenzierung der einzelnen Hautschichten ermöglicht (Altmeyer et al., 1992; Korting und Gottlöber, 1997; Vaillant, 2004). Zentrale Bedeutung haben dabei die Reflexionen oder Echos. Zu einer Reflexion des vom Schallkopf ausgesandten Schalls kommt es, wenn dieser auf Grenzflächen von Bereichen mit unterschiedlicher Impedanz (Produkt aus Dichte und Ausbreitungsgeschwindigkeit im Gewebe) trifft, wie es bei den Schichten der Haut der Fall ist. Beim Auftreffen des Schalls auf die Epidermis kommt es zu einem ersten Impedanzsprung, dem Eingangsecho. In gesunder Haut findet sich im Übergangsbereich zwischen Korium und Subkutis ein weiterer Impedanzsprung, das Ausgangsecho (Korting und Gottlöber, 1997). Die reflektierten Schallwellen werden

vom Transducer aufgefangen und in elektrische Impulse umgesetzt. Nach digitalisierter elektronischer Verarbeitung können diese eindimensional (A-Scan) oder zweidimensional (B-Scan) dargestellt werden. Unter Rückgriff auf die Distanz zwischen Eingangs- und Ausgangsecho lässt sich grundsätzlich die Hautdicke im Sinne der Gesamtdicke von Epidermis und Dermis ermitteln. Da koriales und subkutanes Gewebe oft eng miteinander verflochten sind, wurde die tatsächliche Dicke im B-Scan bestimmt (Abb. 7). Hierbei werden linear aneinandergereihte Echos elektronisch in Helligkeitswerte umgewandelt. Die Falschfarbenwidergabe ermöglicht eine Unterteilung in 256 Stufen, da das menschliche Auge nur 64 unterschiedliche Graustufen unterscheiden kann (Korting und Gottlöber, 1997).

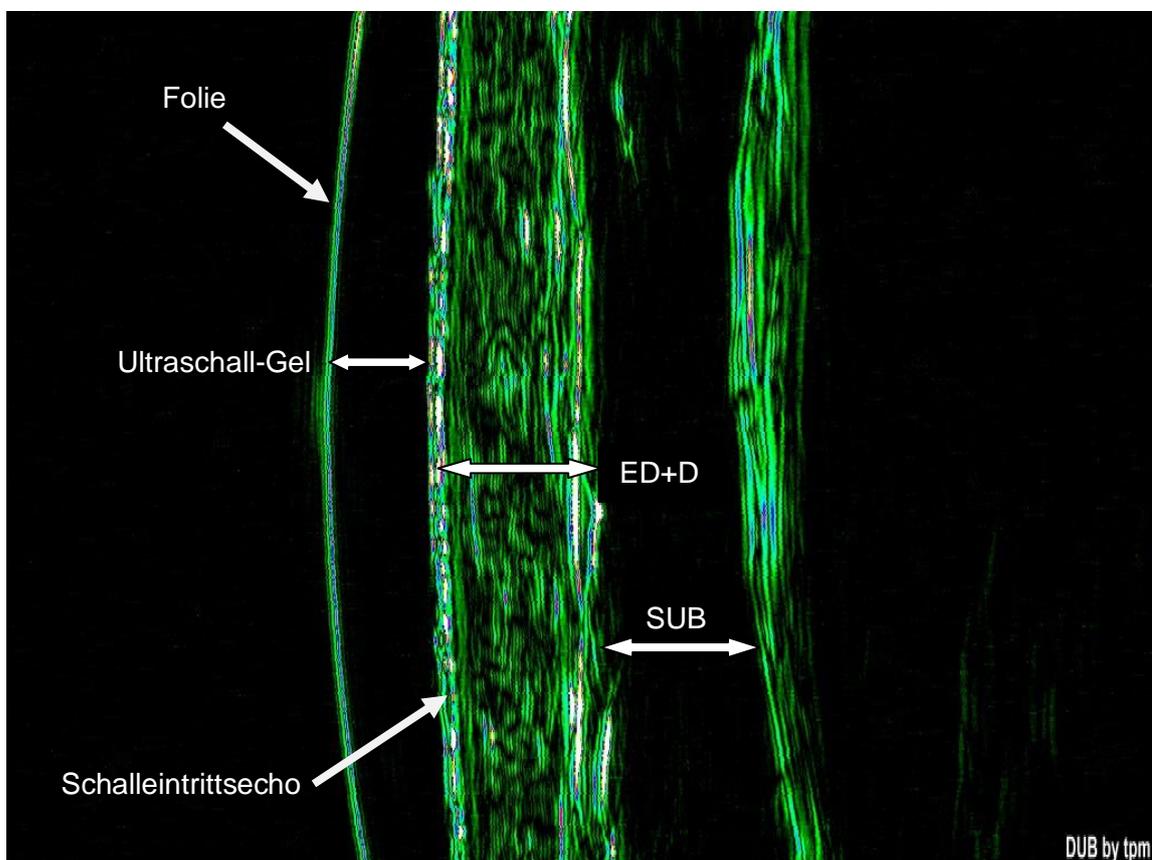


Abb. 7: Ultraschall-B-Scan gesunder Haut.

ED = Epidermis; D = Dermis; SUB = Subkutanes Fettgewebe

3.8.1 Besonderheiten der Hochfrequenz-Sonographie

Damit der Schall überhaupt in die Haut eindringt und nicht an der Grenze zwischen Luft und Haut total reflektiert wird, stellt man in der Regel einen Kontakt mittels Gel her. Die Hochfrequenz-Sonographie der Haut unterscheidet sich jedoch technisch von der in

anderen Fachbereichen angewandten Sonographie, wo niedrigere Frequenzen und andere Schallköpfe eingesetzt werden.

Für die Hautsonographie mit einem in der Dermatologie üblichen 20-MHz-Schallkopf ist eine Ankopplung an die Epidermis mit Hilfe von destilliertem Wasser notwendig, das als sog. Vorlaufstrecke dient. Dies ermöglicht einerseits eine homogene Darstellung, andererseits die notwendige Platzierung des Schallkopfes in einem gewissen Abstand von der Hautoberfläche. Dies erklärt sich durch das Schallprofil. Man unterscheidet ein nahes und ein weites Feld, welche durch die fokale Zone getrennt sind (Abb. 8).

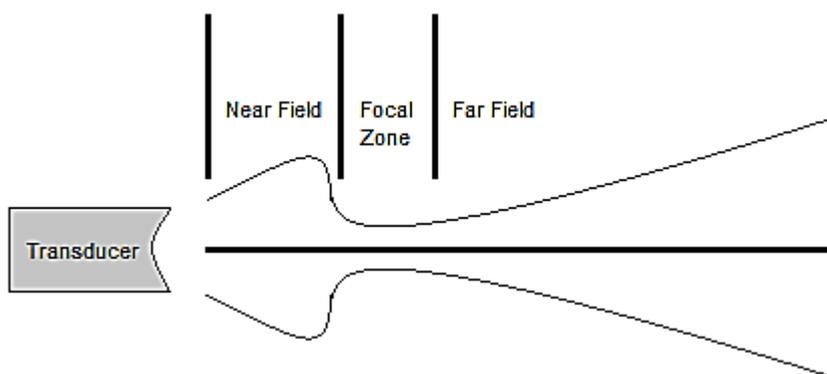


Abb. 8: Schema des Ultraschallprofils (nach Höss et al., 1992)

In der Ebene des nahen Feldes überlappen sich Wellen aus dem Zentrum und dem Rand des oszillierenden Kristalls. Aufgrund der Schwankungen des Schalldruckes eignet sich das nahe Feld nicht für medizinische Fragestellungen. Die fokale Zone hingegen erzeugt die maximale laterale Auflösung. Daher wird der Transducer mit einer optimalen Distanz zum Untersuchungsareal in den Applikator des Schallkopfes eingebaut, so dass die Ebene der fokalen Zone direkt unterhalb der Hautoberfläche liegt (Altmeyer et al., 1992; Höss et al., 1992). Da sich bei 24 Probanden mit jeweils zwei Messarealen und wiederum jeweils drei horizontalen und drei vertikalen B-Mode-Bildern pro Areal das offene System der Wasservorlaufstrecke als unpraktisch erwies, veränderten wir den Messaufbau mit Hilfe einer handelsüblichen Frischhaltefolie aus PVC, die über den Messkopf am Ende der Vorlaufstrecke gespannt wurde (Abb. 9). Zur Ankopplung dieser Folie an die Hautoberfläche wurde hydrophiles Ultraschallgel verwendet. Die evtl. vorhandenen kleinen Artefaktechos durch Blasen im Gel wurden in Kauf genommen, da nicht die genaue Auflösung der einzelnen Strukturen, sondern ausschließlich die Messung der Hautdicke im Vordergrund stand.

Es wurde der 20-MHz-Schallkopf DUB-20-S der Firma Taberna pro medicum (Lüneburg, Germany) verwendet (Abb. 9). Neben Therapiestudien findet die Sonographie Einsatz v. a. zur Operationsplanung in der dermatologischen Tumorchirurgie sowie im Rahmen der Verlaufsbeurteilung bei entzündlichen Dermatosen. Die Frequenz von 20 MHz geht mit einer Eindringtiefe von etwa 7-10 mm und einer Bildbreite von 12,8 mm einher. Die axiale Auflösung wird in der Literatur mit 80 μm und die laterale Auflösung mit 200 μm angegeben (Altmeyer et al., 1992; Korting und Gottlöber, 1997).

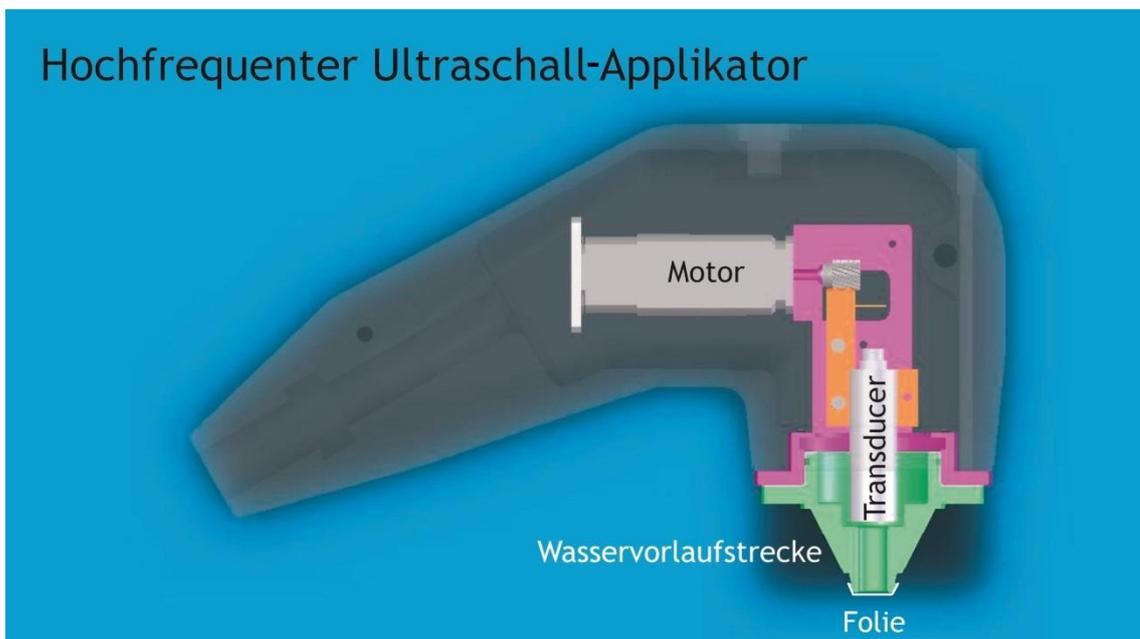


Abb. 9: Versuchsaufbau des Schallkopfes DUB-20-S; Abwandlung in dieser Studie durch Vorspannen einer PVC-Folie (mit freundlicher Genehmigung von Taberna pro medicum, Lüneburg, Germany)

3.8.2 Messung der Hautdicke

Auch für die Hautdicke wurde ein Ausgangswert D_0 bestimmt. Dieser ergibt sich aus dem Mittelwert von jeweils fünf Einzelmessungen aus drei horizontalen und drei vertikalen B-Mode-Bildern jeweils an den Tagen -3, -2 und -1. An den Tagen 4, 7, 14, 21, 28, 36 und 42 (Visit 4 bis Visit 10) wurde eine Stunde nach letztmaliger Applikation die Hautdicke (HD) gemessen und ins Verhältnis zum Ausgangswert D_0 gesetzt, um einen Hautdicken-Index (HDx) zu definieren. HD wurde auch hier als Mittelwert aus fünf Einzelmessungen aus jeweils drei horizontalen und drei vertikalen B-Mode-Bildern bestimmt. HDx wurde im Rahmen des Follow-up an Tag 63 (Visit 11) erneut bestimmt.

3.9 Ermittlung der Benefit/Risk Ratio

Für das bisher favorisierte Standardverfahren zur Berechnung der BRR erfolgte die Ermittlung der vasokonstriktorischen Antwort nach der Methode von McKenzie und Stoughton nach einmaliger und okklusiver Applikation der Testsubstanz (Schäfer-Korting et al., 1993; Schäfer-Korting und Gysler, 1999). Dabei stehen die aktiven Substanzen und deren pharmakologischen Eigenschaften, bedingt durch die veränderten Penetrationsbedingungen unter Okklusion, im Vordergrund (Wohlrab et al., 2010). In der vorliegenden Studie wurden die Penetrationsbedingungen durch offene Applikation und längere Applikationszeit so verändert, dass die pharmakokinetischen Gesamtbedingungen für die Präparationen realitätsnaher abgebildet werden. In Anlehnung an das Verfahren von Schäfer-Korting und Gysler zur Berechnung der BRR wurde das Ausmaß der vasokonstriktorischen Antwort zum Ausmaß der Hautatrophie ins Verhältnis gesetzt. Das Ausmaß des Blanching-Effektes ergibt sich dabei aus der prozentualen Reduktion des α -Wertes in der Erythrometrie nach zweimal täglicher Applikation über vier Tage und das Ausmaß der Atrophie aus der prozentualen Reduktion der Hautdicke nach zweimal täglicher Applikation über 42 Tage (Wohlrab et al., 2010).

3.10 Prüfung der Verträglichkeit der Präparationen

Als sekundärer Zielparameter wurde die Verträglichkeit für die Prüfpräparate in Visit 4 bis 11 durch folgenden Score ermittelt:

- 1 = unauffällig (gute Verträglichkeit ohne Hautirritationen)
- 2 = leichtes Erythem (mit dem bloßen Auge erkennbare Rötung der Haut im Testareal durch gesteigerte lokale Hyperämie mit vorübergehendem Verschwinden bei Druckeinwirkung auf die Haut)
- 3 = Eczéma craquelée (Exsikkationsekzem mit netzförmigen Rhagaden des Stratum corneum, evtl. mit Rötung, Nässen, feiner Schuppung und Krustenbildung)
- 4 = Striae distensae (millimeterbreite, lineare Risse im Bindegewebe der Dermis mit sekundärer epidermaler Atrophie, initial rot-violett und leicht erhaben, später flach und weiß)

3.11 Adverse Events

Als Adverse Events (AE) werden alle unerwünschten Ereignisse bezeichnet, die während einer klinischen Studie auftreten, unabhängig von einem möglichen kausalen Zusammenhang mit der Anwendung der Präparate. An jeder Visite wurde nach einem solchen Ereignis gefragt und, falls eingetreten, dieses dokumentiert.

3.12 Biometrisches Konzept

Orientierend an den Leitlinien der FDA zur Testung von TGK (FDA Guidance for Industry, 1995) sowie an vorhergehenden Studien mit gleichen Zielparametern und ähnlichem Studiendesign (Dykes et al., 1988; Kerscher und Korting, 1992; Schäfer-Korting et al., 1993; Korting et al., 2002), verzichteten wir auf eine Fallzahlschätzung und legten die Rekrutierung von 24 Responder-Probanden als angestrebte Probanden-Anzahl fest.

Die biometrische Auswertung erfolgte durch den Studienbiometriker Herrn Prof. Dr. rer. nat. habil. Dr. h. c. R. Neubert (Institut für Pharmazie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg). Zur biometrischen Auswertung wurden zunächst statistische Kennzahlen (Minimum, Maximum, Median, Mittelwert und Standardabweichung) berechnet. Zur Auswertung der Daten vor und während der Applikation kam der Wilcoxon-Test für zusammengehörige Paare zur Anwendung. Mit Hilfe der Student-Newman-Keuls-Methode wurden die Präparationen untereinander verglichen. Das Signifikanzniveau für Unterschiede wurde mit $p \leq 0,05$ definiert.

4 Ergebnisse

4.1 Studienpopulation

An der Studie nahmen 18 weibliche und 13 männliche Probanden (n = 31) mit Hauttyp II teil. Von diesen 31 Probanden waren 24 Responder und wurden in die eigentliche Studie eingeschlossen. Alle 24 Probanden beendeten die Studie. Die restlichen sieben der 31 Probanden wurden als Non-Responder identifiziert und nach der Screeningphase planmäßig ausgeschlossen. Die Daten der untersuchten Probanden sind in Tab. 5 dargestellt.

Tab. 5: Daten der Studienpopulation

Geschlecht	Total	31
	Weiblich	18
	Männlich	13
Alter in Jahren	Mittelwert	26,8
	Min.	21
	Max.	47
Gewicht in kg	Mittelwert	68,2
	Min.	45
	Max.	110
Größe in cm	Mittelwert	173,9
	Min.	156
	Max.	194

4.2 Erythrometrie

Die Prüfsubstanz Hydrocortisonaceponat (Präparat Retef® AP Creme) sowie die Referenzsubstanzen Prednicarbat (Präparat Dermatop® Creme) und Betamethasonvalerat (Präparat Celestan®-V Creme) vermitteln über den gesamten Applikationszeitraum jeweils einen weitgehend konstanten vasokonstriktorisches Effekt (Abnahme des Erythrometrie a-Wertes entspricht der BR). Verglichen mit dem Baseline a-Wert des gleichen Areals ist der Unterschied für alle Präparate an den meisten Messtagen statistisch signifikant (Abb. 10 bis Abb. 12). Auch das steroidfreie Vehikel zeigt eine signifikante Abnahme des a-Wertes, allerdings lässt sich ein deutlicher quantitativer Unterschied zu den anderen Testpräparaten erkennen (Abb. 13).

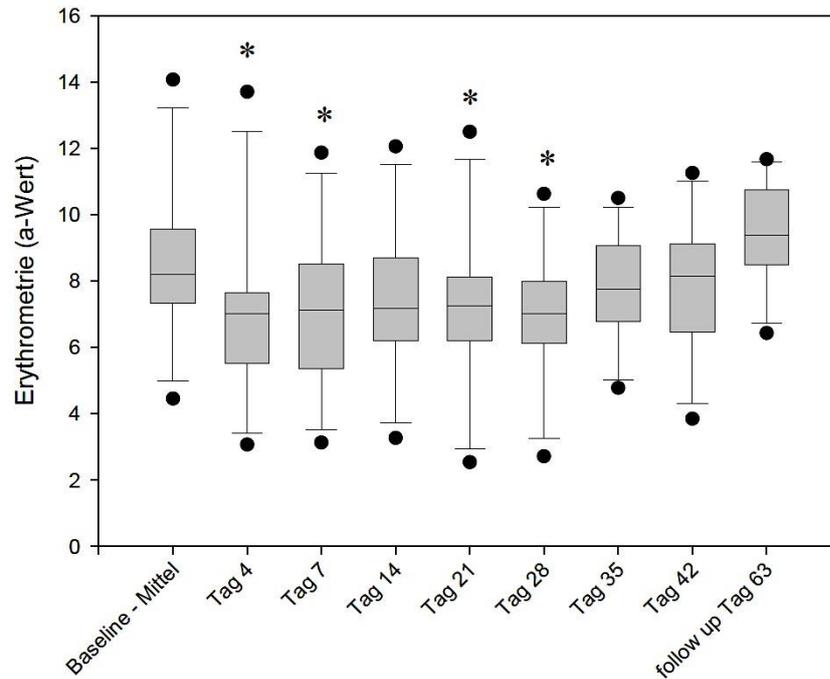


Abb. 10: Boxplot-Darstellung der Erythrometrie-a-Werte von Hydrocortisonaceponat (Verum, Präparat Retef® AP Creme); statistische Signifikanz im Vergleich zur Baseline $p \leq 0,05$

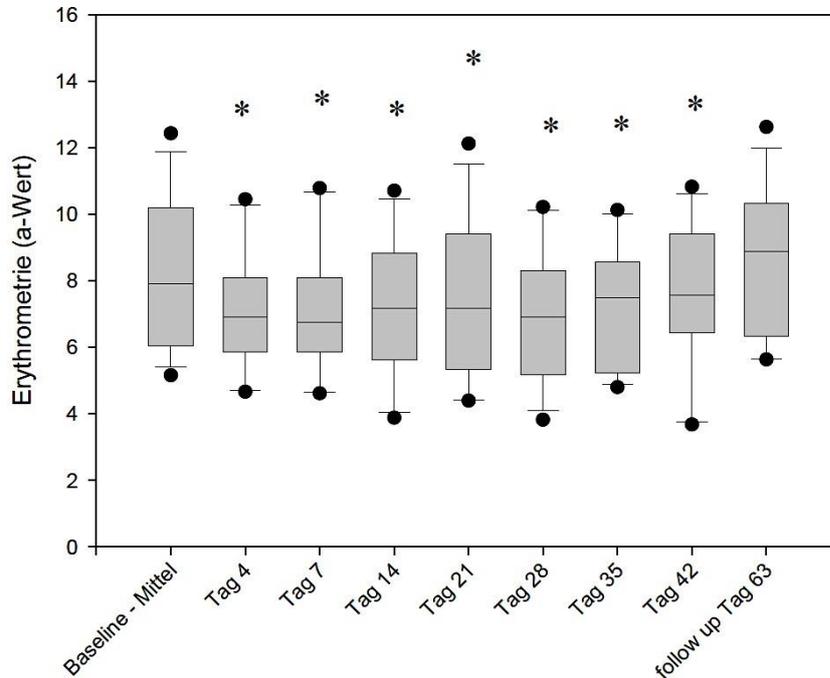


Abb. 11: Boxplot-Darstellung der Erythrometrie-a-Werte von Prednicarbat (Referenz 1, Präparat Dermatop® Creme); statistische Signifikanz im Vergleich zur Baseline $p \leq 0,05$

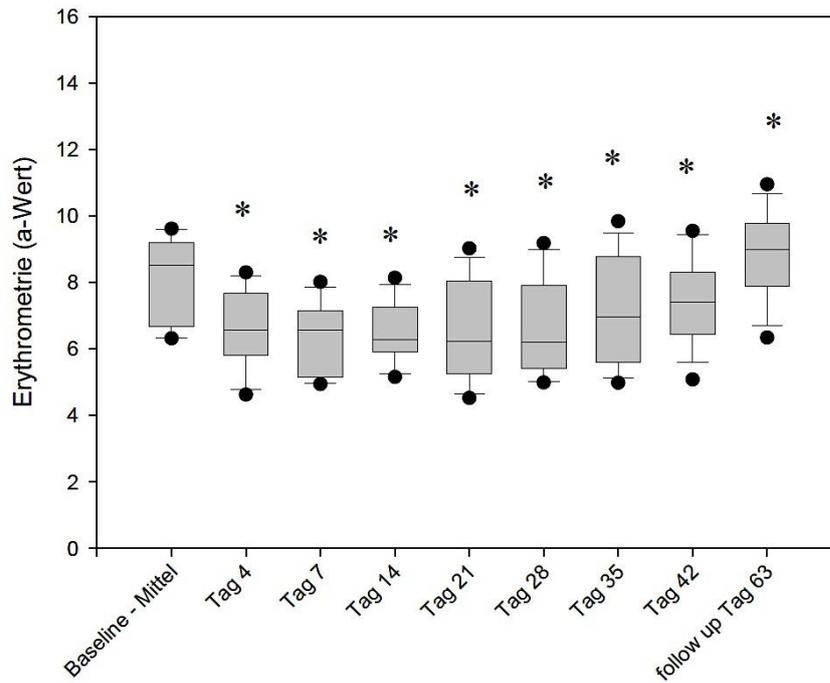


Abb. 12: Boxplot-Darstellung der Erythrometrie-a-Werte von Betamethasonvalerat (Referenz 2, Präparat: Celestan®-V Creme); statistische Signifikanz im Vergleich zur Baseline $p \leq 0,05$

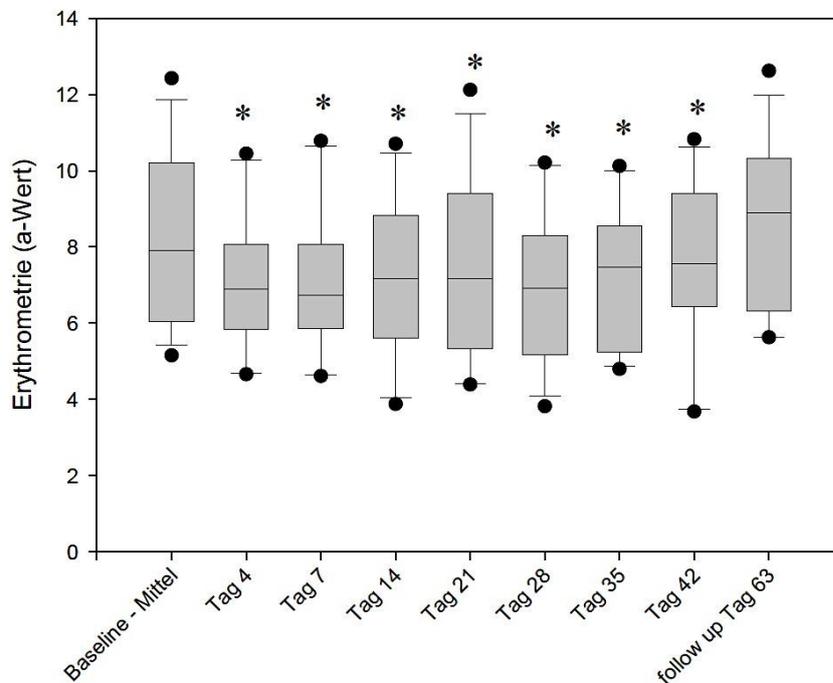


Abb. 13: Boxplot-Darstellung der Erythrometrie-a-Werte des Vehikels von Retef® AP Creme (Placebo); statistische Signifikanz im Vergleich zur Baseline $p \leq 0,05$

Bereits nach vier Tagen Applikation kommt es bei Hydrocortisonaceponat (Retef® AP Creme) und Betamethasonvalerat (Celestan®-V Creme) zu einer ca. 20%igen Reduktion des a-Wertes der Erythrometrie, Prednicarbat (Dermatop® Creme) zeigt nach gleicher Applikationsdauer nur eine Reduktion um ca. 12-13% im Vergleich zum Baseline-Wert. Mit zunehmender Applikationszeit zeigt sich eine Zunahme der interindividuellen Schwankungsbreite und die zu Beginn der Applikation festgestellten Unterschiede werden zunehmend unscharf (Wohlrab et al., 2010) (Abb. 14).

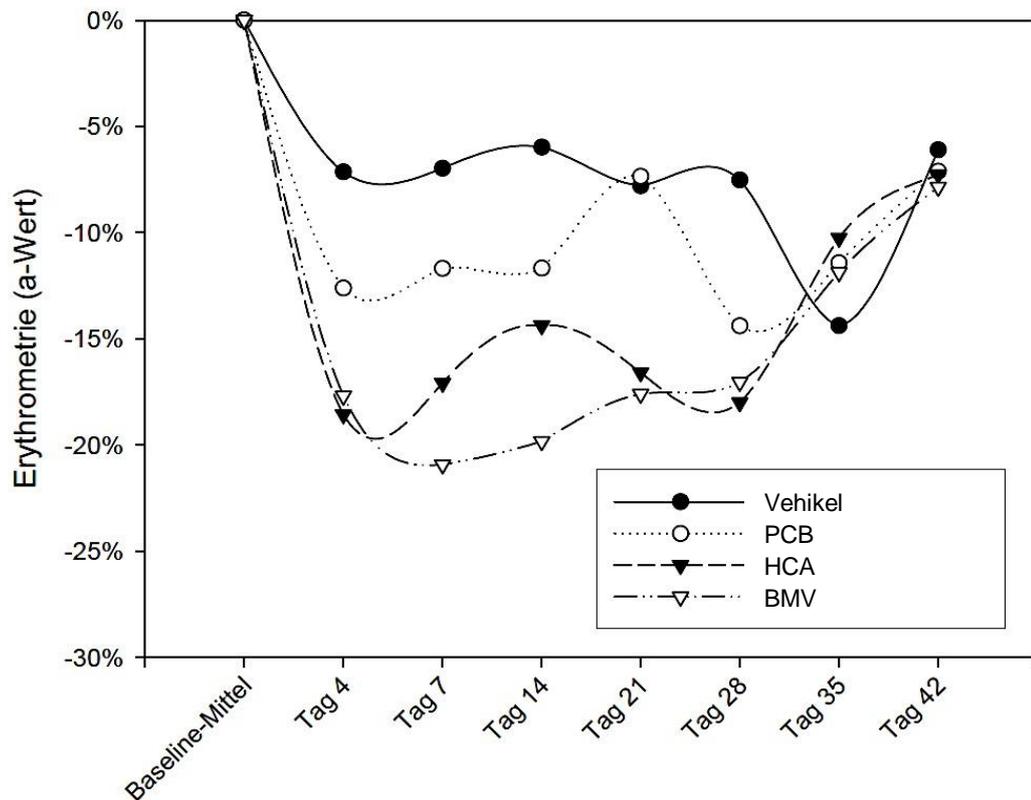


Abb.14: Relativer Blanching-Effekt im zeitlichen Verlauf;
(PCB = Prednicarbat; HCA = Hydrocortisonaceponat; BMV = Betamethasonvalerat)

Im Vergleich der Präparate zum Vehikel finden sich lediglich an den Tagen 7 und 14 für Betamethasonvalerat (Präparat: Celestan®-V Creme) signifikant niedrigere a-Werte (siehe Abb. 15 und Abb. 16).

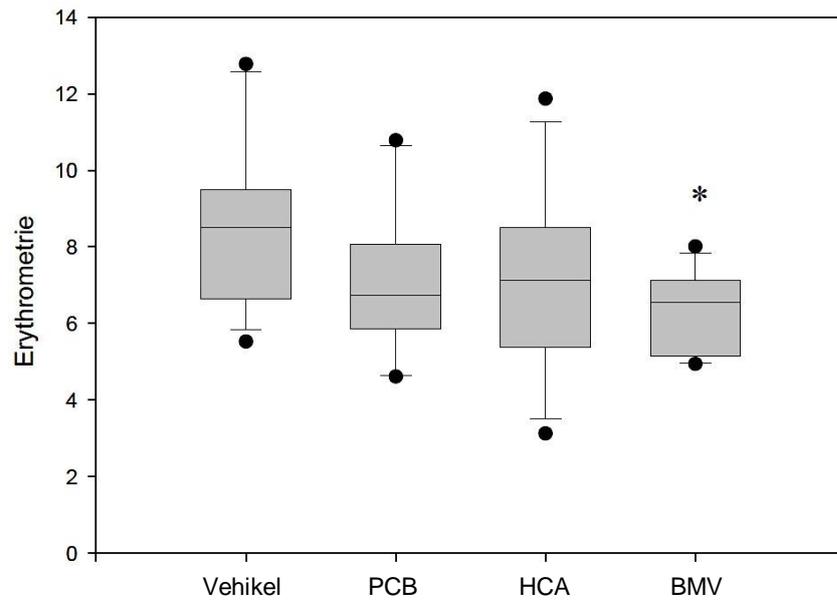


Abb. 15: Boxplot-Darstellung der Erythrometrie-a-Werte der wirkstoffhaltigen Präparate an Tag 7; statistische Signifikanz im Vergleich zum Vehikel $p \leq 0,05$; (PCB = Prednicarbat; HCA = Hydrocortisonaceponat; BMV = Betamethasonvalerat)

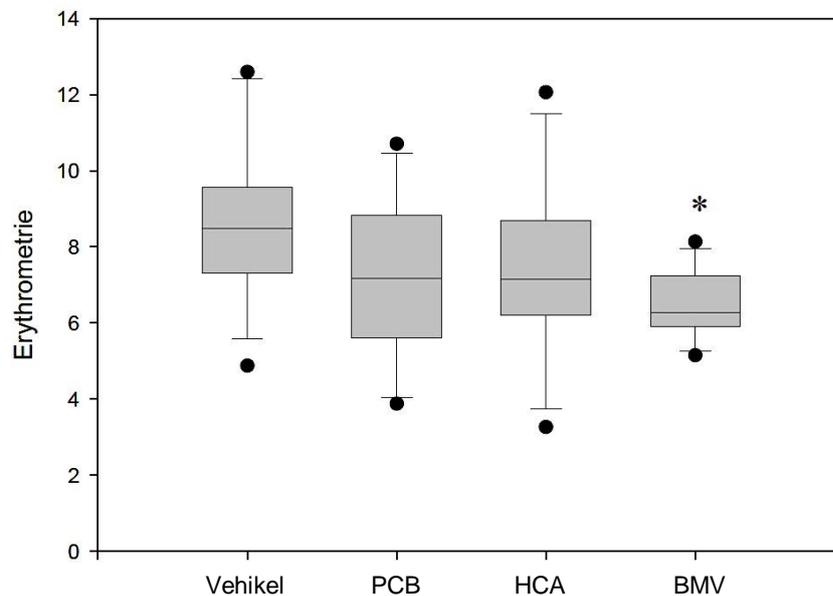


Abb. 16: Boxplot-Darstellung der Erythrometrie-a-Werte der wirkstoffhaltigen Präparate an Tag 14; statistische Signifikanz im Vergleich zum Vehikel $p \leq 0,05$; (PCB = Prednicarbat; HCA = Hydrocortisonaceponat; BMV = Betamethasonvalerat)

Nach Absetzen der Präparate stellt sich eine Normalisierung der Erythrometrie-Werte auf Ausgangsniveau ein (s. o. Abb. 10 bis Abb. 13).

4.3. 20-MHz-Sonographie

Alle Prüfpräparate bedingen über den Applikationszeitraum eine Abnahme der mittleren Koriumdicke, die klinisch als Atrophie bezeichnet wird. In den Abbildungen 17 bis 19 ist dies exemplarisch an den Bildern eines Probanden, welcher Hydrocortisonaceponat (entspricht Verum, Präparat: Retef® AP Creme) erhielt, dargestellt. Diese Atrophie ist Ausdruck der unerwünschten Wirkung der Präparate und steht für das Risiko bei der Evaluierung der TGK mittels BRR.

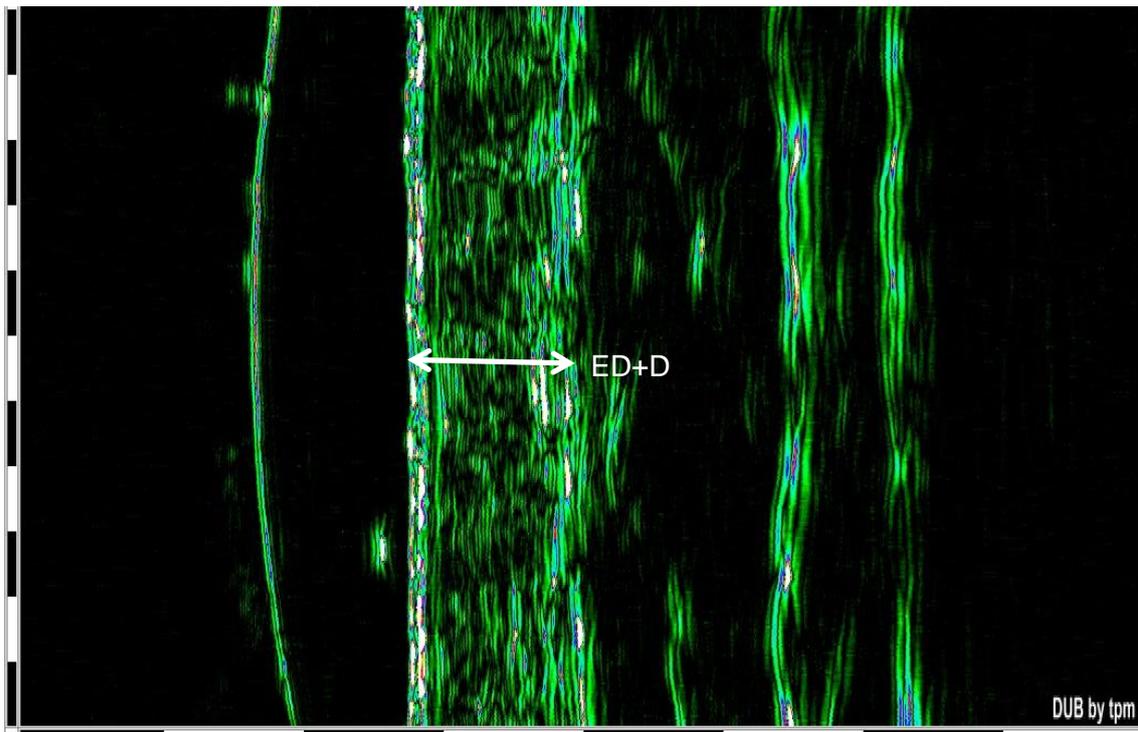


Abb.17: B-Scan des Probanden Nr. 26 an Visit 1 bzw. Tag -3 (Baseline-Phase, vor Applikation); Bild 6/6 (entspricht rechts vertikal innen); ED = Epidermis; D = Dermis; ED + D ergibt die gemessene Koriumdicke

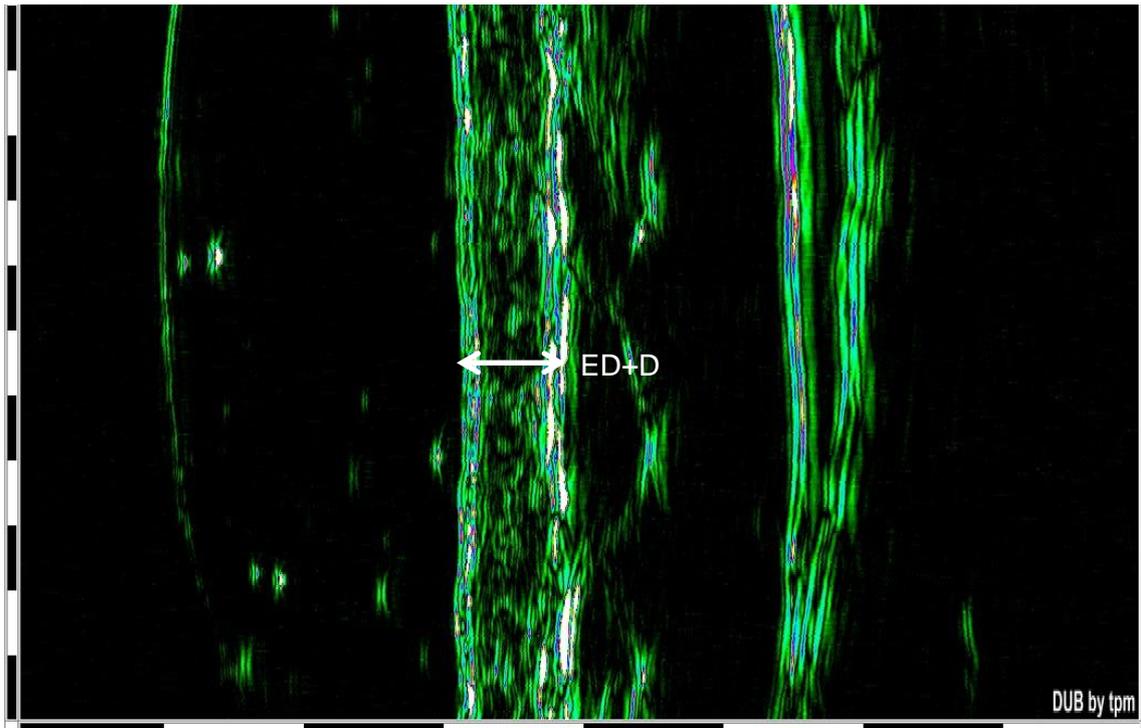


Abb. 18: B-Scan des Probanden Nr. 26 an Visit 10 bzw. Tag 42 (letzter Tag der Applikationsphase); Bild 6/6 (entspricht rechts vertikal innen); Gut sichtbar die Abnahme der korialen Dicke (ED + D); ED = Epidermis; D = Dermis

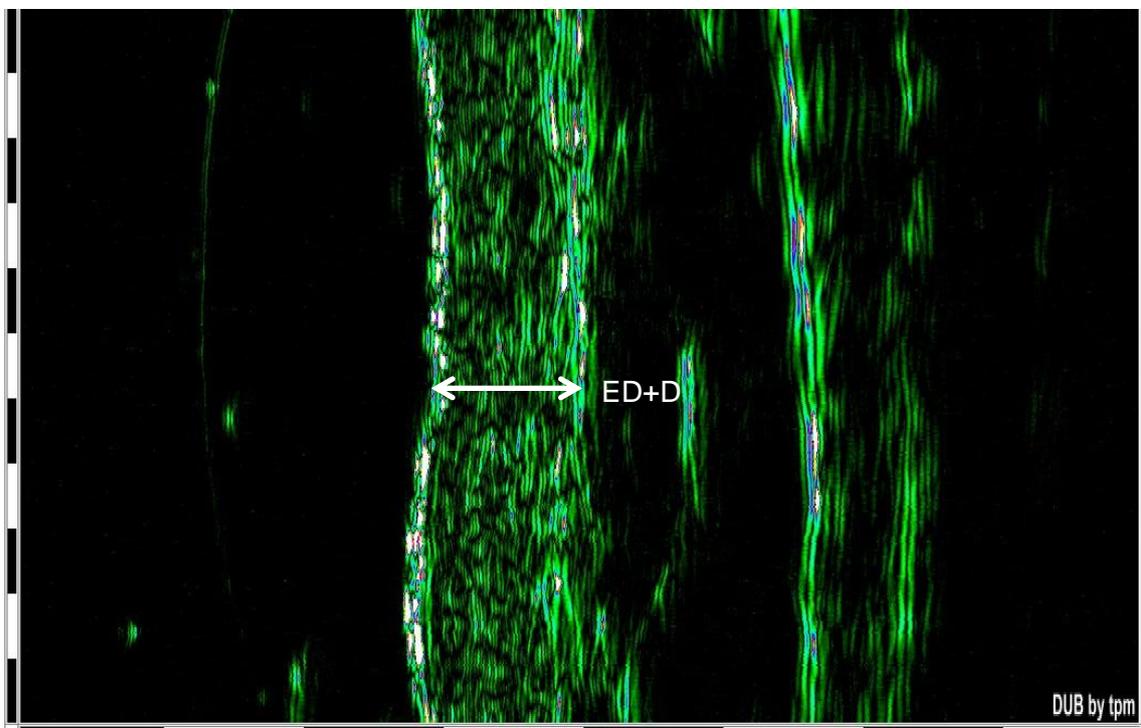


Abb. 19: B-Scan des Probanden Nr. 26 an Visit 11 bzw. Tag 63 (nach drei Wochen Follow-up); Bild 6/6 (entspricht rechts vertikal innen); Zunahme der Hautdicke (ED + D) nach Beendigung der Applikation; ED = Epidermis; D = Dermis

Zum steroidfreien Vehikel von Retef® AP Creme besteht ein deutlicher quantitativer Unterschied. Bei den Substanzen Hydrocortisonaceponat (Präparat: Retef® AP Creme) und Betamethasonvalerat (Präparat: Celestan®-V Creme) kommt es zur signifikanten Reduktion der Koriumdicke von 15-18% nach 21-28 Tagen (Abb. 20 und Abb. 21), welche bis zum Tag 42 konstant nachweisbar ist. Die Reduktion liegt bei Prednicarbat (Präparat: Dermatop® Creme) nur bei 10-12% und zeigt sich erst ab Tag 28. Drei Wochen nach Ende der Applikationsphase lässt sich bei allen Präparaten eine Rückführung auf das Ausgangsniveau feststellen (Abb. 22).

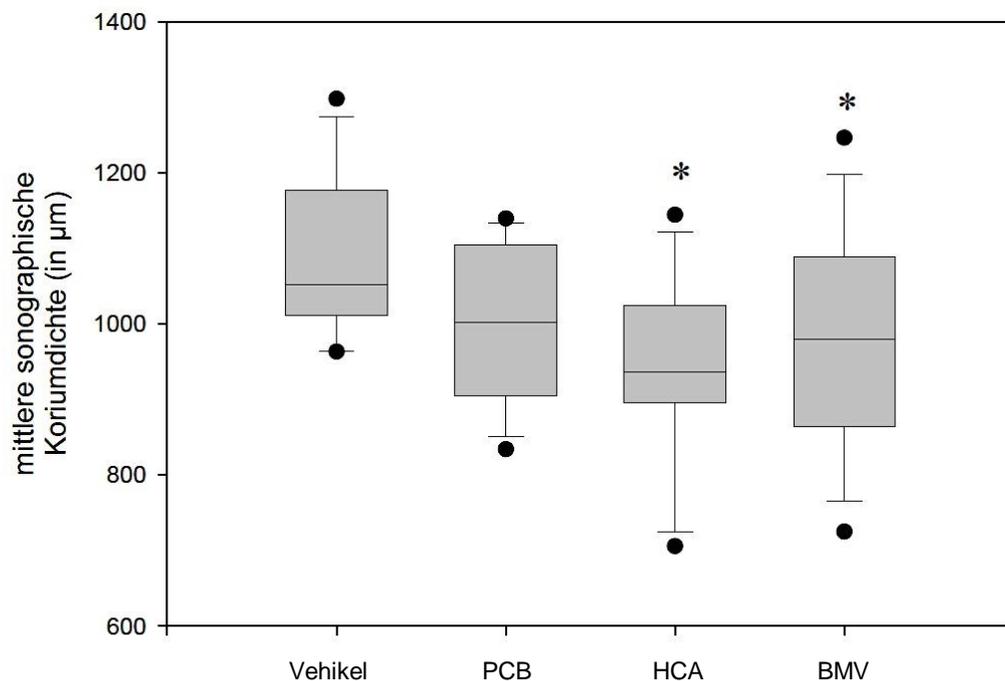


Abb. 20: Boxplot-Darstellung der sonographischen Koriumdicke der Präparate an Tag 21 (vertikale Messungen); statistische Signifikanz im Vergleich zum Vehikel $p \leq 0,05$; (PCB = Prednicarbat; HCA = Hydrocortisonaceponat; BMV = Betamethasonvalerat)

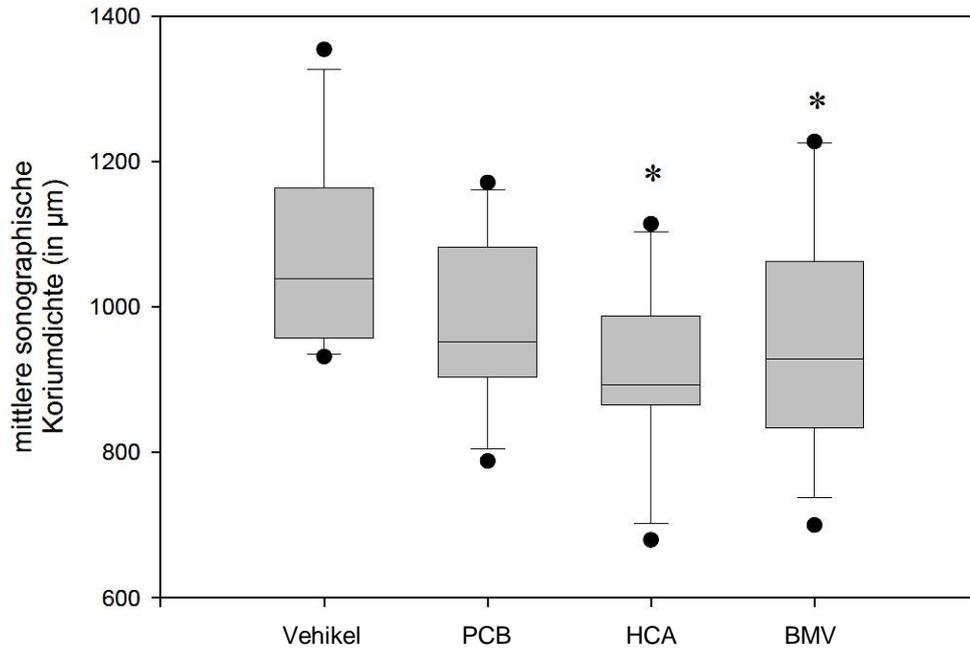


Abb. 21: Boxplot-Darstellung der sonographischen Koriumdicke der Präparate an Tag 28 (horizontale Messungen); statistische Signifikanz im Vergleich zum Vehikel $p \leq 0,05$; (PCB = Prednicarbat; HCA = Hydrocortisonaceponat; BMV = Betamethasonvalerat)

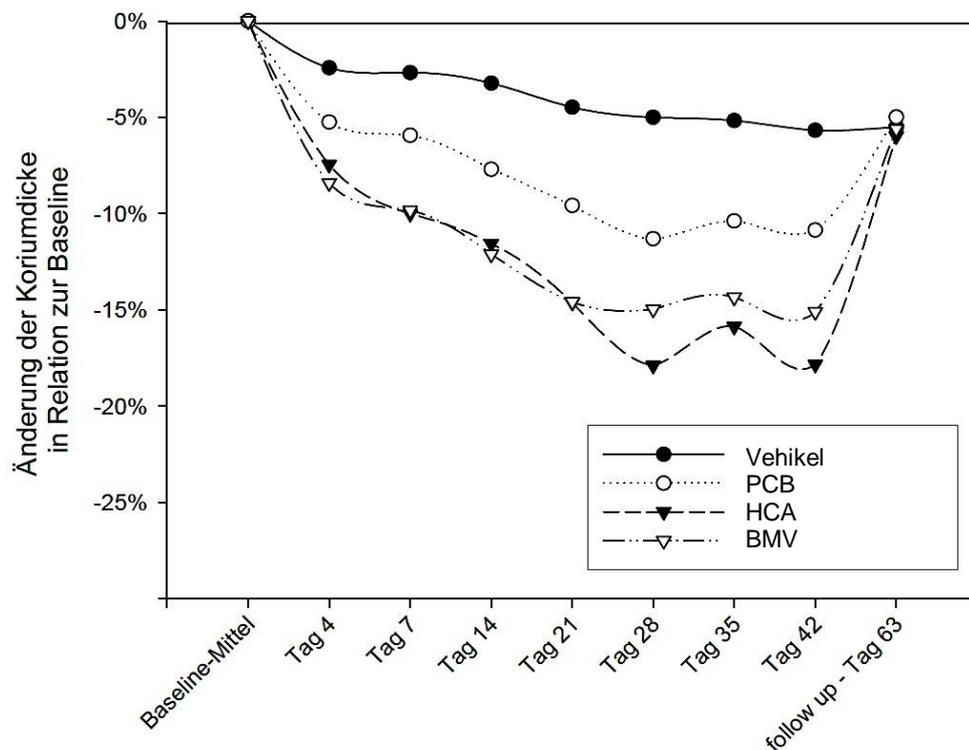


Abb. 22: Relative Koriumdicke im zeitlichen Verlauf (PCB = Prednicarbat; HCA = Hydrocortisonaceponat; BMV = Betamethasonvalerat)

4.4 Benefit/Risk Ratio

Um die Güte der Testpräparate zu bewerten, wird die prozentuale Reduktion der Hautrötung ins Verhältnis zur prozentualen Reduktion der mittleren sonographischen Koriumdicke gesetzt, so dass sich daraus die BRR ergibt (Berechnung siehe 3.9). Dabei zeigen sich bei allen Substanzen keine relevanten Unterschiede, da bei Hydrocortisonaceponat und Betamethasonvalerat die im Vergleich zu Prednicarbat bessere Wirksamkeit durch deren höheres atrophogenes Potential wieder ausgeglichen wird (Tab. 6).

Tab. 6: Übersicht zur Berechnung der Benefit/Risk Ratios der Testsubstanzen

Substanz:	HCA (Verum)	PCB (Referenz 1)	BMV (Referenz 2)
Reduktion der Hautrötung in %	18,6	12,6	17,7
Reduktion der Hautdicke in %	17,8	10,9	15,1
Benefit/Risk Ratio = $\frac{\text{Reduktion des Erythrometrie a-Wertes in \% nach 4 d Applikation}}{\text{Reduktion der sonograph. Koriumdicke in \% nach 42 d Applikation}}$	1,04	1,16	1,17

(HCA = Hydrocortisonaceponat; PCB = Prednicarbat; BMV = Betamethasonvalerat)

4.5 Verträglichkeit

Für alle Testpräparate einschließlich des Vehikels ergaben sich aufgrund des klinischen Verträglichkeits-Scores keine Hinweise für eine Unverträglichkeit.

4.6 Adverse Events

Während der Studie trat ein unerwünschtes Ereignis (AE) auf, welches nicht im Zusammenhang mit der Studie oder der Studienmedikation stand. Das Ereignis wurde in einem AE-Protokoll dokumentiert. Der betroffene Proband konnte die Studie fortsetzen. Schwere unerwünschte Ereignisse (SAE) traten nicht auf.

5 Diskussion

5.1 Quantitative Einordnung der Benefit/Risk Ratio von Hydrocortisonaceponat

Die Bewertung und Einordnung von TGK muss im Spannungsfeld zwischen dem Nutzen durch die antientzündliche Wirkung sowie dem Risiko unerwünschter Wirkungen, insbesondere der Hautatrophie, erfolgen (Korting, 1993). Ergänzend zu der Einteilung der TGK in Wirkstärkeklassen durch Niedner (Niedner, 1996) wurde durch Korting et al. die BRR definiert, wodurch eine vergleichende Einordnung der TGK unter Berücksichtigung der pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenschaften möglich ist (Korting et al., 1992; Schäfer-Korting und Gysler, 1999).

In vorhergehenden Untersuchungen (u. a. Dykes et al., 1988; Kerscher und Korting, 1992; Schäfer-Korting et al., 1993; Korting et al., 2002) konnte festgestellt werden, dass die Doppelester Hydrocortisonaceponat und Prednicarbat dem halogenierten TGK Betamethasonvalerat überlegen sind. Die Ergebnisse dieser Studie konnten dies jedoch nicht bestätigen. Vielmehr zeigten sich für die hier getesteten Cremegrundlagen unter non-okklusiver Applikation vergleichbare Benefit/Risk-Profile von Hydrocortisonaceponat, Prednicarbat und Betamethasonvalerat. Die verwendeten galenischen Zubereitungen von Hydrocortisonaceponat und Betamethasonvalerat vermitteln im Vasokonstriktionstest eine stärkere Blanching Response (BR) als Prednicarbat und können demnach als stärker wirksam gelten. Allerdings weisen sie auch ein höheres atrophogenes Potential auf als Prednicarbat. Somit wird die bessere Wirksamkeit von Hydrocortisonaceponat und Betamethasonvalerat durch deren höheres atrophogenes Potential wieder ausgeglichen.

Ursachen dafür, dass die Doppelester in dieser Studie keine Überlegenheit gegenüber Betamethasonvalerat aufwiesen, liegen möglicherweise in der Methodik begründet. In dieser Studie wurden Creme-Präparationen sowohl zur Ermittlung der Blanching Response als auch der Hautatrophie non-okklusiv aufgetragen. Auf den Stellenwert des Applikationsmodus wurde bereits in anderen Untersuchungen hingewiesen. Demnach sind die Aktivität sowie die Hautatrophie bei TGK der vierten Generation unter okklusiver Applikation deutlich stärker ausgeprägt und vergleichbar mit derer halogenierter GK (Lévy et al., 1994; Unholzer und Korting, 2002; Korting et al., 2002). Ohne Okklusion scheint die Aktivität von Prednicarbat bei der BR deutlich geringer zu sein (Schäfer-Korting et al., 1993). Zudem konnte in vorhergehenden Studien gezeigt

werden, dass das Vehikel einen wesentlichen Einfluss auf die Aktivität von TGK hat. Diese nimmt mit sinkendem Wassergehalt des Vehikels ab (Schäfer-Korting et al., 1993).

Zusammenfassend existieren in den vorhergehenden Studien mit ähnlichem Studiendesign (Kerscher und Korting, 1992; Schäfer-Korting et al., 1993; Korting et al., 2002) Unterschiede in der Methodik, insbesondere uneinheitliche Applikationsmodi (okklusiv vs. non-okklusiv zur Ermittlung der Hautatrophie) und Applikationsorte (ventrale Unterarme vs. paravertebral zur Ermittlung der BR). Zudem wurden unterschiedliche Vehikel gewählt (Salben vs. Creme-Grundlagen). Diese Faktoren haben nachweislich Einfluss auf die Pharmakokinetik. Des Weiteren wurde die BRR z. T. aus Daten berechnet, die aus mehreren Studien mit möglicherweise anderen Umfeldbedingungen zusammengetragen wurden (Schäfer-Korting et al., 1993). Ein weiterer Aspekt ist das in dieser Studie veränderte Verfahren zur Bestimmung der BR, worauf nachfolgend eingegangen wird.

5.2 Vor- und Nachteile der abgewandelten Methode zur Bestimmung der Blanching Response

Die BR wurde bisher nach dem Verfahren von Mc Kenzie and Stoughton im Erythrometrie-Test sowie alternativ mit Hilfe des Ultraviolet-Erythema-Tests oder durch visuelles Scoring (Kerscher, 1993; Schäfer-Korting et al., 1993) bestimmt. Dabei fanden sich für die untersuchten TGK im Rahmen der verschiedenen Verfahren z. T. erhebliche Unterschiede, welche mit den unterschiedlichen pharmakokinetischen Bedingungen der Tests begründet wurden. In der Folge wurde in den Leitlinien daher einheitlich das Verfahren nach McKenzie und Stoughton zur Bestimmung der BR favorisiert (EMA Directive 75/318/EEC, 1987; FDA guidance for industry, 1995). Dieser Konsensus bezieht sich auf den Vergleich der BR als Maß für die Wirksamkeit von TGK. Bisher wurde die Methode auch zur Bestimmung der BRR eingesetzt (Schäfer-Korting et al., 1993; Schäfer-Korting und Gysler, 1999).

Der Nachteil des bisherigen Verfahrens besteht in der Vernachlässigung der Galenik und Pharmakokinetik, insbesondere in Bezug auf metabolische Aktivierungsprozesse (Wohlrab et al., 2010). Das Konzentrations-Zeit-Profil von TGK ist u. a. von den pharmakokinetischen Eigenschaften des TGK, dem galenischen System und der Beschaffenheit der Haut abhängig (Korting et al., 1992; Niedner, 1996). Durch die bisher übliche okklusive Applikation der TGK zur Bestimmung der BR werden

Bedingungen geschaffen, die zur Hyperhydratation des Stratum corneums beitragen, die Penetrationsrate für TGK in Abhängigkeit der Löslichkeit stark erhöhen sowie die Aktivität der unspezifischen Esterasen zur Umsetzung des Prodrugs beeinflussen (Wohlrab et al., 2010).

In dieser Studie wurde das Verfahren verändert. Statt Messung der BR nach einmaliger, okklusiver Applikation über sechs Stunden wurden die TGK zweimal täglich non-okklusiv über 42 Tage appliziert. Einerseits entspricht dies mehr der klinischen Anwendung, andererseits kommen den physikochemischen Eigenschaften der Substanzen, den galenischen Zubereitungen und den Eigenschaften der Haut als Akzeptormedium für die lokale Bioverfügbarkeit mehr Bedeutung zu (Wohlrab et al., 2010). Die Benefit/Risk-Profile der getesteten Präparate waren unter den veränderten Bedingungen vergleichbar. Die in den Ergebnissen von Schäfer-Korting et al. konstatierte Überlegenheit der Doppelester in ihrem Nutzen-Risiko-Verhältnis gegenüber Betamethasonvalerat fand sich nicht. Das pharmakokinetische Profil erscheint durch die längere Applikationszeit unter weitgehend unbeeinflussten Penetrationsbedingungen geglättet.

Der Grund dafür ist möglicherweise, dass unter Normalbedingungen die Abspaltung des 21-Esters, und damit die Aktivierung der Prodrugs, ein rascher und somit nicht zeitlich bestimmender Schritt für die lokale Bioverfügbarkeit ist. Penetrationsbeeinflussenden Faktoren wie Emulgatoreffekten und Hydratationsgrad des Stratum corneum kommen durch die fehlende Okklusion keine übermäßige Bedeutung mehr zu. Allerdings wird auch deutlich, dass durch das veränderte Verfahren die interindividuellen Schwankungen der BR sehr ausgeprägt sind, woraus Einschränkungen in der Validität resultieren (Wohlrab et al., 2010). Dies könnte zukünftig möglicherweise durch eine größere Anzahl an Probanden verbessert werden.

5.3 Mögliche Störgrößen mit Einfluss auf die Messergebnisse der Erythrometrie

Wie bereits unter Punkt 5.2 erwähnt, existieren deutliche individuelle Schwankungen der BR. Neben den bereits diskutierten Ursachen durch das veränderte Testverfahren spielen möglicherweise auch Faktoren eine Rolle, welche die Vasokonstriktion selbst oder die Färbung der Haut beeinflussen.

Tab. 8: Mögliche Einflüsse auf die Vasokonstriktion und die Hautfärbung

probanden-abhängige Faktoren	externe/sonstige Faktoren
zuvorige Aktivitäten	Tageszeit
Ess- und Trinkgewohnheiten	Temperatur
Koffein-, Nikotin-, Alkoholkonsum	Luftfeuchtigkeit
Stress	Tachyphylaxie
Zustand der Haut (Tönung, Feuchtigkeit)	Messvorgang
orthostatische Effekte	

In den Richtlinien zur Messung der Hautfärbung der Europäischen Gesellschaft für Kontaktdermatitis (Fullerton et al., 1996a) wird auf individuell assoziierte, umweltbezogene und messinstrument-assoziierte Variablen eingegangen, welche Einfluss auf die Messwerte haben könnten. Der Einfluss der Faktoren Alter, Geschlecht, ethnische Herkunft und Lokalisation konnten durch Randomisierung einerseits sowie im Studiendesign festgelegte Standards und definierte Einschlusskriterien andererseits minimiert werden.

Weitere aufgeführte Variablen wurden in die Ein- und Ausschlusskriterien übernommen, jedoch waren bspw. Koffein- und Alkoholkonsum prinzipiell nicht untersagt, ein Einfluss folglich möglich. Tageszeitliche Schwankungen der Hautfärbung sind ebenfalls beschrieben worden (Queille-Roussel et al., 1991; Waring et al., 1993; Fullerton et al., 1996a), zumal es durch die zirkadiane Rhythmik der endogenen Kortisolabgabe aus der Nebennierenrinde zu tageszeitlichen Schwankungen der vasokonstriktischen Antwort kommt. Die intraindividuellen Messungen erfolgten daher möglichst immer zur selben Zeit. Im Studienzeitraum mit insgesamt 11 Visits (siehe Punkt 3.2) war dies jedoch nicht immer exakt möglich. Zudem können auf diese Weise interindividuelle Unterschiede nicht vermieden werden. In der Literatur ist weiterhin beschrieben, dass klimatische Faktoren wie Wärme und hohe Luftfeuchtigkeit die Wirkstoffpenetration und damit die GK-Aufnahme durch die Haut fördern (Gysler und Schäfer-Korting, 2001) und damit Einfluss auf die Vasokonstriktion haben können. Auch ohne Wirkstoffapplikation (z. B. bei Baseline-Bestimmung und Vehikel-Applikation) kommt es durch Schwankungen der Außentemperatur zur Vasokonstriktion bzw. -dilatation im Rahmen der Thermoregulation der Haut. In diesem Zusammenhang ist auch der Einfluss körperlicher Aktivität auf die Hautfärbung denkbar. Zudem ist mentaler Stress, verbunden mit der Aktivierung des adrenergen Systems, ebenfalls mit einer Vasokonstriktion assoziiert (Fullerton et al., 1996a).

Weiterhin denkbar wären Schwankungen des Hautzustandes während der mehrwöchigen Studienphase sowie orthostatische Effekte. Letzteren wurde durch standardisierte Lagerung der Arme entgegengewirkt.

Zur Minimierung messinstrument-bezogener systematischer Fehler erfolgte vor jedem Visit die Kalibrierung mit einer weißen Standard-Kalibrierkachel. Darüber hinaus ist bekannt, dass Druckausübung des Chromameters während der Messung den a-Wert der Erythrometrie deutlich verändert (Waring et al., 1993; Fullerton et al., 1996b). Um diese Fehlerquelle zu minimieren, wurden mehrfache Messungen zügig und ohne Druck durchgeführt.

In der Literatur wird auch auf die Tachyphylaxie eingegangen. Nach wiederholter Anwendung von TGK tritt im Vasokonstriktionstest ein rascher Wirkungsabfall auf (innerhalb von 72 Stunden). Im Gegensatz dazu besteht hinsichtlich der hautverdünnenden Eigenschaften der GK keine Tachyphylaxie. Auch durch Änderung des GK-Typs kann dies nicht vermieden werden (Hatz, 1998; Schäfer-Korting und Gysler, 1999; Brazzini und Pimpinelli, 2002).

In Zusammenschau dieser Aspekte unterliegen Hautfärbung und Vasokonstriktion vielen Faktoren, welche möglicherweise zu intra- und interindividuellen Schwankungen führen. Aufgrund des in dieser Studie abgewandelten Verfahrens zur Ermittlung der BR mit deutlich längerer Applikationszeit haben diese Variationen daher möglicherweise deutlich mehr Einfluss.

5.4 Konsequenzen aus den Studienergebnissen für die klinische Anwendung

Insgesamt weist Hydrocortisonaceponat in dieser Studie ein mit anderen TGK vergleichbares Nutzen-Risiko-Verhältnis auf. Da die Vasokonstriktion bei Hydrocortisonaceponat bereits nach vier Tagen und sehr ausgeprägt auftritt (siehe Abb. 14), scheint es somit für eine kurzzeitige Anwendung von unter sieben Tagen sowie für den Einsatz bei ausgeprägten Entzündungsprozessen empfehlenswert zu sein. Dies gilt ebenso für Betamethasonvalerat. Die Wirkung von Prednicarbat fällt im Vergleich dazu etwas schwächer aus, allerdings zeigt sich die Hautatrophie als unerwünschte Wirkung erst nach 28 Tagen und zudem in geringerer Ausprägung. Daher erscheint es sinnvoll, Prednicarbat eher für leichtere bis mittelschwere Entzündungsprozesse einzusetzen, sowie für länger andauernde Akuttherapien von über einer Woche. Gleichzeitig wird jedoch auch deutlich, dass unkritische

kontinuierliche Langzeitgaben bei allen Präparaten problematisch sind, wobei prinzipiell Präparate mit niedriger BRR in der Langzeittherapie vermieden werden sollten.

In dieser Studie wurden ausschließlich hautgesunde Probanden untersucht, das Risiko in Form einer Hautatrophie konnte lediglich mit Ultraschall festgestellt werden, klinische Zeichen der Hautatrophie waren nicht zu eruieren. Bei erkrankten Patienten mit geschädigter Hautbarriere und oft großflächiger Anwendung von TGK muss unter langfristiger, kontinuierlicher Behandlung von deutlich mehr ausgeprägten unerwünschten Wirkungen ausgegangen werden, zumal in der Praxis neben der Akuttherapie v. a. die Therapie chronischer Entzündungsprozesse von Bedeutung ist. In der Literatur wird ein Auftreten mikroskopischer, degenerativer Veränderungen unter kontinuierlicher topischer GK-Therapie bereits ab drei bis 14 Tagen der Anwendung beschrieben (Del Rosso und Friedlander, 2005). In anderen Studien werden signifikante atrophische Veränderungen nach 25 (Dykes et al., 1988) bzw. 22 bis 29 Tagen (Korting et al., 2002) Behandlungsdauer angegeben. Das korreliert mit den Ergebnissen dieser Studie, wonach eine signifikante Hautatrophie nach 21-28 Tagen zweimal täglicher Anwendung feststellbar ist.

Neuere Untersuchungen favorisieren daher ein sog. Proaktives Therapiekonzept in der Langzeittherapie im Sinne einer Erhaltungstherapie. Dabei folgt auf eine initiale intensive Akuttherapie mit TGK nach klinischer Abheilung eine Niedrig-Dosis-Intervall-Therapie in Kombination mit steroidfreien Grundlagen. Hintergrund ist, dass bei Patienten mit Atopischer Dermatitis eine subklinische, residual vorhandene Krankheitsaktivität auch in klinisch normal aussehender Haut nachweisbar ist. Es konnte bspw. für Fluticasonpropionat und Methylprednisolonaceponat gezeigt werden, dass selbst nach 16 bis 20 Behandlungswochen i. R. einer Proaktiven Therapie eine gute Verträglichkeit mit geringem Potential lokaler unerwünschter Wirkungen vorliegt und das Rezidivrisiko deutlich gesenkt werden konnte (Berth-Jones et al., 2003; Peserico et al., 2008; Korting und Schöllmann, 2012). Das atrophogene Potential sowie der mögliche Einfluss auf die Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrindenachse wurden jedoch in diesen Studien nicht konkret untersucht (Berth-Jones et al., 2003; Peserico et al., 2008; Korting und Schöllmann, 2012). Vorstellbar wäre eine Erhaltungstherapie auch mit anderen Präparaten, welche einen guten Therapeutischen Index bzw. eine verbesserte BRR aufweisen. Bezogen auf diese klinische Studie scheint aufgrund des niedrigeren Atrophierisikos insbesondere Prednicarbat dafür geeignet zu sein.

6 Zusammenfassung

Die Anwendung von TGK zählt bei einer Vielzahl akuter und chronisch-entzündlicher Dermatosen zu den etablierten und Evidenz-basierten Therapieverfahren (Kerscher, 1993). Insbesondere bei der Atopischen Dermatitis im entzündlichen Intervall gelten TGK neben Calcineurininhibitoren als Therapie der ersten Wahl (Niedner, 2003).

In den letzten Jahrzehnten wurde eine Vielzahl von TGK entwickelt. Ziel war u. a. die Verbesserung des Nutzen-Risiko-Profiles, da mit einer erhöhten Wirkstärke auch die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen anstieg. Insbesondere bei längerer und hochdosierter Anwendung auf empfindlichen Hautarealen kommt es zu einer antiproliferativen Wirkung mit Hautatrophie. Die TGK der vierten Generation sind Doppolester und kommen ohne Halogenierungen aus. Sie entsprechen dem Pro-Drug- sowie dem Soft-Drug-Prinzip und zeichnen sich bei guter Wirksamkeit durch ein geringeres atrophogenes Potential aus als deren Vorgänger. Dies entspricht einerseits der klinischen Erfahrung, und konnte andererseits im Rahmen von Studien (Flasch und Klaschka, 1986; Kerscher und Korting, 1992; Schäfer-Korting et al., 1993; Korting et al., 2002) gezeigt werden, in denen mit Hilfe objektiver Methoden das Nutzen-Risiko-Profil von TGK evaluiert wurde. Stellvertretend für die Messung der Wirkung und damit den Nutzen wird in den europäischen und amerikanischen Leitlinien von den zur Verfügung stehenden Methoden der Vasokonstriktionstest nach dem Verfahren von McKenzie und Stoughton favorisiert. Das Risiko wird als Hautatrophie mittels hochfrequenten Ultraschalls gemessen. Aus beiden Parametern lässt sich die BRR ableiten, welche durch Schäfer-Korting et al. als Verfahren zur objektiven und quantitativen Evaluierung von TGK definiert wurde (Schäfer-Korting et al., 1993; Schäfer-Korting und Gysler, 1999).

Das Ziel dieser Studie war es, die BRR von Hydrocortisonaceponat in Cremegrundlage zu ermitteln. Das Studiendesign der Hauptstudie entsprach einer doppelblinden, randomisierten sowie referenz- und placebo-kontrollierten Studie mit 24 hautgesunden Probanden. Die Hautatrophie wurde über einen Applikationszeitraum von sechs Wochen gemessen. Im Unterschied zu vorhergehenden Untersuchungen wurde jedoch das Verfahren zur Ermittlung der vasokonstriktorischen Antwort in seinen pharmakokinetischen Bedingungen verändert. Die Applikation erfolgte über einen längeren Zeitraum als im Standard-Verfahren und non-okklusiv.

Unter diesen Bedingungen zeigte sich für alle Wirkstoffpräparate eine nahezu gleiche BRR. Unterschiede fanden sich bei der Vasokonstriktion, welche bei Hydrocortisonaceponat bereits nach vier Tagen und sehr ausgeprägt auftritt. Auch Betamethasonvalerat zeigt anfangs eine stärkere vasokonstriktorische Antwort als Prednicarbat. Diese Unterschiede nivellieren sich jedoch im zeitlichen Verlauf durch die relativ ausgeprägten individuellen Schwankungen. Die Hautatrophie war unter Hydrocortisonaceponat und Betamethasonvalerat ausgeprägter als unter Prednicarbat, so dass sich die bessere Wirksamkeit im Vasokonstriktionstest wieder aufhob und daraus letztlich die nahezu gleichen BRRs resultieren.

Die Ergebnisse dieser Arbeit konnten vorhergehende Untersuchungen, in denen Hydrocortisonaceponat und Prednicarbat gegenüber Betamethasonvalerat überlegen waren, nicht bestätigen. Allerdings existieren in den vorhergehenden Studien mit ähnlichem Studiendesign (Kerscher und Korting, 1992; Schäfer-Korting et al., 1993; Korting et al., 2002) Unterschiede in der Methodik, insbesondere bei der Applikation der Präparate. Letztlich resultiert aus den Ergebnissen jedoch eine methodische Diskussion der Vor- und Nachteile des veränderten Verfahrens zur Ermittlung der BR.

Der Vorteil und die Intention, das Verfahren zu verändern, lagen darin, die Anwendung realitätsnäher zu gestalten. Ohne Okklusion und damit weitestgehend unbeeinflussten Penetrationsbedingungen kommen den physikochemischen Eigenschaften der Substanzen, den galenischen Zubereitungen und den Eigenschaften der Haut für die lokale Bioverfügbarkeit mehr Bedeutung zu. Das pharmakokinetische Profil erscheint unter diesen Bedingungen geglättet. Allerdings sind die interindividuellen Schwankungen der BR, woraus Einschränkungen in der Validität resultieren, sehr ausgeprägt (Wohlrab et al., 2010). Weitere mögliche Aspekte, welche die Schwankungsbreite bei der BR begründen könnten, sind probanden-abhängige, umweltbezogene und messinstrument-assoziierte Faktoren sowie Tachyphylaxie bei der vasokonstriktorischen Antwort.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass das Nutzen-Risiko-Profil der GK-Doppelester der vierten Generation unter unbeeinflussten Penetrationsbedingungen vergleichbar mit dem von Betamethasonvalerat, Vertreter der zweiten Generation, ist. Durch die hohe individuelle Schwankungsbreite der BR ist die Validität jedoch eingeschränkt. Daher erscheinen weitere Untersuchungen mit höheren Probandenzahlen nötig.

Im Hinblick auf die klinische Anwendung scheinen die Substanzen Hydrocortisonaceponat und Betamethasonvalerat in Cremegrundlage in der Akuttherapie entzündlicher Dermatosen für eine kurzzeitige Anwendung sowie den Einsatz bei ausgeprägten Entzündungsprozessen empfehlenswert zu sein. Prednicarbat scheint eher für leichtere bis mittelschwere Entzündungsprozesse in Frage zu kommen, sowie für länger andauernde Akuttherapien von über einer Woche. In Anbetracht der in der Praxis häufig notwendigen Langzeittherapie aufgrund des chronischen Charakters entzündlicher Dermatosen wie der Atopischen Dermatitis wird in aktuellen Untersuchungen das Therapiekonzept der sog. Proaktiven Therapie diskutiert. Dabei scheinen lokale unerwünschte Wirkungen selbst über Zeiträume von bis zu 20 Wochen intermittierender Behandlung nicht von klinischer Relevanz zu sein. Dies konnte für Methylprednisolonaceponat und Fluticasonpropionat als Vertreter von TGK konstatiert werden. Möglicherweise kommt auch Prednicarbat aufgrund des geringeren Atrophierisikos für die Proaktive Therapie in Betracht.

7 Literaturverzeichnis

Agache P: Dermis Connective Tissue Histophysiology. In: Humbert P (ed): Measuring the Skin. Springer, New York-Berlin-Heidelberg, 2004a, pp. 200-203.

Agache P: Skin Absorption in Man in Vivo. In: Humbert P (ed): Measuring the Skin. Springer, New York-Berlin-Heidelberg, 2004b, pp. 525-548.

Altmeyer P, Hoffmann K, Stücker M, Goertz S, El-Gammal S: General Phenomena of Ultrasound in Dermatology. In: Altmeyer P, El-Gammal S, Hoffmann K: Ultrasound in Dermatology. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1992, pp. 55-79.

Berth-Jones J, Damstra RJ, Golsch S, Livden JK, Van Hooteghem O, Allegra F, Parker CA (2003) Twice weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis: randomised, double blind, parallel group study. *BMJ* 326:1367-1370.

Brazzini B, Pimpinelli N (2002) New and established topical corticosteroids in dermatology: Clinical pharmacology and therapeutic use. *Am J Clin Dermatol* 3(1):47-58.

Carella AB, Bernd A, Holzmann H: Cytophysiological Actions of the new anti-inflammatory Glucocorticoid Prednisolone-17-Ethylcarbonate-21-Propionate – A comparative Trial. In: Christophers E, Schöpf E, Kligman AM, Stoughton RB (eds): Topical Corticosteroid Therapy: A novel Approach to safer Drugs. Raven Press, New York, 1988, pp. 75-87.

Correale CE, Walker C, Murphy L, Craig TJ (1999) Atopic Dermatitis: A review of diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 60:1191-1198.

Del Rosso J, Friedlander SF (2005) Corticosteroids: options in the era of steroid-sparing therapy. *J Am Acad Dermatol* 53:50-58.

Dykes PJ, Hill S, Marks R: Assessment of the Atrophogenicity Potential of Corticosteroids by Ultrasound and by Epidermal Biopsy under occlusive and nonocclusive Conditions. In: Christophers E, Schöpf E, Kligman AM, Stoughton RB (eds): Topical Corticosteroid Therapy: A novel Approach to safer Drugs. Raven Press, New York, 1988, pp. 111-118.

Dziurla R, Buttgereit F (2008) Glukokortikoide in der Dermatologie. Z Rheumatol 67:583-592.

Eberhardt W, Kilz T (2003) Molekulare Grundlagen der Glucocorticoidwirkung. Von genomischen und nichtgenomischen Effekten. Pharm Unserer Zeit 32:288-294.

EMA CPMP/ICH/135/95 (2002) ICH Topic E 6 (R1): Guideline for Good Clinical Practice. Step 5. Note for guidance on Good Clinical Practice.

EMA CHMP/EWP/21441/2006 (2006) Questions and answer on guideline title: Clinical investigation of corticosteroids intended for use on the skin.

EMA Directive 75/318/EEC (1987) Clinical investigation of corticosteroids intended for use on the skin.

FDA Guidance for Industry (1995) Topical dermatologic corticosteroids: in vivo bioequivalence.

Flasch CI, Klaschka F (1986) Therapeutisches Profil des ersten Hydrocortisondiesters in lipophiler Grundlage: Ergebnisse aus zwei multizentrischen Halbseitenvergleichen. Dt Derm 34:806-828.

Fullerton A, Fischer T, Lahti A, Wilhelm KP, Takiwaki H, Serup J (1996a) Guidelines for measurement of skin colour and erythema. A report from the Standardization Group of the European Society of Contact Dermatitis. Contact Dermatitis 35:1-10.

Fullerton A, Lahti A, Wilhelm KP, Perrenaud D, Serup J (1996b) Interlaboratory comparison and validity study of the Minolta ChromaMeters CR-200 and CR-300. Skin Research and Technology. 2:126.135.

Görmar FE, Bernd A, Holzmann H (1990) Wirkung von Hydrocortisonaceponat auf Proliferation, Gesamtprotein- und Kollagen-Synthese menschlicher Hautfibroblasten in vitro. *Arzneimittelforschung* 40:192-196.

Gysler A, Schäfer-Korting M: Glukokortikoide. In: Korting HC, Sterry W (Hrsg): *Therapeutische Verfahren in der Dermatologie – Dermatika und Kosmetika*. Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin – Wien, 2001, S. 101-111.

Hatz HJ: Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien. In: Ammon HPT, Werning C (Hrsg): *Medizinisch-pharmakologisches Kompendium Band 12*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1998, S. 148 und S. 603-628.

Horn F, Lindenmeier G, Moc I, Grillhösl C, Berghold S, Schneider N, Münster B: *Biochemie des Menschen. Das Lehrbuch für das Medizinstudium*. 2. Auflage. Thieme, Stuttgart-New York, 2003, S. 366-368.

Högger P (2003) Was passiert im Körper mit Glucocorticoiden? Pharmakokinetik und Pharmakodynamik. *Pharm Unserer Zeit* 32:296-301.

Högger P (2010) Glucocorticoidhaltige Magistralrezepturen. Rationaler Einsatz in der Dermatologie. *Pharm Unserer Zeit* 39:294-299.

Höss A, Ermert H, El-Gammal S, Altmeyer P: High Frequency Ultrasonic Imaging Systems. In: Altmeyer P, El-Gammal S, Hoffmann K: *Ultrasound in Dermatology*. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1992, pp. 22-31.

Jonté G, Plänitz V (1988) Therapeutische Erfolge mit einmal täglicher Anwendung von Hydrocortisonaceponat bei Dermatitis atopica und anderen chronischen Ekzemen. *Ärztliche Kosmetologie* 18:457-463.

Kerscher MJ: Suppression of induced Inflammation in Man. In: Korting HC, Maibach HI (eds): *Topical Glucocorticoids with increased Benefit/Risk Ratio*. *Curr Probl Dermatol.*, Basel, 1993, pp. 97-106.

Kerscher MJ, Korting HC (1992) Topical glucocorticoids of the non-fluorinated double-ester type. Lack of atrophogenicity in normal skin as assessed by high-frequency ultrasound. *Acta Derm Venereol* 72:214-216.

Korting HC: Topical Glucocorticoids and Thinning of normal Skin as to be assessed by Ultrasound. In: Korting HC, Maibach HI (eds): *Topical Glucocorticoids with increased Benefit/Risk Ratio*. *Curr Probl Dermatol* Vol. 21, Karger, Basel, 1993, pp. 114-121.

Korting HC: *Dermatotherapie*. Berlin-Heidelberg-New York, 1995, S.6-9 und S. 45-57.

Korting HC, Gottlöber P: 20-MHz-Sonographie. In: Korting HC, Sterry W (Hrsg): *Diagnostische Verfahren in der Dermatologie*. Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin-Wien, 1997, S. 27-35.

Korting HC, Kerscher MJ, Schäfer-Korting M (1992) Topical glucocorticoids with improved benefit/risk ratio: do they exist? *J Am Acad Dermatol* 27:87-92.

Korting HC, Schöllmann C (2012) Topical fluticasone propionate: intervention and maintenance treatment options of atopic dermatitis based on a high therapeutic index. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 26:133-140.

Korting HC, Unholzer A, Schäfer-Korting M, Tausch I, Gassmueller J, Nietsch K-H (2002) Different skin thinning potential of equipotent medium-strength glucocorticoids. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 15:85-91.

Lévy J, Gassmüller J, Schröder G, Sönnichsen N (1994) Comparison of the effects of calcipotriol, prednicarbate and clobetasol 17-propionate on normal skin assessed by ultrasound measurement of skin thickness. *Skin Pharmacol* 7:231-236.

Lu J (2009) The anti-proliferation mechanism of glucocorticoid mediated by glucocorticoid receptor-regulating gene expression. *Pathophysiology* 16:267-272.

Luger T, Loske KD, Elsner P, Kapp A, Kerscher M, Korting HC, Krutmann J, Niedner R, Röcken M, Ruzicka T, Schwarz T (2004) *Topische Dermatotherapie mit Glukokortikoiden – Therapeutischer Index*. *JDDG* 2(7):629-634.

Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Ruth P, Schäfer-Korting M: Mutschler Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. 9. Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 2008, S. 731-763.

Niedner, R (1996) Glukokortikosteroide in der Dermatologie. Dtsch Ärztebl 93:A-2868-A-2872.

Niedner R (2003) Topische Kortikoide versus Calcineurinantagonisten. Hautarzt 54:338-341.

Peserico A, Städtler G, Sebastian M, Suarez Fernandez R, Vick K, Bieber T (2008) Reduction of relapses of atopic dermatitis with methylprednisolone aceponate cream twice weekly in addition to maintenance treatment with emollient: a multicentre, randomized, double blind, controlled study. Br J Dermatol 158:801-807.

Queille-Roussel C, Poncet M, Schaefer H (1991) Quantification of skin-colour changes induced by topical corticosteroid preparations using the Minolta Chroma Meter. Br J Dermatol 124:264-270.

Reich K, Schmidt G: Dermatika. In: Estler CJ (ed): Pharmakologie und Toxikologie. 6. Auflage. Schattauer, Stuttgart – New York, 2007, S. 943-959.

Schäfer-Korting M, Gysler A: Topical Glucocorticoids with Improved Benefit/Risk Ratio. In: Korting HC, Schäfer-Korting M (eds): The Benefit/Risk Ratio: A Handbook for the rational Use of potentially hazardous Drugs. CRC Press, Boca Raton, 1999, pp. 359-372.

Schäfer-Korting M, Korting HC (2003) Topische Glucocorticoidtherapie. Bei Bronchialasthma und entzündlichen Dermatosen. Pharm Unserer Zeit 32:306-313.

Schäfer-Korting M, Korting HC, Kerscher MJ, Lenhard S (1993) Prednicarbate activity and benefit/risk ratio in relation to other topical glucocorticoids. Clin Pharmakol Ther 54:448-56.

Smith EW: Do we need new different Glucocorticoids? In: Korting HC and Maibach HI (eds): Topical Glucocorticoids with increased Benefit/Risk Ratio. Curr Probl Dermatol. Vol. 21. Karger, Basel, 1993, pp. 1-10.

Stoughton RB: Vasoconstrictor Assay – specific Applications. In: Maibach HI, Surber C (eds): Topical Corticosteroids. Karger, Basel, 1992, pp. 42-53.

Unholzer A, Korting HC (2002) High-frequency ultrasound in the evaluation of pharmacological effects on the skin. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 15:71-84.

Vaillant L: High-Frequency Ultrasound of the Skin. In: Humbert P: Measuring the Skin. Springer, New York-Berlin-Heidelberg, 2004, pp. 204-214.

Waring MJ, Monger L, Hollingsbee DA, Martin GP, Marriott C (1993) Assessment of corticosteroid-induced skin blanching: evaluation of the Minolta Chromameter CR200. *Int J Pharm* 94:211-222.

Welzel J: Profilometrie, Chromametrie, pH-Metrie und sonstige Bioengineering-Verfahren. In: Korting HC, Sterry W (Hrsg): Diagnostische Verfahren in der Dermatologie. Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin-Wien, 1997, S. 73-74.

Wohlrab J, Beck GM, Neubert RHH, Sischka U, Kreft B (2010) Hydrocortisone aceponate activity and benefit/risk ratio in relation to reference topical glucocorticoids. *Skin Pharmacol Physiol* 23:177-182.

8 Thesen

1. Ziel dieser Arbeit war die Bestimmung der Benefit/Risk Ratio von topisch appliziertem Hydrocortisonaceponat (Verum) im Vergleich zu den Referenzsubstanzen Prednicarbat und Betamethasonvalerat. Hierfür wurde eine monozentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo- und Referenz-kontrollierte Studie durchgeführt.
2. Als Parameter des Benefits wurde die Vasokonstriktion mittels Erythrometrie gemessen. Stellvertretend für das Risiko erfolgte die Messung der Hautatrophie durch hochfrequenten Ultraschall.
3. Nach vier Tagen Applikation kommt es bei Hydrocortisonaceponat und Betamethasonvalerat zu einer stärkeren Reduktion des α -Wertes der Erythrometrie als unter Prednicarbat. Mit zunehmender Applikationszeit zeigt sich eine Zunahme der interindividuellen Schwankungsbreite der Erythrometrie-Werte und die zu Beginn der Applikation festgestellten Unterschiede werden zunehmend unscharf.
4. Hydrocortisonaceponat und Betamethasonvalerat führen zu einer stärkeren und frühzeitigeren Reduktion der Koriumdicke als Prednicarbat.
5. Drei Wochen nach Ende der Applikationsphase fand sich bei allen Präparaten eine Rückführung der Erythrometrie- und Sonographiewerte auf das Ausgangsniveau.
6. Die Penetrationsbedingungen des Vasokonstriktionstests wurden durch offene Applikation und längere Applikationszeit so verändert, dass die pharmakokinetischen Gesamtbedingungen für die Präparationen realitätsnaher abgebildet werden. Die Benefit/Risk-Profile der getesteten Präparate waren unter den veränderten Bedingungen vergleichbar.
7. Durch das veränderte Verfahren sind die interindividuellen Schwankungen der Blanching Response sehr ausgeprägt, woraus Einschränkungen in der Validität resultieren.
8. Neben dem veränderten Testverfahren bedingen möglicherweise auch externe Faktoren die hohe Schwankungsbreite bei der Blanching Response. Zudem kommt diesen Faktoren durch die deutlich längere Applikationszeit mehr Bedeutung zu.

9. Für die klinische Anwendung in der Akuttherapie entzündlicher Dermatosen scheinen die Substanzen Hydrocortisonaceponat und Betamethasonvalerat für einen kurzzeitigen Einsatz bei ausgeprägten Entzündungsprozessen und Prednicarbat eher für leichte bis mittelschwere Entzündungsprozesse in Frage zu kommen.

10. Das Konzept der sog. proaktiven Therapie wird aktuell als Langzeittherapie der Atopischen Dermatitis diskutiert. Möglicherweise kommt dafür neben den bisher untersuchten Substanzen Methylprednisolonaceponat und Fluticasonpropionat auch das in dieser Studie getestete Prednicarbat aufgrund des geringeren Atrophierisikos in Betracht.

9 Tabellarischer Lebenslauf

Personendaten

Vor- und Zuname	Ulrike Behr
Geburtsname	Sischka
Geburtsdatum	24. April 1984
Geburtsort	Halle (Saale)
Familienstand	verheiratet, 2 Kinder
Hauptwohnsitz	Hardenbergstraße 12, 06114 Halle (Saale)

Schulbildung

1990 bis 1994	Grundschule Wilhelm-Busch in Halle (Saale)
1994 bis 2003	Torgymnasium Halle (Saale)

Studium

2003-2010	Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
-----------	--

Ärztin in Weiterbildung

seit 2010	Assistenzärztin für Neurologie Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dölau
-----------	--

Ulrike Behr

Halle (Saale), 21. Mai 2013

10 Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ausschließlich unter Verwendung der angegebenen Literatur und Hilfsmittel angefertigt habe.

Ulrike Behr

Halle (Saale), 21. Mai 2013

11 Erklärung über frühere Promotionsversuche

Ich erkläre hiermit, dass ich nur diesen Antrag auf Zulassung zum Promotionsverfahren eingereicht habe. Die Arbeit wurde bisher weder im In- oder Ausland noch in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ulrike Behr

Halle (Saale), 21. Mai 2013

12 Danksagung

Ich möchte mich bei Herrn Prof. Wolfgang Ch. Marsch, Direktor der Universitätsklinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, für die Möglichkeit der Bearbeitung des Themas in der von ihm geleiteten Klinik bedanken.

Besonders bedanken möchte ich mich bei meinem Betreuer Herrn Prof. Johannes Wohlrab für die Einführung in das wissenschaftliche Arbeiten, die fachliche Begleitung während der gesamten Studie sowie die geduldige Betreuung und Motivation während des Schreibens dieser Arbeit.

Bei Herrn Prof. Reinhard H. Neubert, Institut für Pharmazie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, bedanke ich mich für die biometrische Auswertung der Daten.

Mein Dank gilt auch Frau Kathrin Fleischhauer sowie Frau Claudia Richter, An-Institut für angewandte Dermatopharmazie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg e. V., für die logistischen Hilfestellungen bei der Durchführung der Studie und das herzliche kollegiale Miteinander.