Aus der Hautklinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Ruzicka

Glukokortikosteroide und Kontaktallergie

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf
vorgelegt von

Margret Hofstadt

2002

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Dieter Häussinger
Dekan

Referent: Prof. Dr. med. Lehmann
Korreferent: Priv.-Doz. Dr. med. Schoebel

Hiermit versichere ich, diese Arbeit selbständig ohne unerlaubte fremde Hilfe und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel verfaßt zu haben. Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäß aus Veröffentlichungen oder aus anderweitigen fremden Äußerungen entnommen worden sind, habe ich als solche einzeln kenntlich gemacht. Außerdem versichere ich, daß die vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG **6**

1.1. Geschichte der Glukokortikosteroide **6**

1.2. Weiterentwicklung der Glukokortikosteroide **6**

1.3. Glukokortikosteroidklassen **8**

1.4. Wirkungen der Glukokortikosteroide **11**
1.4.1. Vasokonstriktion 11
1.4.2. Antiinflammatorischer Effekt 11
1.4.3. Antiproliferativer Effekt 11

1.5. Unerwünschte Wirkungen der Glukokortikosteroide **12**
1.5.1. Glukokortikosteroidallergie 13

1.6. Schwierigkeiten bei der Interpretation der Epikutantestergebnisse **14**

1.7. Fragestellung **15**

2. MATERIAL UND METHODE **17**

2.1. Zeitraum **17**

2.2. Teilnehmer **17**

2.3. Patientenkollektiv **17**

2.4. Testreihe **18**
2.4.1. Vehikel 18
2.4.2. Konzentration 19
2.4.3. Substanzen 21
2.4.3.1. Applikation der Testsubstanzen 22

2.5. Ablesung **22**

2.6. Dokumentation **22**

2.7. Reaktions-Pattern-Analyse **23**

3. ERGEBNISSE **24**

3.1. Positive Testergebnisse **24**

3.2. Kontaktreaktionen **24**

3.3. Kreuzallergien **31**

3.4. Rebound-Blanching-Reaktionen **31**

4. DISKUSSION **34**

4.1. Schwankung in der Prävalenz von kontaktallergischen Reaktionen auf Glukokortikosteroide **34**

4.2. Kontaktreaktionen **35**

4.3. Kreuzallergien **38**

4.4. Rebound-Blanching-Reaktionen **40**

4.5. Zusammenhang zwischen Hauterkrankung und Kontaktreaktion auf Glukokortikosteroide **42**

5. EXPERIMENTELLE ARBEIT **44**

5.1. Fragestellung und Testung **44**
5.1.1. Epikutantest 45
5.1.2. Beurteilung der Reaktion 45
5.1.3. Messung des TEWL-Wertes 45
5.1.4. Probanden 46

5.2. Ergebnisse der experimentellen Arbeit **47**
5.2.1. Statistische Ergebnisberechnung 50
5.2.2. Prüfung der Signifikanz 51
5.2.3. Beurteilung der Ergebnisse 53

6. SCHLUßFOLGERUNG **54**

7. ZUSAMMENFASSUNG **56**

8. LITERATURVERZEICHNIS **57**

9. DANKSAGUNG **68**

10. LEBENSLAUF **69**

1. Einleitung

1.1. Geschichte der Glukokortikosteroide

1948 haben Hench et al. die interne Anwendung der Glukokortikosteroide als neues Therapeutikum in der Behandlung ausgeprägter rheumatoider Arthritis eingeführt. Sulzberger und Witten haben 1952 erstmalig Hydrokortison mit Erfolg in der lokalen Therapie u.a. der atopischen Dermatitis eingesetzt. Die Einführung der Glukokortikosteroide in die externe Therapie stellt einen Markstein des therapeutischen Fortschrittes in der Dermatologie dar, da sich fast alle entzündlichen Dermatosen mit Glukokortikosteroiden günstig beeinflussen lassen [Schöpf 1972]. Ihre Einführung hat der Dermatologie wohl einen ähnlichen Nutzen eingebracht wie die Einführung der Antibiotika in der Therapie infektiöser Erkrankungen [Lauerma und Kanerva 1996]. Ruzicka (1997) beschreibt Glukokortikosteroide als die wertvollsten und wichtigsten Medikamente in der Behandlung von Ekzemen. Glukokortikosteroiddermatika sind seit über vier Jahrzehnten unübertroffene Lokaltherapeutika bei nahezu allen Formen einer entzündlichen Dermatose [Klaschka 1986]. Jedoch wurde bereits in den 50er Jahren bemerkt, daß bei jeder zumindest längerdauernden Therapie mit Glukokortikosteroiden mit unerwünschten Wirkungen gerechnet werden muß [Kaiser und Klinkenberg 1988]. Somit ist der klinische Nutzen von Glukokortikosteroiden durch ihre lokalen und systemischen Nebeneffekte bzw. Nebenwirkungen eingeschränkt.

Im Laufe der Jahre wurde das Hydrokortisonmolekül weiter modifiziert. Dabei sollte sowohl eine stärker wirksame als auch eine mit weniger Nebenwirkungen behaftete Substanz für die Lokaltherapie in der Dermatologie entstehen. Es sollten die systemischen Nebenwirkungen so gering wie möglich gehalten und gleichzeitig die mineralkortikoiden Nebenwirkungen vermindert oder gänzlich ausgeschaltet werden [Lubach und Kietzmann 1992].

1.2. Weiterentwicklung der Glukokortikosteroide

Die Weiterentwicklung der Glukokortikosteroide ging von der Stammsubstanz

Hydrokortison aus, die nach Malzfeldt (1988) folgende Strukturmerkmale enthält:

1. das 4-Ring-System Cyclopentanoperhydrophenanthren,
2. je eine Methylgruppe an C18 und C19,
3. eine Hydroxylgruppe an C17 in α-Stellung und eine Hydroxylgruppe an C11 in β-Stellung und
4. eine Doppelbindung im Ring A zwischen C4 und C5.

Dieses Molekül wurde weiterentwickelt durch:

1. Veresterung in C16-, 17- oder 21- Stellung; verschiedene organische Säuren wie z.B. Propion- oder Essigsäuren wurden für die Veresterung mit den Hydroxylgruppen der Glukokortikosteroide genutzt. Dadurch wird die Verfügbarkeit am Wirkort erhöht.

2. Dehydrogenierung durch Einführung einer Doppelbindung zwischen C1 und C2 im Ring A;. diese Veränderung trägt zur Verbesserung der antiphlogistischen Wirkung bei.

3. Alkylierung am C6-Atom; dies bewirkt den antiinflammatorischen Effekt des Prednisolons.

4. Halogenierung, z.B. Ersatz des H-Atoms an C9 oder C6 durch Fluor oder an C21 durch Chlor; dadurch entstand Clobetasolbutyrat, das stärkste bekannte lokale Glukokortikosteroid.

Zusammenfassend lassen sich vier Generationen der Glukokortikosteroide beschreiben:

1. Zur ersten Generation gehören Substanzen wie Hydrokortison und Prednisolon.
2. Durch eine einfache Fluorierung ist die zweite Generation charakterisiert, zum Beispiel: Fluocortolonhexanoat und Triamcinolonacetonid.
3. Die dritte Generation der Glukokortikosteroide entstand durch die doppelte Fluorierung, z. B. Diflucortolon und Fluometason.
4. Mit der Doppelveresterung an den Positionen 17 und 21 entstand die vierte Generation, z. B. Hydrokortison-17-butyrat und Desonid.

1.3. Glukokortikosteroidklassen

Die Einteilung der topisch anwendbaren Glukokortikosteroide in Klassen richtet sich nach ihrer Wirkstärke und ist unabhängig von der Zugehörigkeit zu einer der vier Generationen. Um die Wirkstärke zu beurteilen und somit eine vernünftige Klassifikation aufstellen zu können, muß die Beeinflussung der Pharmakokinetik durch die Hautdicke, Barriere, Reservoir, Hornschichtschädigung, Lokalisation der Dermatose, galenische Zubereitung usw. berücksichtigt werden [Kaiser und Kley 1997 und Niedner 1996]. Die folgende Tabelle enthält auszugsweise Substanzen der einzelnen Klassen. Einige der verfügbaren Handelspräparate zum jeweiligen Generikum werden zusätzlich aufgeführt.

Tabelle 1: Klassifikation externer Glukokortikosteroide

Generika	Konzentration (%)	Handelsname	Zubereitung
Klasse I: schwach wirksame Glukokortikosteroide			
Hydrokortison	0,333	Sanatison Mono	S
	0,5	Ficortril mite	S
	1,0	Ficortril Salbe	S
Prednisolon	0,25	Prednisoloncreme LAW	C
	0,4	Linola H	E (O/W)
Triamcinolonacetonid	0,0018	Volonimat Spray	Spray
	0,0066	Arutrin Spray	Spray
Klasse II: mittelstark wirksame Glukokortikosteroide			
Hydrokortisonbutyrat	0,1	Alfason	C, S, L
Triamcinolonacetonid	0,1	Volon A	S ,HS, C, Lo
Klasse III: stark wirksame Glukokortikosteroide			
Betamethasonvalerat	0,1	Betnesol V	S, C, L
Amcinonid	0,1	Amciderm	S, C, FS, Lo
Klasse IV: sehr stark wirksame Glukokortikosteroide			
Diflucortolonvalerat	0,3	Nerisona forte	FS
Clobetasolpropionat	0,05	Dermoxin	S, C

C = Creme, E = Emulsion, FC = Fettcreme, HS = Haftsalbe, L = Lösung, Lo = Lotio, S = Salbe

Außerdem können die topischen Glukokortikosteroide nach Coopman und Dooms-Goossens (1988) und Dunkel (1991) in vier weitere Klassen eingeteilt werden. Diese Einteilung berücksichtigt chemische und allergologische Gesichtspunkte:

1. Klasse A *Hydrokortison-Typ:* unsubstituierter D-Ring oder C17-Kette, aber einschließlich C17- und/oder C21-Acetatester. Zu diesem Typ gehören Glukokortikosteroide wie z.B. Hydrokortison und Prednisolon.

2. Klasse B *Triamcinolonacetonid-Typ*: C16, C17-cis, -diol, oder Ketalstruktur. Hierzu zählen Glukokortikosteroide wie z.B. Amcinonid, Triamcinolonacetonid und Budesonid.

3. Klasse C *Betamethason-Typ:* C16-Alkylsubstitution. Betamethason und Dexamethason u.a. sind Vertreter dieser Gruppe.

4. Klasse D *Hydrokortison-17-butyrat-Typ:* langkettiger Ester an C17 und/oder C21. Hierzu zählen z.B. Hydrokortison-17-butyrat, Clobetasolpropionat und Betamethasonvalerat.

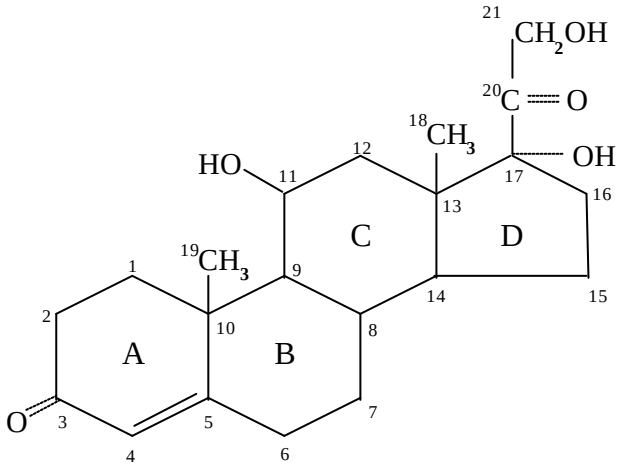

Abb. 1: Klasse A: Hydrokortison-Typ

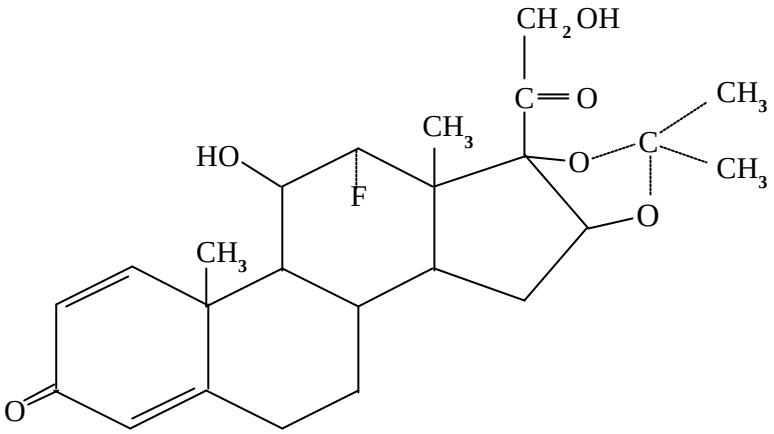

Abb. 2: Klasse B: Triamcinolonacetonid-Typ

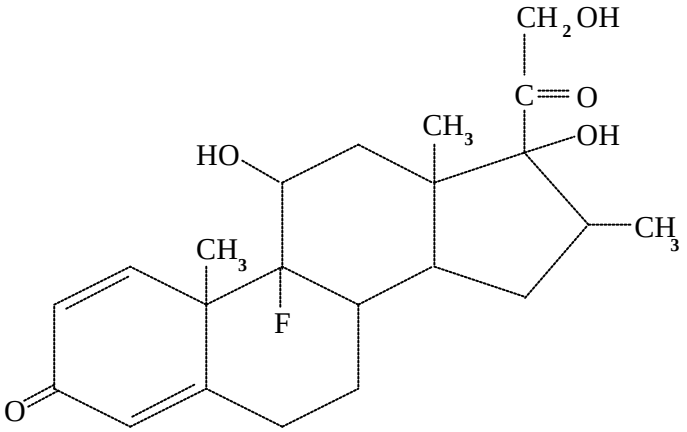

Abb. 3: Klasse C: Betamethason-Typ

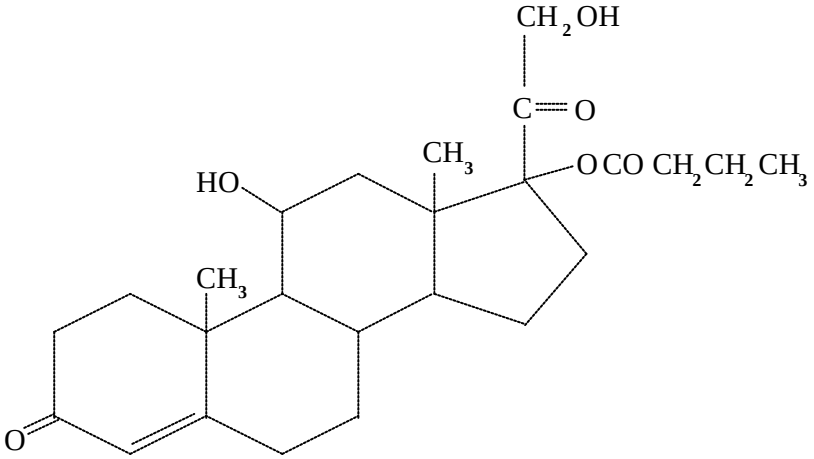

Abb. 4: Klasse D: Hydrokortison-17-butyrat-Typ

1.4. Wirkungen der Glukokortikosteroide

Es gibt drei Hauptwirkungen der extern angewandten Glukokortikosteroide [Goerz und Lehmann 1991]: die Vasokonstriktion, der antiinflammatorische Effekt und der antiproliferative Effekt.

1.4.1. Vasokonstriktion

Nach der Applikation eines glukokortikosteroidhaltigen Präparates läßt sich die Konstriktion der Blutgefäße an der Haut durch das sogenannte "Blanching", das Abblassen der Haut, erkennen. Es existiert eine Korrelation zwischen dem pharmakodynamischen Effekt des Glukokortikosteroidpräparates und dem Abblassen der Haut [Crijns et al. 1984]. Von Mc Kenzie und Stoughton wurde 1962 erstmalig der Vasokonstriktionstest beschrieben und seitdem in vielfacher Weise modifiziert [Schaefer et al. 1980].

1.4.2. Antiinflammatorischer Effekt

Die Wirkung beruht auf der Hemmung der Prostaglandinsynthese durch Inhibition der Phospholipase A sowie der Erhöhung des Kalziumeinstroms in die Zelle. Dies verhindert die Bildung von Arachidonsäure. Außerdem wird die Anzahl der Entzündungszellen wie z.B. Granulozyten, Lymphozyten sowie Langerhans-Zellen vermindert.

1.4.3. Antiproliferativer Effekt

Die Hemmung der Mitose in der Basalschicht und der Fibroblasten in der Dermis ist eine zwangsläufige Folge von stark wirksamen Glukokortikosteroiden. In der Behandlung der Psoriasis ist das ein gewünschter Effekt, wohingegen bei den meisten anderen glukokortikosteroidbehandelten Dermatosen wie z.B. der atopischen Dermatitis dies ein unerwünschter Effekt ist. In der Vergangenheit haben viele Patienten nach einer langfristigen

Glukokortikosteroidbehandlung eine ausgeprägte Atrophie der Dermis und Epidermis und/ oder Striae distansae entwickelt [Goerz und Lehmann 1991].

1.5. Unerwünschte Wirkungen der Glukokortikosteroide

Die exzellenten therapeutischen Eigenschaften der topisch angewandten Glukokortikosteroide führen zu einer außerordentlich breit gestreuten Indikationsstellung. Wegen ihrer vorzüglichen Wirksamkeit und breiten Anwendbarkeit „sind ihr unzweckmäßiger Einsatz und das Auftreten von Nebenwirkungen (Tabelle 2) keine Seltenheit“ [Fritsch 1998].

Tabelle 2: Unerwünschte Wirkungen von lokal angewandten Glukokortikosteroiden [nach Kaiser und Kley 1997]

infolge Hemmung der Proliferation
abnorme Pigmentierung
Erythrosis interfollicularis colli
Fettgewebsatrophie
Hautatrophie (teilweise reversibel)
Kolloidmilien, Milien
Poikilodermatische Veränderungen
Steroidpurpura
spontane Pseudonarben
Striae distensae (irreversibel)
Teleangiektasien (teilweise reversibel)
Verletzlichkeit der Haut
verzögerte Wundheilung
Xerodermie
infolge hormoneller Wirkungen
Akne
Hypertrichose (reversibel)
infolge einer Immunsuppression
Auftreten und Verschlechterung einer Infektion
Verschlechterung einer Infestation
auf der Basis anderer Effekte
Elastoidosis cutanae nodularis cystica et comedonica
Granuloma glutaeale infantum
Kontaktdermatitis
periorale Dermatitis
Photosensitivität
Pusteln
Rubeosis steroidica

Tabelle 2 (Fortsetzung):

Systemische Nebenwirkungen (selten, nur bei extrem günstigen Resorptionsbedingungen der Haut [Schöpf 1972])
Cushingsyndrom
Hypokaliämie
Osteoporose
Diabetes mellitus
Wachstumsstörungen

1.5.1. Glukokortikosteroidallergie

Entgegen der Erwartung, daß eine physiologische Substanz wie Hydrokortison keine Allergien auslösen könnte, hat Burckhardt bereits 1959 von einer Kontaktallergie gegen Hydrokortison berichtet. Seitdem folgten weitere Berichte kontaktallergischer Reaktionen auf Glukokortikosteroide.

Der Verdacht auf eine Glukokortikosteroidallergie ergibt sich immer dann, wenn sich unter der Therapie einer sonst gut ansprechenden Dermatose eine Exazerbation der Erkrankung beobachten läßt. Almond-Roesler et al. (1995) beschreiben das klinische Erscheinungsbild einer Kontaktallergie auf Glukokortikosteroide als variabel. Es imponiere meist als chronische Dermatitis, die kaum auf das topisch applizierte Glukokortikosteroid anspricht. Bei der Anwendung von Glukokortikosteroiden lassen sich folgende Allergietypen (nach Coombs & Gell) unterscheiden:

Typ-I-Reaktion [Soforttyp (IgE)] nach parenteraler, oraler, intraartikulärer oder intraläsionaler Applikation. Sie wird humoral durch B-Lymphozyten vermittelt. Ihre klinischen Krankheitsäquivalente sind anaphylaktischer Schock, Urtikaria, Quincke-Ödem, Rhinitis allergica, Conjunctivitis allergica, Asthma bronchiale allergica und gastrointestinale Sofortreaktionen [Braun et al. 1995].

Typ-III-Reaktion [Immunkomplex-mediierte Reaktion] wird von Lauerma et al. (1991) nach systemischer und intraläsionaler Glukokortikosteroidgabe beschrieben. Nach einer Latenz von 24 Stunden bis drei Tagen entwickelte sich das Bild eines diffusen Erythems am Stamm und im Gesicht ohne systemische Beteiligung.

Typ-IV-Reaktion [Spättyp]: als Antigene kommen Medikamente, mikrobielle Antigene und Autoantigene in Betracht [Braun et al. 1995]. Sie wird zellulär durch T-Lymphozyten vermittelt. Die entzündliche Reaktion entwickelt sich erst nach einer Latenzzeit von 12-48 Stunden. Daher wird diese Reaktion auch als allergische Reaktion vom Spättyp bezeichnet [Braun-Falco et al. 1995]. Es werden zwei Typen unterschieden: die zelluläre Allergie vom Tuberkulintyp und die vom Ekzemtyp. Die allergische Reaktion gegen Glukokortikosteroide ist eine zelluläre Allergie vom Ekzemtyp. Unter anderem sind die akute allergische Kontaktdermatitis und das chronisch allergische Kontaktekzem deren Äquivalente. Bei der zellulären Allergie vom Ekzemtyp ist die Epidermisbeteiligung wesentlich.

1.6. Schwierigkeiten bei der Interpretation der Epikutantestergebnisse

Die Diagnose der allergischen Kontaktdermatitis gegen Glukokortikosteroide ist erschwert, weil häufig unspezifische Reaktionen, möglicherweise durch die pharmakologischen Eigenschaften der Glukokortikosteroide selbst bedingt, auftreten können [Goldermann et al. 1992]. Guin (1984) bezeichnet es als Problem, Kontaktallergien auf Glukokortikosteroide zu entschlüsseln, da viele Komponenten die positive Testreaktion beeinflussen können. Diese Komponenten sind: der Ablesezeitpunkt, die Applikationsstelle, die Konzentration, die Methode der Applikation, der Grad der Okklusion, die Eignung des Vehikels, die antiinflammatorische Potenz des Glukokortikosteroids, die eine Kontaktreaktion gegen das Steroid oder andere Ingredienzen der Präparation maskieren könnte [Dooms-Goossens et al. 1986] und die Stärke der Sensitivität. Burden und Beck (1992) beschreiben falsch negative Epikutantestreaktionen als hinderlich. Laut Förström et al. (1982) lassen diese sich u.a. auf die Höhe der Testkonzentrationen zurückführen. Deshalb empfiehlt Förström et al. (1982) eine 10- bis 25-fach höhere Testkonzentration als die therapeutische Konzentration zu verwenden, da durch das andere Vehikel im Rahmen der Testung die Penetration des Glukokortikosteroids weniger gut gewährleistet ist. Die schwächere (handelspräparatübliche) Testkonzentration sollte zusätzlich eingesetzt werden, um die Kontaktreaktion auf das Glukokortikosteroid nicht durch den entzündungshemmenden Effekt des Glukokortikosteroids zu unterdrücken. Ebenso wird das Testergebnis durch die Vehikelwahl beeinflußt [Reitamo et al. 1986 und Dooms-Goossens et al. 1986]. Im Kapitel 2.4.2. wird die Vehikelproblematik näher erläutert.

1.7. Fragestellung

In den letzten beiden Jahrzehnten häuften sich die Berichte über Kontaktallergien auf Glukokortikosteroide. Die Prävalenzen variieren zwischen 0,2 und 4,8%, abhängig von den getesteten Glukokortikosteroiden und der jeweiligen Arbeitsgruppe [De Boer et al. 1984, Boyle et al. 1984, Dooms-Goossens et al. 1983, Dooms-Goossens et al. 1986, Dooms-Goossens 1988, Dooms-Goossens et al. 1989, Dooms-Goossens et al. 1989, Dooms-Goossens und Morren 1992, Dooms-Goossens et al. 1994, Dunkel et al. 1991, Förström et al. 1982, Guin 1984, Lauerma 1991, Lauerma und Reitamo 1993, Reitamo et al. 1986, Reitamo et al. 1989, Rivara et al. 1989, Wilkinson und English 1991, Wilkinson et al. 1991 und Zheng et al. 1984]. Jedoch können die Ergebnisse durch die pharmakologischen Eigenschaften der Testpräparationen wie z.B. Vasokonstriktion, Vasodilatation und Inhibition der allergischen Testreaktion als essentielle Effekte der Glukokortikosteroide falsch positiv oder negativ verändert werden. Somit ist die Diagnose „allergische Kontaktdermatitis auf Glukokortikosteroide“ aufgrund der Schwierigkeiten bei der Interpretation der Patchtestergebnisse, welche häufig ungewöhnliche Reaktionen aufzeigen, erschwert. Weitere Schwierigkeiten bei der Testung auf Kontaktallergien auf Glukokortikosteroide begründen sich auf einen Mangel von standardisierten Testprozeduren bezüglich des Vehikels, der Konzentration und der zeitlichen Richtlinien für die Ablesung der Testreaktion.

Darum ist die Häufigkeit der Kontaktallergie auf Glukokortikosteroide aufgrund der beschriebenen Schwierigkeiten sehr variabel. Zum Beispiel beschreiben Dooms-Goossens und Morren 1992 und Dooms-Goossens et al. 1996 in ihren Studien eine hohe Prävalenz, während z.B. Lauerma und Reitamo 1993 und Reitamo et al. 1989 eine geringere Prävalenz bezüglich der Kontaktallergie auf Glukokortikosteroide aufzeigen.

Die Deutsche Kontaktdermatitis-Gruppe führte deshalb für ihren Gebietsbereich eine Multizenter-Studie mit dem Ziel durch, das Vorkommen von Kontaktallergien auf Glukokortikosteroide bei Patienten, die wegen eines Verdachts auf eine Kontaktallergie einer Epikutantestung unterzogen wurden, zu evaluieren. Die Studie erlaubte unter multizentrischen Bedingungen eine größere Routinetestung unter einheitlichen Testbedingungen. Ge-

genstand meiner Arbeit war die Studie unter besonderer Berücksichtigung der Interpretation und der klinischen Relevanz auszuwerten.

2. Material und Methode

2.1. Zeitraum

Im Zeitraum von Februar 1991 bis Februar 1992 wurden im Rahmen der Kortikoidstudie insgesamt 1422 Patienten in verschiedenen Kliniken bzw. in einer Praxis getestet. Von diesen 1422 getesteten Patienten konnten 1388 in die Auswertung einbezogen werden; die restlichen Patienten kamen nicht in Betracht, weil die Daten nicht komplett vorlagen.

2.2. Teilnehmer

Die folgende Tabelle gibt Aufschluß über die Studienteilnehmer:

Tabelle 3: Teilnehmerliste

	Kliniken/ Praxis	Datensatz komplett	Datensatz nicht komplett
1.	Dortmund, Städtische Kliniken	88	
2.	Düsseldorf, Heinrich-Heine-Universität	105	
3.	Erlangen, Universitätshautklinik	22	
4.	Essen, Universitätshautklinik	67	
5.	Freiburg, Universitätshautklinik	50	
6.	Göttingen, Universitätshautklinik	437	
7.	Hamburg, Universitätshautklinik	25	
8.	Heidelberg, Universitätshautklinik	49	34
9.	Lübeck, Medizinische Hochschule	87	
10.	München, Städt. Krhs. München-Schwabing	39	
11.	Nürnberg, Praxis Priv. Doz. Dr. G. Bäuerle	6	
12.	Wien, Universitätshautklinik	413	
	Gesamt: 11 Kliniken/ 1 Praxis	1388	34
	Gesamtzahl der getesteten Patienten	1422	

2.3. Patientenkollektiv

In den in Tabelle 3 aufgelisteten Kliniken bzw. der Praxis wurden Patienten mit Verdacht auf eine allergische Kontaktdermatitis epikutan getestet. Zusätzlich wurden diese Patienten in die Glukokortikosteroid-Testreihe mit einbezogen. Bei einer kleinen Anzahl der

Patienten bestand der Verdacht auf eine Allergie gegen Glukokortikosteroide, z.B. wenn die Dermatose, ursprünglich gut auf das Glukokortikosteroid ansprechend, unter Therapie mit dem Glukokortikosteroid bestehen blieb oder sogar exazerbierte.

2.4. Testreihe

Für die Testreihe wurden sechs verschiedene Glukokortikosteroide aus den vorher beschriebenen vier Glukokortikosteroidklassen [Niedner 1996] ausgewählt. Laut Dooms-Goossens et al. (1989) entsprechen die nachfolgend aufgeführten Glukokortikosteroide denen mit der höchsten Frequenz über berichtete Kontaktallergien. Zusätzlich wurde der Testblock mit den Glukokortikosteroiden erweitert, die in der Literatur häufig als Kontaktallergen beschrieben wurden.

Hydrokortison wurde als schwach wirksames Klasse-I-Glukokortikosteroid ausgewählt. Als Vertreter der mittelstark wirksamen Klasse-II-Glukokortikosteroide wurden Triamcinolonacetonid und Hydrokortison-17-butyrat eingesetzt. Von den stark wirksamen Klasse-III-Glukokortikosteroiden wurden Betamethason-17-valerat und Amcinonid für die Testreihe verwendet; die sehr stark wirksamen Klasse-IV-Glukokortikosteroide wurden von Clobetasol-17-propionat vertreten. Die Glukokortikosteroide wurden in unterschiedlichen Konzentrationen (s.u.) und Vehikeln (s.u.) und zusätzlich in den handelsüblichen Galeniken (Markenprodukt) getestet.

2.4.1. Vehikel

Das Vehikel beeinflußt weitgehend die Stabilität der Testsubstanz und deren Penetration [Förström et al. 1982]. Um eine Penetration zu gewährleisten, scheint es am zweckmäßigsten, auf das Handelspräparat zurückzugreifen. Jedoch besteht dann die Möglichkeit einer Allergie gegen die Hilfs- und Konservierungsstoffe in der Präparatgrundlage, welche das Testergebnis verfälschen würde. Es wäre dann erforderlich, jeden Hilfs- oder Konservierungsstoff zusätzlich zu testen [Guin 1984].

Zusätzlich erschwert wird die Wahl des Vehikels dadurch, daß verschiedene Glukokortikosteroide unterschiedliche Penetrationsvermögen in den Vehikeln zeigen. Beispielhaft beschreiben Gutzweiler (1974) und Reitamo et al. (1986), daß bei Prednisolon bzw. Hydrokortisonalkohol die Ansätze in Dimethylsulfat eine ausgeprägtere Reaktion als in ethanolischer Lösung hervorriefen. Bei Verwendung von Hydrokortison-17-butyrat stellen sich dagegen umgekehrte Verhältnisse dar [Reitamo et al. 1986].

Die Bioverfügbarkeit eines in einem Testvehikel wie z. B. Vaseline gelösten Glukokortikosteroids ist allgemein signifikant niedriger als in einer kommerziellen Präparation [Dooms-Goossens et al. 1986]. Förström et al. (1982) haben mit Vaseline als Vehikel für Glukokortikosteroide keine positiven Testreaktionen beobachten können. In anderen Untersuchungen hatte sich jedoch gezeigt, daß Vaseline das geeignete Vehikel für die Glukokortikosteroide wie Amcinonid [Hayakawa et al. 1985], Betamethason-17-valerat, Clobetasol-17-propionat [Boyle und Peachey 1984], Hydrokortison-17-butyrat [Brandao und Camarasa 1979] sowie Triamcinolonacetonid [Tegner 1976] ist, da die Testergebnisse auf das entsprechende Handelspräparat und die Zubereitung des Glukokortikosteroids in Vaseline annähernd gleich ausfielen.

Lediglich für Hydrokortison [Förström et al. 1982)] und Hydrokortison-17-butyrat wurde zusätzlich Ethanol als Vehikel genutzt, da dabei eine höhere Löslichkeit der Substanz und eine höhere Penetration durch die Haut gegeben ist [Dooms-Goossens et al. 1986)]. Zu beachten war der Umstand, daß die Substanzen in Ethanol eingeschränkt stabil sind, deshalb wurde die Zubereitung in Ethanol zweimonatlich erneuert und zusätzlich die Zubereitung in Vaseline beibehalten.

2.4.2. Konzentration

Die geeignete Testkonzentration wurde noch nicht für jedes Glukokortikosteroid gefunden [Dooms-Goossens et al. 1983 und 1986]. Zum einen muß darauf geachtet werden, daß das Glukokortikosteroid in ausreichender Menge aus dem Vehikel penetrieren kann, zum anderen aber durch seine pharmakodynamischen Eigenschaften nicht selbst eine allergische Reaktion unterdrückt [Reitamo et al. 1986, Lauerma et al. 1993]. Um es so wie

Dunkel et al. (1991) zu verdeutlichen: Die Konzentration muß hoch genug für die Penetration sein, aber nicht so hoch, daß es die allergische Reaktion unterdrückt. Daher wurde die Konzentration der Substanzen in der handelsüblichen Stärke der Markenprodukte und in der zehnfach höheren Konzentration gewählt. In der Annahme, daß die handelsübliche Konzentration in der Zubereitung mit Vaseline oder Ethanol schlecht durch die Haut penetriert [Junghans et al. 1986], wurde die zehnfach höhere Konzentration benutzt. In vorausgegangenen Untersuchungen wurden zum Teil nur bei der Testung mit der schwächeren Konzentration kontaktallergische Reaktionen beobachtet, wo hingegen die Reaktion bei der zehnfach höheren Konzentration ausblieb. Mutmaßend, daß die hohe Konzentration durch den antiinflammatorischen Effekt wiederum die allergische Reaktion auslöscht [Förström et al. 1982], wurde zusätzlich die handelsübliche Konzentration beibehalten. Mögliche falsch negative Reaktionen sollten hiermit vermieden werden.

2.4.3. Substanzen

In der folgenden Tabelle sind die verwendeten Substanzen aufgeführt:

Tabelle 4: Testmaterial

	Substanz	Wirk- und Zusatzstoffe
1.	Ficortril Salbe 1% ®	Hydrokortison 1%, Cetylalkohol, Cholesterin, Methyl-4-hydroxybenzoat, Propyl-4-hydroxybenzoat, Na-laurylsulfat, Paraffinöl, Propylenglycol, Stearylalkohol, Vaseline, Methyl- und Propylparabene
2.	Hydrokortison 1% in Vaseline	Hydrokortison, Vaseline
3.	Hydrokortison 10% in Vaseline	Hydrokortison, Vaseline
4.	Hydrokortison 1% in Ethanol	Hydrokortison, Ethanol
5.	Volon A Salbe ®	Triamcinolon-16α-17α-acetonid 0,1%, Propylenglycol, Vaseline
6.	Triamcinolonacetonid 0,1% in Vaseline	Triamcinolon-16α-17α-acetonid, Vaseline
7.	Triamcinolonacetonid 1% in Vaseline	Triamcinolon-16α-17α-acetonid, Vaseline
8.	Betnesol V Salbe 0,1% ®	Betamethason-17-valerat 0,1%, Paraffinöl, Vaseline
9.	Betamethason-17-valerat 0,122% in Vaseline	Betamethason-17-valerat, Vaseline
10.	Betamethason-17-valerat 1,22% in Vaseline	Betamethason-17-valerat, Vaseline
11.	Dermoxin Salbe ®	Clobetasol-17-propionat 0,05%, Propylenglycol, Vaseline, Sorbitansesquioleat
12.	Clobetasol-17-propionat 0,05% in Vaseline	Clobetasol-17-propionat, Vaseline
13.	Clobetasol-17-propionat 0,25% in Vaseline	Clobetasol-17-propionat, Vaseline
14.	Amciderm Salbe ®	Amcinonid 0,1%, Benzylalkohol, Paraffin, gebleichtes Wachs, Sorbitansesquioleat, Magnesiumsulfat*7H2O, gereinigtes Wasser
15.	Amcinonid 0,1% in Vaseline	Amcinonid, Vaseline
16.	Amcinonid 0,5% in Vaseline	Amcinonid, Vaseline
17.	Alfason Salbe ®	Hydrokortison-17-butyrat 0,1%, dünnfl. Paraffin, Marcrogel (MG=21000)
18.	Hydrokortison-17-butyrat 0,1% in Vaseline	Hydrokortison-17-butyrat, Vaseline
19.	Hydrokortison-17-butyrat 1% in Vaseline	Hydrokortison-17-butyrat, Vaseline
20.	Hydrokortison-17-butyrat 0,1% in Ethanol	Hydrokortison-17-butyrat, Ethanol

Die Firma Hermal, Reinbek b. Hamburg, stellte die Substanzen zur Verfügung.

Der Handelsname der Fertigarzneien wird im weiteren Text ohne den Hinweis ® verwendet. Bis auf die Fertigarzneien und die Substanzen, die in Ethanol fertig gestellt wurden, sind die Substanzen in Vaseline zubereitet. Im weiteren Text wird daher bei den Substanzen, die in Vaseline zubereitet sind, auf den Zusatz „in Vaseline“ verzichtet.

2.4.3.1. Applikation der Testsubstanzen

Die Testsubstanzen wurden mittels „Finn Chambers on Scanpor“ (Firma Norgesplaster A/S, Norwegen, vertrieben durch die Firma Hermal, Hamburg) auf die unbehandelte paravertebrale Rückenpartie aufgebracht, die von störenden Hautef-floreszenzen frei sein sollte. Nach 24-stündiger Applikation wurde das Testpflaster entfernt.

2.5. Ablesung

Die erste Ablesung erfolgte nach einer Expositionsdauer von 24 Stunden. Einige Teilnehmer der Studie haben erst nach einer 48stündigen dauernden Exposition abgelesen. Trotzdem konnte einheitlich ausgewertet werden, da Förström et al. (1982) festgestellt haben, daß nach einer 48-stündigen Exposition vergleichbare Ergebnisse wie nach 24 Stunden zu erwarten sind. Weitere Ablesungen fanden nach 48, 72 und 96 Stunden statt.

2.6. Dokumentation

Die Dokumentation erfolgte mittels einem Studienprotokollblatt (siehe Fotokopie in der Anlage).

Für die Anamnese wurde nach folgenden Angaben gefragt:

bekannte Kontaktallergene
Kortikoidunverträglichkeit
Vorbehandlung mit Glukokortikosteroiden
Diagnose / Verdachtsdiagnose

Die Testergebnisse wurden nach folgendem Schema in Anlehnung an die ICDRG (International Contact Dermatitis Research Group) bzw. ECDRG (European Contact Dermatitis Research Group) protokolliert:

Beurteilung der Reaktion:	
-	negativ
?	fraglich positiv
IR	irritativ
+	schwach (nicht vesikulär)
++	stark (ödematös und vesikulär)
+++	sehr stark (bullös oder ulzerativ)

Abschließend hatte der Untersucher die klinische Relevanz einzuschätzen. Laut Wilkinson et al. (1970) ist eine positive Patch-Testreaktion als relevant einzustufen, wenn der Patient in seiner Anamnese das Allergen verwandt hat. Die beobachtete Kontaktreaktion sollte zum klinischen Befund passen, ehe sie als Ursache für die aktuelle Hautkrankheit vermutet werden kann [Braun-Falco et al. 1995].

2.7. Reaktions-Pattern-Analyse

Um die positiven Testreaktionen einheitlich zu klassifizieren, wurde besonders der Reaktionsverlauf und die Relevanz der die Testreaktion auslösenden Testsubstanz der Patienten erfaßt. Hierfür wurde für die Auswertung die modifizierte Reaktions-Pattern-Analyse von Neumann et al. (1994) verwendet, die sich schon bei der Auswertung der photoallergischen Testreaktion bewährt hatte. Dies wurde mit folgendem Verfahren mittels Computer durchgeführt: Es wurde jeweils der Zeitpunkt bzw. der Ablesetag, an dem die Reaktion auftrat und die Stärke (+,++,+++) der Reaktion berücksichtigt. Basierend auf allen Testergebnissen wurden die Testreaktionen in Balkendiagramme für jede einzelne Substanz dargestellt. In diesen Balkendiagrammen zeigte sich die Frequenz und Morphologie aller Reaktionen über den Beobachtungszeitraum von Tag 1 bis Tag 4. So entstanden verschiedene Muster substanzspezifischer Testreaktionen.

3. Ergebnisse

3.1. Positive Testergebnisse

Die durch die Reaktions-Pattern-Analyse entstandenen Muster wurden analysiert und konnten in zwei Kategorien klassifiziert werden. Die eine Kategorie konnte als klassische Crescendo-Reaktion eingestuft werden und entspricht somit der Typ-IV-Reaktion. Die zweite Kategorie entsprach einem Erythem (+), welches anschließend wieder verblaßte (siehe 3.4.). Die Anzahl der positiven Reaktionen gibt Tabelle 5 wieder.

Tabelle 5: Positive Testreaktionen

	Positive Reaktionen
Gesamtzahl der Testungen	27401
Anzahl der positiven Reaktionen	2922
davon schwach pos. Reaktionen (+)	2850
davon starke/ sehr starke Reaktionen (++/+++) gegen Glukokortikosteroide und Salben-inhaltsstoffe der Fertigarzneimittel	72

3.2. Kontaktreaktionen

Bei Auswertung der einzelnen Studienprotokollbögen in bezug auf die jeweilige Kontaktreaktion ergab sich folgendes klinisches Bild:

Tabelle 6: Kontaktreaktionen

Übersicht der Kontaktreaktionen	in %
1388 getestete Patienten	100,00
35 Patienten mit 72 Kontaktreaktionen gegen Glukokortikosteroide und Inhaltsstoffe der Externa	2,52
davon **15** Patienten (mit 46 Kontaktreaktionen gegen Glukokortikosteroide)	1,08
davon **9** Patienten mit klinisch relevantem Testergebnis (bei insgesamt 31 Kontaktreaktionen)	0,65
26 Patienten (mit 31 Kontaktreaktionen gegen Inhaltsstoffe der Externa)	1,87
davon **5** Patienten mit klinisch relevantem Testergebnis	0,36
6 Patienten boten gleichzeitig eine Kontaktallergie gegen Glukokortikosteroide und Hilfsstoffe	0,43

(Die %-Angaben beziehen sich auf die Anzahl der Patienten (Fettdruck)

Zusammenfassend läßt sich folgendes Ergebnis erstellen:
Von 1388 getesteten Patienten zeigten 15 Patienten (1,08%) insgesamt 46 positive Reaktionen gegen Glukokortikosteroide. Bei 9 von diesen Patienten (0,65%) mit insgesamt 31 positiven Reaktionen gegen Glukokortikosteroide handelte es sich um eine relevante Testreaktion.

Die nun folgende Tabelle 7 gibt die Gesamtheit der Kontaktreaktionen wieder. Als Kontaktreaktion wurden die Reaktionen beurteilt, die bei der Ablesung mindestens einmal eine ödematöse und vesikuläre (starke) oder eine bullöse bzw. ulzerative (sehr starke) Reaktion aufwiesen. In dieser Tabelle sind nicht nur die Kontaktreaktionen gegen Glukokortikosteroide aufgelistet, sondern auch gegen die Handelspräparate, die neben den Glukokortikosteroiden zusätzlich Hilfsstoffe und andere Grundlagenbestandteile enthalten. Eine Differenzierung zwischen der Kontaktreaktion gegen Glukokortikosteroide und andere Inhaltsstoffe der Externa erfolgt in Tabelle 9 und 10.

Tabelle 7: Rangliste der Kontaktreaktionen

Rang	Glukokortikosteroide	absolute Anzahl	prozentual
1.	Ficortril 1% Salbe	20	1,45
2.	Amciderm Salbe	13	0,94
3.	Amcinonid 0,1%	10	0,72
4.	Amcinonid 0,5%	9	0,65
5.	Alfason Salbe	3	0,22
6.	Dermoxin	3	0,22
7.	Volon A Salbe	2	0,14
8.	Clobetasol-17-propionat 0,05%	2	0,14
9.	Clobetasol-17-propionat 0,25%	1	0,07
10.	Hydrokortison-17-butyrat 1%	1	0,08
11.	Hydrokortison-17-butyrat 0,1%	1	0,08
12.	Triamcinolonacetonid 0,1%	1	0,07
13.	Triamcinolonacetonid 1%	1	0,07
14.	Betnesol V 0,1% Salbe	1	0,07
15.	Betamethason-17-valerat 0,122%	1	0,07
16.	Betamethason-17-valerat 1,22%	1	0,07
17.	Hydrokortison 10%	1	0,07
18.	Hydrokortison 1% in Ethanol	1	0,07
19.	Hydrokortison 1%	0	0
20.	Hydrokortison-17-butyrat 0,1% in Eth.	0	0

(Die unterschiedliche Prozentzahl bei gleicher absoluter Anzahl liegt daran, daß nicht alle Substanzen gleich häufig getestet wurden.)

Die folgende Tabelle 8 gibt das Verhältnis der klinisch relevanten Kontaktreaktionen zu den beobachteten Kontaktreaktionen wieder. Auch in dieser Tabelle sind die Reaktionen aufgeführt, die auf dem Fertigprodukt beruhen.

Tabelle 8: Rangliste und Verhältnis der Anzahl der klinisch relevanten Kontaktreaktionen zur Anzahl der beobachteten Kontaktreaktionen

Rang	Glukokortikosteroid	Verhältnis
1.	Amciderm Salbe	6/13
2.	Amcinonid 0,1%	6/10
3.	Amcinonid 0,5%	6/ 9
4.	Ficortril 1% Salbe	4/20
5.	Dermoxin Salbe	3/ 3
6.	Clobetasol-17-propionat 0,05%	2/ 2
7.	Volon A Salbe	2/ 2
8.	Hydrokortison-17-butyrat 1%	1/ 1
9.	Hydrokortison-17-butyrat 0,1%	1/ 1
10.	Triamcinolonacetonid 0,1%	1/ 1
11.	Clobetasol-17-propionat 0,25%	1/ 1
12.	Triamcinolonacetonid 1%	1/ 1
13.	Hydrokortison 1% in Ethanol	1/ 1
14.	Hydrokortison 10%	1/ 1
15.	Betnesol V 0,1% Salbe	0/ 1
16.	Betamethason-17-valerat 0,122%	0/ 1
17.	Betamethason-17-valerat 1,22%	0/ 1
18.	Alfason Salbe	0/ 3
19.	Hydrokortison 1%	0/ 0
20.	Hydrokortison-17-butyrat 0,1% in Eth.	0/ 0

Bei kontaktallergischen Reaktionen nimmt die Stärke der Testreaktion vom zweiten Tag an eher noch zu. Es handelt sich um eine Reaktion vom Crescendotyp [Braun-Falco et al. (1995)]. Im folgenden Diagramm wird diese Reaktionsart veranschaulicht:

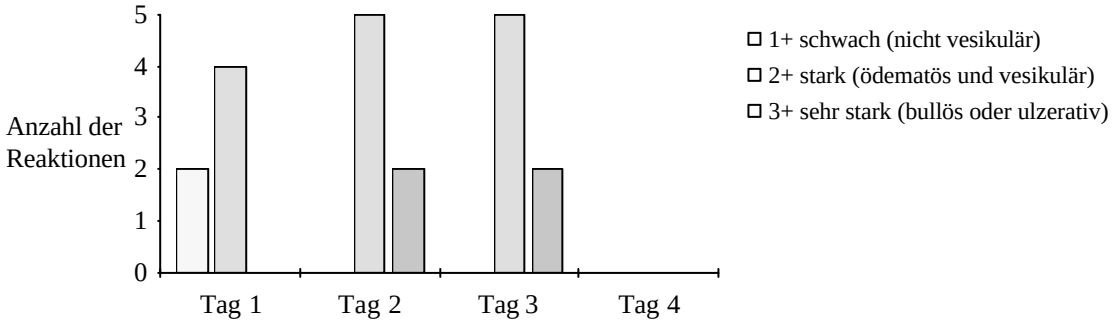

Abb. 5: Kontaktreaktionen von Amcinonid 0,5%

Die Rangliste der Kontaktreaktionen wird von Ficortril 1% Salbe angeführt. Wie aus der Liste mit den klinischen Daten der Patienten (Tabellen 9 und 10) hervorgeht, beruhen die meisten Kontaktreaktionen gegen Ficortril auf dessen übrige Inhaltsstoffe, nicht jedoch auf das Hydrokortison selbst. Das wird zusätzlich dadurch deutlich, da Hydrokortison je nach Zubereitung erst an 17. bis 19. Stelle der Kontaktreaktionen steht.

Eine Aufschlüsselung der Kontaktreaktionen gegen die Glukokortikosteroide oder die Hilfsstoffe und Grundlagenbestandteile des Handelspräparates konnte folgendermaßen erfolgen: Wenn ein Patient nur auf das Fertigprodukt, nicht aber auf das in der Salbe enthaltene Glukokortikosteroid eine allergische Reaktion aufwies, wurde diese Reaktion als Kontaktallergie gegen Inhaltsstoffe der Externa gewertet. Die folgenden Tabellen veranschaulichen diesen Sachverhalt:

Tabelle 9: Klinische Daten der Patienten mit Kontaktallergien gegen Glukokortikosteroide

Nr.	Alter	Geschlecht	Klinische Daten; angewandte Glukokortikosteroide	Kontaktallergie (positive Testreaktion)	Relevanz
1	46 J.	männl.	Atopische Dermatitis, "Verschlimmerung" bei Amciderm Salbenanwendung; Amciderm Salbe	Amciderm Salbe und Amcinonid 0,1% u. 0,5%	ja
2	55 J.	männl.	Typ-IV-Sensibilisierung gegen Glukokortikosteroide; multipel, u.a. Triamcinolonacetonid 0,05%	Ficortril Salbe 1%, Hydrokortison 1% in Ethanol, Volon A Salbe, Triamcinolonacetonid 0,1% u. 1%, Amciderm Salbe, Amcinonid 0,1% und 0,5%	ja
3	48 J.	weibl.	allergische Kontaktdermatitis; n.b.	Amciderm Salbe, Amcinonid 0,5%	n.b.
4	74 J.	männl.	Allergische Kontaktdermatitis u.a. gegen Stearylalkohol; n.b.	Amcinonid 0,5%, Hydrokortison-17-butyrat 0,1% und 1%	ja
5	51 J.	n.b.	Spätmanifestation einer Neurodermatitis atopica; Betnesol V Salbe, Dermoxin-Salbe	Dermoxin Salbe, Clobetasol-17-propionat 0,05% u. 0,25%	ja
6	31 J.	n.b.	chron. Handekzem; Betnesol V Salbe	Amciderm Salbe, Amcinonid 0,1% u. 0,5%	nein
7	n.b.	n.b.	Prurigo simplex subacuta; Amciderm-Salbe	Amciderm Salbe, Amcinonid 0,1% u.0,5%	ja

Tabelle 9 (Fortsetzung):

Nr.	Alter	Geschlecht	Klinische Daten; angewandte Glukokortikosteroide	Kontaktallergie (positive Testreaktion)	Relevanz
8	n.b.	n.b.	Typ IV-Allergie gegen Kortikoide (nach Anwendung von Volon A Spray akutes Kontaktekzem); Volon A Spray	Hydrokortison 10%, Amciderm Salbe, Amcinonid 0,1% u. 0,5%, Volon A Salbe	ja
9	n.b.	n.b.	Atopische Dermatitis, V. a. allerg. Ekzem am Stamm (Textilfarben); Diprosone Creme und Salbe (Betamethason-17,21-dipropionat)	Betnesol V Salbe 0,1%, Betamethason-17-valerat 0,122% u. 1,22%	nein
10	78 J.	weibl.	periaurikuläres Kontaktekzem; fraglich steroidhaltige Augenexterna	Dermoxin Salbe, Clobetasol-17-propionat 0,05%	ja
11	67 J.	weibl.	Kontaktekzem; Prednisolon, Topisolon Lsg.	Amciderm Salbe 0,1%, Amcinonid 0,1% u. 0,5%	nein
12	n.b.	n.b.	Dermatitis statica, allergische Kontaktdermatitis; Hydrodexan Creme, Fludrocortolon, Ficortril Creme (gut vertragen)	Amciderm Salbe, Amcinonid 0,1% u. 0,5%	ja
13	n.b.	n.b.	Dermatitis statica bei CVI u. allergische Kontaktdermatitis;	Amciderm Salbe, Amcinonid 0,1%	ja
14	73 J.	männl.	Ulcus cruris; Diprogenta	Amciderm Salbe, Amcinonid 0,1%,	nein
15	36 J.	weibl.	Ekzem; Decoderm	Amciderm Salbe, Amcinonid 0,1%	nein

In der folgenden Tabelle 10 sind die Kontaktreaktionen gegen die Handelspräparate aufgeführt.

Tabelle 10: Kontaktallergien gegen Inhaltsstoffe der Handelspräparate

Nr.	Alter	Geschlecht	Klinische Daten	angewandte Glukokortikosteroide	Kontaktallergie (positive Testreaktion)	Relevanz
16	42 J.	weibl.	Typ-IV-Sensibilisierung gegen Parabene, Cetylstearylalkohol		Ficortril Salbe 1% (enthält u.a. Cetylstearylalkohol)	nein
17	56 J.	weibl.	Typ-IV-Sensibilisierung gegen Perubalsam und Ficortril Salbe 1%		Ficortril Salbe 1%	nein

Tabelle 10 (Fortsetzung):

Nr.	Alter	Geschlecht	Klinische Daten	angewandte Glukokortikosteroide	Kontaktallergie (positive Testreaktion)	Relevanz
18	59 J.	männl.	Allerg. Kontaktdermatitis bei polyvalenter Typ-IV-Sensibilisierung (u.a. Hydroxybenzoesäureester)	Triamcinolonacetonid 0,1%	Ficortril Salbe 1% (enthält u.a. Hydroxybenzoesäureester)	nein
19	57 J.	männl.	Allergische Kontaktdermatitis	Tricreme	Ficortril Salbe 1%	nein
20	37 J.	männl.	Allergische Kontaktdermatitis		Ficortril Salbe 1%	nein
21	34 J.	männl.	Allergie gegen Fleischproteine u. Na-Laurylsulfat		Ficortril Salbe 1% (enthält u.a. Natrium-Laurylsulfat)	nein
22	81 J.	männl.	Chron. venöse Ulcera mit multiplen Kontaktallergien	Volon A Salbe, HC-Heyden-Salbe	Ficortril Salbe 1%	ja
23	74 J.	männl.	Allergische Kontaktdermatitis u.a. gegen Stearylalkohol		Ficortril Salbe 1% (enthält u.a. Stearylalkohol)	ja
24	54 J.	n.b.	Ulcus cruris	Kaban Salbe	Ficortril Salbe 1%	nein
25	31 J.	n.b.	chron. Handekzem	Betnesol-V-Salbe	Ficortril Salbe 1%	nein
26	n.b.	männl.	Ulcus cruris	unbekannt	Amciderm Salbe 1%	nein
27	n.b.	weibl.	Allergisches Kontaktekzem	Hydralex Creme	Alfason Salbe	nein
28	n.b.	weibl.	Ulcus cruris bei CVI, Stauungsekzem		Amciderm Salbe	nein
29	n.b.	n.b.	Ulcera cruris seit 40 Jahren, postthrombotisches Syndrom	nicht eruierbar	Ficortril Salbe 1%	ja
30	n.b.	n.b.	Atopische Dermatitis	Dermoxin Salbe, Jellin SN	Ficortril Salbe 1%	nein
31	n.b.	n.b.	abortives atopisches Beugeekzem	Amciderm Salbe, Dermoxin Salbe, Pandel	Dermoxin Salbe	ja
32	n.b.	n.b.	Typ-IV-Allergie gegen Kortikoide (nach Anwendung von Volon A Spray akutes Kontaktekzem entwickelt)	Volon A Spray	Volon A Salbe	ja
33	38 J.	weibl.	Kontaktekzem, Kontaktallergie u.a. gegen Propylenglykol		Ficortril Salbe 1% (enthält u.a. Propylenglykol)	nein
34	78 J.	männl.	Kontaktekzem		Ficortril Salbe 1%	nein

Tabelle 10 (Fortsetzung):

Nr.	Alter	Geschlecht	Klinische Daten	angewandte Glukokortikosteroide	Kontaktallergie (positive Testreaktion)	Relevanz
35	33 J.	männl.	allergisches Kontaktekzem		Ficortril Salbe 1%	nein
36	n.b.	n.b.	Dermatitis statica, allergische Kontaktdermatitis	Hydrodexan Creme, Fludrocortolon, Ficortril (gut vertragen)	Ficortril Salbe 1%	nein
37	n.b.	n.b.	Dermatitis statica u. allerg. Kontaktdermatitis, Ulcus cruris bei CVI, Kontaktallergie gegen Cetyl-stearylalkohol u.a.	Eumovate-Creme, Celestan V-Creme (Betamethason-17-valerat)	Ficortril Salbe 1% (enthält u.a. Cetylstearylalkohol)	nein
38	73 J.	männl.	Ulcus cruris	Diprogenta	Alfason Salbe	nein
39	36 J.	weibl.	Ekzem	Decoderm	Alfason Salbe	nein
40	n.b.	n.b.	Urtikaria	Prednisolon-acetat	Ficortril Salbe 1%	nein
41	55 J.	weibl.	Z. n. Ulcus cruris und Kontaktekzem der Beine, Kontaktallergie u.a. gegen Cetylstearylalkohol		Ficortril Salbe 1% (enthält u.a. Cetylstearylalkohol)	nein

n.b. = nicht bekannt

3.3. Kreuzallergien

Von einer Kreuzallergie ist dann auszugehen, wenn das Produkt A_1 als primäres Allergen für die Induktion einer Hypersensitivität angesehen werden kann und das Produkt A_2 als sekundäres Allergen aufgrund seiner chemischen Ähnlichkeit schließlich auch eine Kontaktdermatitis auslöst. Wilkinson et al. (1970) erörtern dies am Beispiel von Neomycin und Kanamycin.

Tabelle 11: mögliche Kreuzreaktionen bei Patienten mit klinisch relevantem Testergebnis

	Patienten Nr.		
Glukokortikosteroide	2	4	8
Ficortril Salbe 1%	*		
Hydrokortison 1% in Ethanol	*		
Hydrokortison 10% in Vaseline			*
Volon A Salbe	*		
Triamcinolonacetonid 0,1%	*		
Triamcinolonacetonid 1%	*		
Amciderm Salbe	*		*
Amcinonid 0,1%	*		*
Amcinonid 0,5%	*	*	*
Hydrokortison-17-butyrat 0,1%		*	
Hydrokortison-17-butyrat 1%		*	

3.4. Rebound-Blanching-Reaktionen

Die folgende Tabelle 12 gibt die Gesamtheit der Reaktionen wieder, die als schwach (nicht vesikulär) bzw. nur als einfach positiv bewertet wurden. Das bedeutet, daß hier alle Reaktionen aufgeführt sind, die zu keinem Zeitpunkt mehr als ein schwaches Erythem aufwiesen. Im folgenden wird diese Reaktion als "Rebound-Blanching-Reaktion" bezeichnet, die im Großteil der Fälle bei der 48-Stunden-Ablesung beobachtet wurde. Eine nähere Erläuterung dieses Sachverhaltes findet sich in der Diskussion Kapitel 4.4..

Tabelle 12: Rangliste der Rebound-Blanching-Reaktionen

Rang	Glukokortikosteroid	absolute Anzahl	prozentual
1.	Ficortril 1% Salbe	393	28,6
2.	Dermoxin	168	12,1
3.	Clobetasol-17-propionat 0,05%	161	11,6
4.	Amciderm Salbe	159	11,5
5.	Betamethason-17-valerat 1,22%	154	11,1
6.	Clobetasol-17-propionat 0,25%	154	11,1
7.	Amcinonid 0,5%	154	11,1
8.	Betnesol V 0,1% Salbe	150	10,8
9.	Betamethason-17-valerat 0,122%	150	10,8
10.	Amcinonid 0,1%	148	10,7
11.	Alfason Salbe	147	10,6
12.	Hydrokortison-17-butyrat 0,1%	130	10,3
13.	Triamcinolonacetonid 0,1%	138	10,0
14.	Triamcinolonacetonid 1%	138	10,0
15.	Volon A Salbe	128	9,2
16.	Hydrokortison-17-butyrat 1%	114	9,0
17.	Hydrokortison-17-butyrat 0,1% in Eth.	99	7,6
18.	Hydrokortison 1% in Ethanol	70	5,1
19.	Hydrokortison 1%	49	3,5
20.	Hydrokortison 10%	46	3,3

Um diese Art der Reaktion zu verdeutlichen, werden Reaktionsmuster am Beispiel von verschiedenen Glukokortikosteroiden demonstriert:

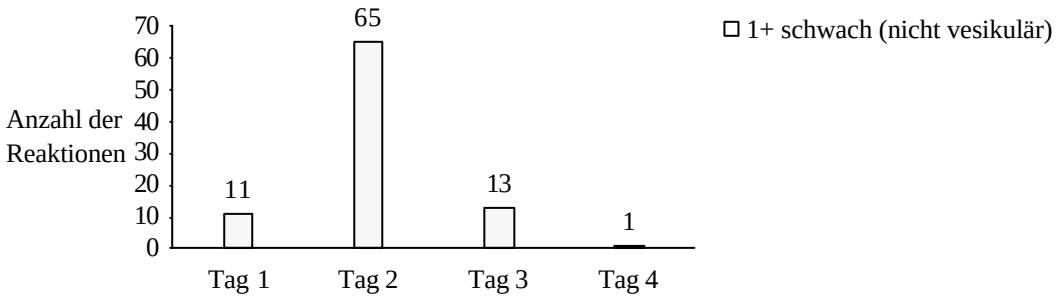

Abb. 6: Rebound-Blanching-Reaktionen von Clobetasol-17-propionat 0,05%

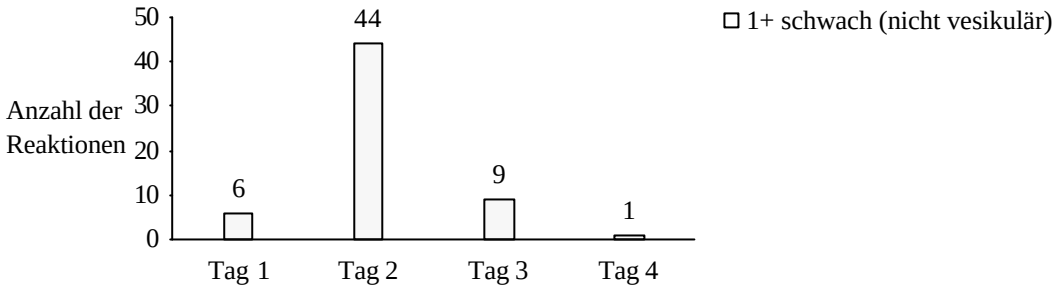

Abb. 7: Rebound-Blanching-Reaktionen von Hydrokortison-17-butyrat 0,1%

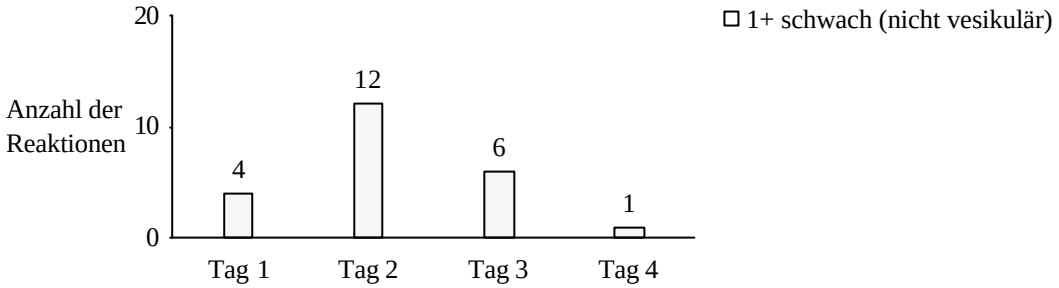

Abb. 8: Rebound-Blanching-Reaktionen von Hydrokortison 1% in Ethanol

Im Gegensatz zur Tabelle 12 ist die Anzahl der Reaktionen in den Diagrammen weitaus geringer, da für die Diagramme nur die Reaktionen verwendet werden konnten, bei denen an allen vier Tagen Ablesungen durchgeführt wurden.

Durch die Pattern-Analyse wird deutlich, daß der Großteil der Erytheme nach einer Exposition von 48 Stunden auftrat und anschließend wieder verblaßte.

4. Diskussion

4.1. Schwankung in der Prävalenz von kontaktallergischen Reaktionen auf Glukokortikosteroide

Zahlreiche Studien weisen auf die Zunahme von kontaktallergischen Reaktionen auf Glukokortikosteroide bei Patienten hin. Diese Studien weisen signifikante Unterschiede in der Frequenz der relevanten positiven allergischen Reaktionen auf Glukokortikosteroide auf (siehe auch Kapitel 1.7.). Die Streuung der positiven Testergebnisse auf Glukokortikosteroide erstreckt sich in einer Bandbreite zwischen 0,5% und 4,9%. Die weitaus höchste Frequenz wird von Burden und Beck (1992) mit 4,9% der getesteten Patienten angegeben. Es folgen Wilkinson und English (1991) mit 4,8%. Diese beiden Ergebnisse stammen aus Großbritannien. In einer vergleichenden Studie von Dooms-Goossens et al. (1994) werden aus Belgien 4,4% und eine weitaus geringere Frequenz aus den Niederlanden (1,5%) berichtet. Alani und Alani aus Dänemark (1992) berichten von 1,25% Allergien gegen Glukokortikosteroide. Aus Finnland werden je nach Zeitpunkt und Art der Studie unterschiedliche Zahlen beschrieben: In einer Studie aus den Jahren 1978 bis 1980 wird die Frequenz der Glukokortikosteroidallergie mit 4,8% angegeben [Förström et al. 1982]. Allerdings wurden während dieser Zeit nur 105 Patienten getestet. In einer weiteren großen Studie in Finnland mit 4039 Patienten zwischen 1985 und 1988 wiesen 0,5% der getesteten Patienten definitive allergische Reaktionen gegen Glukokortikosteroide auf [Reitamo et al. 1989]. Bei einer späteren Studie von Ende 1988 bis 1990 [Lauerma 1991] wurde von den Kollegen aus Finnland erstmals Tixocortolpivalat mitgetestet, worauf 3,9% der Patienten allergisch reagierten. Niedrigere Zahlen wurden dagegen z.B. bei Hydrokortison-17-butyrat (1,4%) und bei Hydrokortison (0,4%) erhoben. In der jüngsten europäischen Multizentrum-Studie der ECDRG mit 7238 Patienten wiesen 2,6% der getesteten Patienten eine Kontaktallergie auf ein oder mehrere Glukokortikosteroide auf [Dooms-Goossens et al. 1996]. In dieser Studie wurden allerdings Budenosid und Tixocortolpivilat, die in Deutschland nicht als Salbenwirkstoff verfügbar sind, in die Testreihe mit einbezogen und erzielten neben Hydrokortison-17-butyrat die meisten positiven Reaktionen. Wenn man jedoch nur die Substanzen (Hydrokortison-17-butyrat, Clobetasolpropionat und Betamethasonvalerat) betrachtet, die in unserer Studie ebenfalls getestet

wurden, ergibt sich eine Frequenz von 1,4% kontaktallergischen Reaktionen auf Glukokortikosteroide. Unsere Daten mit einer Frequenz von 1,08% korrespondieren damit gut mit dieser ebenfalls groß angelegten Studie.

Die beschriebene breite Schwankung bei dem Großteil der Studien können ursächlich viele Faktoren zu Grunde liegen: zum einem spielen die Testpopulation, zum anderen die Testprozeduren eine Rolle. Außerdem beeinflussen die Wahl der verwendeten Testsubstanzen, der Vehikel und der Testkonzentrationen ebenso wie die Testmodifikationen wie Epikutan- oder Intradermaltest die Prävalenz der positiven Testergebnisse [Wilkinson 1994]. Zusätzlich könnte die Abweichung der Zahlen einerseits durch die unterschiedlichen Verordnungsgewohnheiten der Dermatologen oder anderseits auch auf der unterschiedlichen Verfügbarkeit der einzelnen Steroide in den jeweiligen Ländern beruhen. Außerdem ist aufgrund der pharmakodynamischen Eigenschaften der Glukokortikosteroide die Interpretation der Testergebnisse häufig schwierig [Lehmann et al. 1997] (siehe auch Kaptitel 1.6. und 4.4.).

4.2. Kontaktreaktionen

Ficortril führt die Rangliste der Kontaktreaktionen an. Bei näherer Betrachtung (negative Testergebnisse für Hydrokortison) bestätigt sich jedoch, daß es sich um eine Kontaktreaktion auf die übrigen Inhaltsstoffe handelt.

Amciderm Salbe und Amcinonid 0,1% und 0,5% in Vaseline führen die Rangliste der Kontaktreaktionen ohne klinische Relevanz und der vom Untersucher als relevant eingestuften Kontaktreaktionen an. In der Studie zeigte sich bei 0,43% der getesteten Patienten eine relevante Kontaktallergie gegen Amcinonid.

Sasaki (1990) stellte z.B. in seiner Studie, in der er 506 Patienten testete, bei 0,8% der Patienten Kontaktreaktionen gegen Amcinonid fest. Rivara et al. (1989) berichten von 3 Kontaktreaktionen gegen Amcinonid.

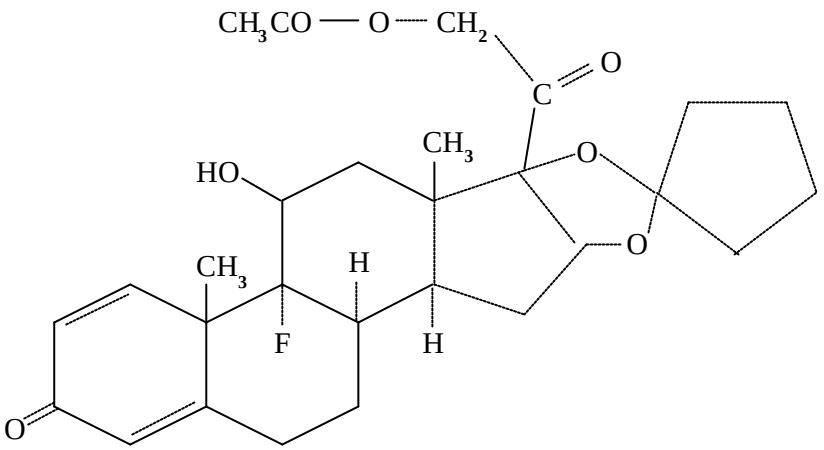

Abb. 9: Strukturformel von Amcinonid

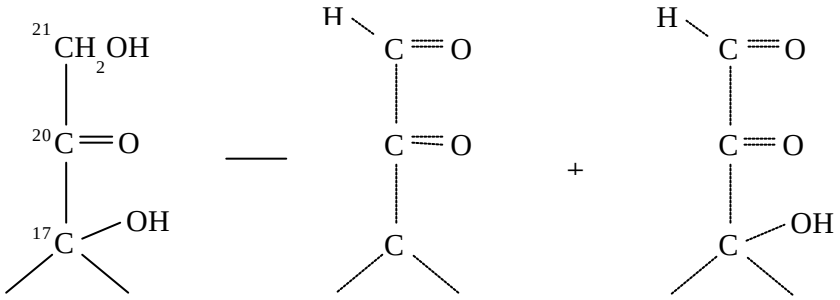

Abb. 10: Zerfallsprodukte von Amcinonid

Es stellt sich die Frage, weshalb Amcinonid als Vertreter der Klasse-B-Glukokortikosteroide die Spitze der Kontaktallergien gegen Glukokortikosteroide anführt. Möglicherweise ist bei der Sensibilisierung durch das Glukokortikosteroid nicht seine Stärke maßgeblich, sondern es kommen hier andere Mechanismen zum tragen. Goerz (1993) beschreibt eine Häufung von Berichten in der Literatur, „wonach Glukokortikosteroidpräparate mit einer cis-Ketal-Struktur zwischen C16 und C17 unabhängig von einer zusätzlichen Substitution oder Halogenierung wie Amcinonid, ... eine besondere Rolle bei der Auslösung und Unterhaltung einer allergischen Glukokortikosteroid-Kontaktdermatitis haben“. Ähnlich beschreiben Hayakawa et al. (1990), daß die 16a, 17ß-Acetalstruktur vom Cyclopentanon als allergene Determinante anzusehen ist. Durch Oxidation oder Hydrolyse zerfallen Amcinonid und andere Glukokortikosteroide in sub-

stituierte Glyoxale. Unter den verschiedenen Zerfallsprodukten enthält das Hauptzerfallsprodukt eine Aldehydgruppe an C21. Die Zerfallsprodukte wie z.B. Glyoxale und andere Strukturen scheinen wie Haptene zu wirken und an Proteine zu binden [Boujnah-Khouadja et al. 1984].

Nach Amcinonid und Ficortril Salbe folgt Dermoxin Salbe und Clobetasol-17-propionat. Clobetasol-17-propionat ist ein potentes lokal wirkendes Glukokortikosteroid mit einer starken antiinflammatorischen Wirkung. Es gehört zu den halogenierten Glukokortikosteroiden (21-Chloro-9a-fluorokortikoid). Die Veresterung der polaren Gruppen zwischen C17 und/ oder C21 erhöht die Lipophilie und damit wahrscheinlich die Penetration in die Haut [Polano 1984 und Scheuplein und Blank 1971]. So könnte bei diesem Klasse-D-Glukokortikosteroid die höhere Steroidkonzentration in der Haut, die die antigen präsentierenden Zellen in der basalen Epidermis erreicht, zu einem stärker allergisierenden Effekt führen [Dunkel et al. 1991]. Bachmann-Buffle (1983) schreibt ihm ein höheres Sensibilisierungspotential als den übrigen halogenierten Glukokortikosteroiden zu. Kuhlwein et al. (1983) sehen die sensibilisierende Wirkung im Zusammenhang mit der ungewöhnlichen Lokalisation des Chloratoms am C21-Atom. Trotzdem scheint es sich nur um ein schwaches Allergen zu handeln. In unserer Studie wiesen von 1358 getesteten Patienten 2 (0,14%) eine Kontaktallergie gegen Clobetasol-17-propionat auf. Kuhlwein et al. beobachtete bei insgesamt 5348 getesteten Patienten ebenfalls nur 2 (0,04%) Patienten mit einer Kontaktreaktion auf Clobetasol-17-propionat. Bei Durchsicht der weiteren Literatur beschreiben z.B. Dooms-Goossens et al. (1983) 2 Fälle, Tosti et al. (1987) berichten von 2 weiteren Fällen und Weiß und Hoppe (1989) beschreiben einen weiteren Fall.

Nur mit je einem weiteren Fall folgen die übrigen Glukokortikosteroide: Hydrokortison-17-butyrat, Triamcinolonacetonid, Betamethason-17-valerat und Hydrokortison. Dooms-Goosssens et al. (1996) halten Betamethasonvalerat für ein Glukokortikosteroid mit einem niedrigen allergischen Potential, da es trotz der relativ großen Benutzerfrequenz eine niedrige Anzahl positiver Epikutantestreaktionen aufweist.

Im Gegensatz zu unserem Ergebnis mit einer Frequenz von 0,08% der getesteten Patienten, die auf Hydrokortison-17-butyrat allergisch reagierten, berichten Burden und Beck (1992) von 2,5% der Patienten; hier wurde jedoch eine Vorauswahl der Patienten getrof-

fen, denn sie testeten zum größten Teil Patienten, die aufgrund einer allergischen Reaktion gegen Tixocortolpivalat auffielen. Lauerma (1991) fand bei insgesamt 1,4% der getesteten Patienten eine Reaktion auf Hydrokortison-17-butyrat. Allerdings bewertete er auch einfach positive (schwache, nicht vesikuläre) Reaktionen, die in der vorliegenden Studie als Rebound-Blanching-Reaktion definiert wurde, als Kontaktreaktionen.

Auf Triamcinolonacetonid reagierte in unserer Studie nur ein (0,07%) Patient kontaktallergisch. Bandmann et al. (1966) beschrieben als erste zwei Fälle einer Kontaktallergie gegen Triamcinolonacetonid bei Patienten mit Ulzera crurum bei chronisch venöser Insuffizienz. Sasaki (1990) berichtet von einem Patienten (0,2%) bei insgesamt 506 getesteten Patienten.

Ähnlich verhält es sich mit Betamethason-17-valerat und Hydrokortison. Entgegen der Feststellung von Dooms-Goossens et al. (1989) , daß sie nur positive Ergebnisse feststellten, wenn sie Hydrokortison in Ethanol testeten, zeigten sich in der Studie vergleichbare Ergebnisse bei der Testung von Hydrokortison in Vaseline bzw. in Ethanol.

4.3. Kreuzallergien

Kreuzreaktionen sind diagnostisch und therapeutisch von Bedeutung, um z.B. für den einzelnen Patienten im Falle einer Kreuzallergie ein alternatives Glukokortikosteroid nach der Testung für die weitere Therapie zur Verfügung zu stellen.

Die Entscheidung für das Vorliegen einer wahren Kreuzreaktion zwischen Glukokortikosteroiden erfordert ein besonderes Vorgehen und die Reaktion von einer Mehrfachsensibilisierung zu unterscheiden, ist schwierig. Nichtsdestotrotz wurden Kreuzreaktionen in einigen Fällen identifiziert [Hisa et al. 1993].

Wesentlich bei der Annahme einer Kreuzallergie ist, daß keine Mehrfachsensibilisierung vorliegt. Problematisch ist jedoch, daß bei keinem der drei Patienten, die mehr als eine Kontaktreaktion auf Glukokortikosteroide präsentierten, sicher ausgeschlossen werden konnte, daß vor der Testung nur ein Glukokortikosteroid verwendet wurde.

Coopman und Dooms-Goossens (1988) vermuten das Vorkommen von Kreuzallergien innerhalb der von ihnen beschrieben Kortikoidklassen (siehe Einleitung). Kreuzreaktionen zwischen Glukokortikosteroiden lassen sich in vier Klassen nach einem Literaturrückblick durch Coopman et al. (1989) einteilen. Zu diesen Klassen gehört der Hydrokortisontyp, der Triamcinolonacetonidtyp, der Betametasontyp und der Hydrokortison-17-butyrattyp (siehe auch 1.3.). Die Unterschiede in den einzelnen Klassen beruhen auf dem D-Ring und seinen Seitenketten, welche als die antigenen Determinanten anzunehmen sind. Sasaki (1990) hält aufgrund seiner Beobachtungen Kreuzreaktionen auch zwischen Glukokortikosteroiden unterschiedlichen Typs bzw. Klassen für möglich. Bei Betrachtung des Sensibilisierungsmuster der drei Patienten, die Mehrfachsensibilisierungen gegen Glukokortikosteroide aufweisen, ergibt sich dazu folgendes:

Bei dem Patienten Nr. 2 in Tabelle 11 liegt eine Sensibilisierung gegen Hydrokortison (Klasse A) und Triamcinolonacetonid (Klasse B) vor. Zum einen ist hier bekannt, daß in der Vergangenheit zahlreiche Glukokortikosteroide verwendet wurden, so daß hier auch eine Mehrfachsensibilisierung zugrunde liegen kann. Allerdings haben Wilkinson und English (1991) in einer prospektiven Studie zeigen können, daß bei einer Kontaktallergie gegen Hydrokortison die antigene Determinante nicht der D-Ring oder seine Seitenkette war, sondern das Hydrokortisongerüst selbst, nämlich die Ringe A, B und /oder C. Lauerma und Reitamo (1993) haben in ihren Studien Kreuzreaktionen zwischen Hydrokortison und Hydrokortison-17-butyrat beobachten können, welche nach Coopman et al. (1989) ebenfalls zu unterschiedlichen Klassen gehören.

Bei dem Patienten Nr. 4 liegt eine Sensibilisierung gegen Glukokortikosteroide unterschiedlicher Glukokortikosteroidklassen, nämlich gegen Hydrokortison (Klasse A) und Amcinonid (Klasse B), vor. Aufgrund der geringen Daten kann eine Kreuzreaktion jedoch nicht als sicher angesehen werden.

Bei dem Patienten Nr. 8 liegt eine Sensibilisierung gegen Amcinonid (Klasse B) und Hydrokortison-17-butyrat (Klasse D) vor. Hier liegen ebenfalls unterschiedliche Glukokortikosteroidklassen vor. Jedoch beschreibt Sasaki (1990) zwei Fälle, bei denen Patienten ebenfalls auf beide Glukokortikosteroide kontaktallergisch reagiert hatten. Bei einem Patienten konnte ausgeschlossen werden, daß Hydrokortisonbutyrat verwendet wurde.

Sasaki (1990) erklärt eine mögliche Kreuzreaktion folgendermaßen: Für dieses Muster der Kreuzreaktion besteht die Möglichkeit, daß sie mit der stereochemischen Struktur umgeben von C17-Hydroxyl-, C20-Keton- und C21-Hydroxylgruppen reagiert haben. C16α-, C17α-cis-diol-Gruppen würden normalerweise in vivo zerfallen, werden jedoch durch die Ester an C17 oder C21 geschützt. Diese C17-, C20- und C21-Strukturen existieren sowohl beim Hydrokortisonbutyrat- (Klasse D) als auch beim Triamcinolontyp (Klasse B). Diese Erklärung legt den Schluß nahe, daß bei einem der Patienten eine Kreuzreaktion vorliegen könnte.

4.4. Rebound-Blanching-Reaktionen

Die Interpretation der Testergebnisse wird durch die pharmokodynamischen Eigenschaften der Glukokortikosteroide erschwert. Typische Crescendo-Reaktionen wurden auch klinisch als kontaktallergische Reaktionen gedeutet, die wir bei der Auswertung der Studie mittels Reaktions-Pattern-Analyse ebenfalls als Kontaktreaktion ermittelten. Darüber hinaus fand sich eine zusätzliche Reaktionsart, die auch als Kontaktreaktion gedeutet wurde, allerdings nach Reaktions-Pattern-Analyse eher als ein anderes pharmakospezifisches Korrelat anzusehen ist.

Die Reaktions-Pattern-Analyse ermöglichte uns, ein substanzspezifisches Reaktionsmuster zu demonstrieren, welches aus einem verzögert auftretendem Erythem besteht, das nach 48 bis 72 Stunden wieder verblaßte. Den Rebound-Blanching-Reaktionen geht ein Abblassen (Blanching-Effekt) des behandelten Hautareals voraus, welches aufgrund der Vasokonstriktion der Hautgefäße zu beobachten ist und mit der klinischen Wirksamkeit der Glukokortikosteroide gut korreliert. Crijns et al. (1984) beschreiben Parallelen zwischen dem Blanching-Effekt und dem antiinflammatorischen Effekt auf ekzematöser Haut. Nach den Untersuchungen von Marks und Sayer (1986) soll der Vasokonstriktion der Hautgefäße nach topischer Glukokortikosteroid-Applikation eine Verminderung der endogenen Phospholipase-A2-Aktivität zugrunde liegen.
Das aufgrund der Reaktions-Pattern-Analyse ermittelte Erythem, welches als Rebound-Blanching-Reaktion gedeutet wurde, war am häufigsten nach 48 Stunden (Tag 2) zu beobachten; anschließend verblaßte es wieder. Förström et al. (1982) haben dieses Erythem,

welches weder eine Infiltration aufwies noch juckte, ebenfalls beobachtet. Es scheint sich hier um die kompensatorische Vasodilatation (der initialen Vasokonstriktion folgend) zu handeln [Frosch und Wendt 1985].

Die Reaktions-Pattern-Analyse offenbarte eine charakteristische Besonderheit der Glukokortikosteroide und hat somit neue Aspekte zur Auswertung der Epikutantestergebnisse mit Glukokortikosteroiden ermöglicht. Die Überschätzung für die Häufigkeit der kontaktallergischen Reaktion auf Glukokortikosteroide liegt wahrscheinlich an diesem fehlgedeuteten Erythem.

Bei der Rangliste der Rebound-Blanching-Reaktionen wurde deutlich, daß die Häufigkeit dieser Reaktion mit der Klasse der Glukokortikosteroide und damit der Stärke dieser zunahm. Clobetasol-17-propionat 0,05% (Klasse IV) führte nach der häufig irritativ wirkenden Ficortril-1% -Salbe dabei die Liste an. Es folgten ihm Betamethasonvalerat 1,22% und 0,22% und Amcinonid 0,5% und 0,1% (Klasse III), Hydrokortison-17-butyrat 0,1% und Triamcinolonacetonid 0,1% und 1% (Klasse II) und schließlich Hydrokortison 1% und 10% (Klasse I). Diese Rangliste entspricht der Kenntnis, daß es Parallelen zwischen dem Blanching-Effekt und der antiinflammatorischen Wirkung bzw. der Stärke des Glukokortikosteroids gibt [Crijns et al. 1984]. Dementsprechend ist anzunehmen, daß die Häufigkeit des Auftretens der Rebound-Blanching-Reaktion mit der Stärke des Glukokortikosteroids korreliert.

Auffällig in der Rangliste ist jedoch, daß Ficortril-1% -Salbe mit Hydrokortison als Wirkstoff an erster Stelle steht. Wahrscheinlich beruht dies auf einem insgesamt irritativen Effekt von Ficortril durch die übrigen Inhaltsstoffe, denn Hydrokortison in Ethanol bzw. Vaseline stehen an letzter Stelle der Rebound-Blanching-Reaktionen. Krook (1974) berichtet ebenfalls über eine relativ hohe Anzahl von positiven Patchtestreaktionen auf Ficortril Salbe. Testungen mit allen Bestandteilen von Ficortril ergaben überwiegend positve Reaktionen gegen Sodiumlaurylsulfat und Propylenglykol. Krook (1974) nimmt daher an, daß der irritative Effekt von Sodiumlaurylsulfat die Empfindlichkeit gegen Hydrokortison fördert.

Die fünffach höhere Konzentration von Clobetasol-17-propionat findet sich in der Rangliste erst nach zwei Glukokortikosteroiden der Klasse-III. Dies beruht am ehesten darauf, daß diese höhere Konzentration das Rebound-Erythem unterdrückt [Dunkel et al. 1991].

4.5. Zusammenhang zwischen Hauterkrankung und Kontaktreaktion auf Glukokortikosteroide

Von den 15 Patienten, bei denen in der Studie Kontaktreaktionen gegen Glukokortikosteroide festgestellt wurden, litten drei Patienten bzw. 20% der Patienten an einer Stauungsdermatose bzw. an einem Ulcus cruris varicosum bei chronisch venöser Insuffizienz. Die Stauungsdermatose gehört zum Stadium II der tiefen chronisch venösen Insuffizienz (der Perforanzvenen) bzw. des postthrombotischen Syndroms. Sie ist gekennzeichnet durch gerötete, schuppende und nässende Haut. Zum Stadium III der chronisch venösen Insuffizienz zählt das floride oder abgeheilte Ulcus cruris. Es handelt sich dabei um einen Defekt von Haut und Subcutis, der bereits durch ein Bagatelltrauma entstehen kann. Von besonderer Bedeutung ist, bei Patienten mit chronisch venöser Insuffizienz sorgsamer mit der Verordnung von topisch angewandten Substanzen, insbesondere Glukokortikosteroiden umzugehen [Rademaker et al. 1996]. Auf diese Weise läßt sich möglicherweise die Ausbildung von Kontaktallergien gegen Lokaltherapeutika einschränken.

Brandao und Camarasa (1979) beschreiben, daß Patienten mit einer Stauungsdermatose häufig allergisch auf topisch angewandte Medikamente sind. Allergische Reaktionen auf Glukokortikosteroide sind in der vorgelegten Studie gleich häufig (20%) bei Patienten mit Stauungsdermatose bei chronisch venöser Insuffizienz wie mit atopischer Dermatitis beobachtet worden. 27% der Patienten litten an allergischen Kontaktdermatitiden. In der Untersuchung von Dooms-Goossens und Morren (1992) litten 26% der Patienten an einer chronisch-venösen Insuffizienz. Patienten mit einer ekzematösen Erkrankung wiesen hingegen am häufigsten (64%) eine Kontaktreaktion gegen Glukokortikosteroide auf. Lauerma und Reitamo (1993) stellten ebenfalls nach Durchsicht der Literatur fest, daß die meisten Patienten mit Glukokortikosteroidallergie Ekzeme hatten. Diese Patienten werden häufiger Hauttestungen unterzogen als Patienten mit anderen Dermatosen. Zusätzlich benutzen diese Patienten entsprechend häufiger topische Glukokortikosteroide. Schließlich

haben Patienten mit Glukokortikosteroidkontaktallergien häufig andere Kontaktallergien. Die Befürchtung von Alani und Alani (1972), daß Patienten mit venöser Stauungsdermatose jene sein werden, die vermehrt Allergien gegen Glukokortikosteroide entwickeln werden, hat sich nicht bestätigt.

Patienten mit einer Kontaktreaktion gegen die übrigen Inhaltsstoffe der Handelspräparate litten an folgenden dermatologischen Erkrankungen: Bei neun (34,6%) von 26 Patienten bestand die Diagnose einer chronisch venösen Insuffizienz mit Ulcus cruris varicosum oder einer Stauungsdermatose. Bei 13 (50%) Patienten lag eine Typ-IV-Allergie oder eine als „Ekzem“ bezeichnete zugrunde liegende Erkrankung vor. Nur zwei der Patienten hatten eine atopische Dermatitis, ein Patient litt an einer Urtikaria. Die Sensibilisierungsrate für nichtsteroidale topisch angewandte Inhaltsstoffe bei Patienten mit Ulcus cruris bzw. Staungsdermatitis bei chronisch venöser Insuffizienz erscheint höher als für Glukokortikosteroide.

5. Experimentelle Arbeit

5.1. Fragestellung und Testung

Im experimentellen Teil der Studie sollen die qualitativ erhobenen Befunde (z.B. positive Reaktionen) durch technische Untersuchungen quantitativ erweitert werden. Welche direkt meßbaren Veränderungen haben lokal angewandte Glukokortikosteroide in der Haut?

Eine nicht invasive Möglichkeit der Untersuchung stellt die Messung des transepidermalen Wasserverlustes (TEWL) dar. Dazu wurde folgende Testreihe an freiwilligen Probanden angewandt:

Tabelle 13: Testreihe für den experimentellen Teil

Nr.	Glukokortikosteroid	Konzentration	Inhaltsstoffe
1.	Hydrokortison	1,0%	Hydrokortison, Vaseline
2.	Triamcinolonacetonid	0,1%	Triamcinolon-16α-17α-acetonid, Vaseline
3.	Amcinonid	0,1%	Amcinonid, Vaseline
4.	Clobetasol-17-propionat	0,05%	Clobetasol-17-propionat, Vaseline
5.	Ficortril Salbe ®	1,0%	Hydrokortison, Cetylalkohol, Cholesterin, Methyl-4-hydroxybenzoat, Propyl-4-hydroxy-benzoat, Natriumlaurylsulfat, Paraffinöl, Propylenglycol, Stearylalkohol, Vaseline, Methyl- und Propylparabene

Es wurden die Glukokortikosteroide verwendet, die bereits auch schon in der Studie eingesetzt wurden. Allerdings wurde auf Betamethason-17-valerat verzichtet, da Amcinonid als Vertreter aus der Gruppe der starken Glukokortikosteroide als ausreichend erschien. Außerdem wurde auf die zehnfache Dosierung der Glukokortikosteroide verzichtet und nur die in den Präparaten handelsübliche Konzentration genutzt, da in der Studie vergleichbare Ergebnisse mit beiden Konzentrationen erzielt wurden. Zusätzlich wurde Ficortril Salbe in die Testreihe mit einbezogen, da sich in der Studie gezeigt hatte, daß bei Ficortril Salbe die meisten positiven Reaktionen beobachtet wurden. Außer Fi-

cortril Salbe 1% wurden sämtliche Glukokortikosteroide in Vaseline zubereitet. Als Kontrollsubstanz wurde Vaseline verwendet. Auch diese Produkte wurden von der Firma Hermal, Reinbek b. Hamburg, zur Verfügung gestellt.

5.1.1. Epikutantest

Die Testung fand an der Medialseite des von störenden Hauteffloreszenzen freien, unbehandelten linken Oberarmes statt. Es wurden die Epikutantestpflaster Finn Chambers verwendet und mit "Mefix" der Firma Mölnlycke fixiert. Die Substanzen wurden 3 Tage auf der Haut belassen. Eine Stunde nach Entfernen des Pflasters wurde die Haut beurteilt und der TEWL-Wert gemessen.

Die Ablesungen fanden 96, 120, 144 und 168 Stunden nach der Applikation der Substanzen statt. Gleichzeitig wurde auch die Messung des TEWL-Wertes durchgeführt.

5.1.2. Beurteilung der Reaktion

Die Beurteilung fand nach folgenden Kriterien statt:

Reaktion	Beurteilung
Blanching	b
keine Reaktion	-
schwach (nicht vesikulär)	+
stark (ödematös und vesikulär)	++
sehr stark (bullös oder ulzerativ)	+++

5.1.3. Messung des TEWL-Wertes

Die Diffusionsrate des Wassers durch das Stratum corneum wird als transepidermaler Wasserverlust bezeichnet und kann u.a. mit dem Evaporimeter gemessen werden. Der

TEWL steigt an, wenn die Barriere des Stratum corneum durch chemische oder physikalische Traumen alteriert wird [Elsner et al. 1989].

Zur Messung der Wasserverdunstung der Haut wurde das Evaporimeter EP1 der Firma Servo Med aus Stockholm, Schweden, eingesetzt. Seine Arbeitsweise beruht auf der Messung der Temperatur und der relativen Luftfeuchtigkeit. Aus diesen Werten berechnet das Evaporimeter die Verdunstung in Gramm pro Quadratmeter und Stunde (g/m^2h). Für die Haut ist dieser Wert gleichzusetzen mit dem trans-epidermalen Wasserverlust (TEWL). Blichmann und Serup (1987) bewerten die Genauigkeit des Evaporimeters als hoch.

Vor dem Aufbringen der Substanzen wurde der TEWL-Wert an der Testseite bestimmt. Dieser wurde allerdings nicht als Referenzwert für den Vergleich mit der behandelten Haut genommen, da der TEWL-Wert auch abhängig von der jeweiligen Situation wie Schwitzen etc. ist. Deshalb wurde zum Ablesezeitpunkt für den Vergleich der TEWL-Wert am unbehandelten rechten Oberarm gemessen.

5.1.4. Probanden

Es wurden freiwillige Probanden gewählt. Die ursprüngliche Probandenzahl lag bei elf. Ein Proband wurde wegen heftigen Juckreizes an der Applikationsstelle des Pflasters aus der Studie herausgenommen. Es nahmen fünf Frauen und fünf Männer im Alter zwischen einundzwanzig und siebenunddreißig Jahren an dem Test teil.

Anamnestisch wurde von den Probanden folgendes erhoben:

- bekannte Hauterkrankungen und
- früher verwendete Glukokortikosteroide

5.2. Ergebnisse der experimentellen Arbeit

Die Ergebnisse meiner experimentellen Arbeit in Tabellenform:

Tabelle 14: TEWL-Meßergebnisse in g/m²h

Pro-	Hydrokortison 1%				Triamcinolon 0,1%				Kontrolle			
band	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4
1	9	10	12	9	10(+)	9(+)	10	10	13	11	13	9
2	7(+)	6	6	9	6	7	8	10	8	6	5	8
3	10	10	9	8	11	9	7	7	10	8	7	10
4	8	8	6	7	6	7	5	8	7	12	6	7
5	9	5	5	7	10	4	5	8	10	5	7	8
6	7	7	6	8	6	6	7	9	6	5	6	10
7	6	4	10	9	6	5	11	10	10	6	13	13
8	10(+)	8	5	9	9	10	6	6	10	9	9	11
10	13	6	6	7	7	6	6	8	10	5	6	10
11	20(b)	10	12	12	17(b)	10	14	12	10	10	14	13

Pro-	Amcinonid 0,1%				Clobetasol 0,05%				Kontrolle			
band	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4
1	6	7	10	10	12(b)	11	9	9	13	11	13	9
2	7	5	9	10	12(b)	7	6	8	8	6	5	8
3	6	11	8	10	11(b)	10	8	9	10	8	7	10
4	5	5	6	7	14(b)	7	8	8	7	12	6	7
5	9	6	7	7	10	8	7	9	10	5	7	8
6	6	5	7	10	8	7	7	8	6	5	6	10
7	6	6	13	10	7	6	10	12	10	6	13	13
8	12	8	9	8	9	9	9	8	10	9	9	11
10	8	5	4	8	10	9	5	9	10	5	6	10
11	13(b)	9	9	10	23(b)	9	11	10	10	10	14	13

Pro-	Ficortril 1% Salbe				Vaseline				Kontrolle			
band	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4
1	10(b)	12	12	10	9	6	7	7	13	11	13	9
2	19(b)	8	7	11	8	6	5	8	8	6	5	8
3	16(+)	12(+)	12(+)	11(+)	5	7	6	9	10	8	7	10
4	25(b)	8(+)	10(+)	10	8(+)	8	7	7	7	12	6	7
5	29(b)	11(+)	11	11	7	8	7	8	10	5	7	8
6	25(b)	10	11	10	5	6	9	11	6	5	6	10
7	28(b)	9(+)	15(+)	12	6	8	8	8	10	6	13	13
8	22(b)	10	10	9	8	7	9	8	10	9	9	11
10	14(+)	11(+)	9	9	12	7	7	8	10	5	6	10
11	31(b)	14	10	12	16 (+++)	11 (+++)	10 (++)	11 (+)	10	10	14	13

b = Blanching

Proband 11 reagierte allergisch auf Vaseline. Da bei den Glukokortikosteroidzubereitungen keine positiven Reaktionen zu beobachten waren, ist davon auszugehen, daß die Glukokortikosteroide die allergische Reaktion auf Vaseline unterdrückt haben.

Abb. 11: Proband Nr. 6 Blanching bei Ficortril 1% Salbe

Abb. 12: Proband Nr. 8 Blanching bei Ficortril 1% Salbe

Der Pfeil weist auf die durch Ficortril 1% Salbe entstandene Blässe bzw. Blanching der Haut nach Abnahme des Testpflasters hin.

5.2.1. Statistische Ergebnisberechnung

Es zeigte sich, daß die wesentlichen Unterschiede in den TEWL-Werten am ersten Ablesetag auftraten. Deshalb wurden für die folgenden Berechnungen nur die Ergebnisse der ersten Ablesung, die nach 96 Stunden erfolgt ist, verwendet. Das Blanching-Phänomen trat wie erwartet nur am ersten Ablesetag auf. Die statistische Auswertung der gewonnenen Meßergebnisse erfolgte nach Rücksprache mit dem Institut für Statistik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

Tabelle Nr. 15: mittlerer TEWL-Wert (g/m²h) und Standardabweichung

Behandlung	TEWL $\bar{x}$ (1)	S (2)
Hydrokortison 1,0% (HK)	9,9	± 4,07
Triamcinolon 0,1% (TAC)	8,8	± 3,49
Amcinonid 0,1% (AC)	7,8	± 2,74
Clobetasol-17-propionat 0,05% (CBP)	11,6	± 4,50
Ficortril 1,0% Salbe (F)	21,9	± 6,97
Vaseline (V)	8,4	± 3,37
Kontrolle (rechter Arm) (K)	9,4	± 1,96

(1) arithmetischer Mittelwert
(2) empirische Standardabweichung

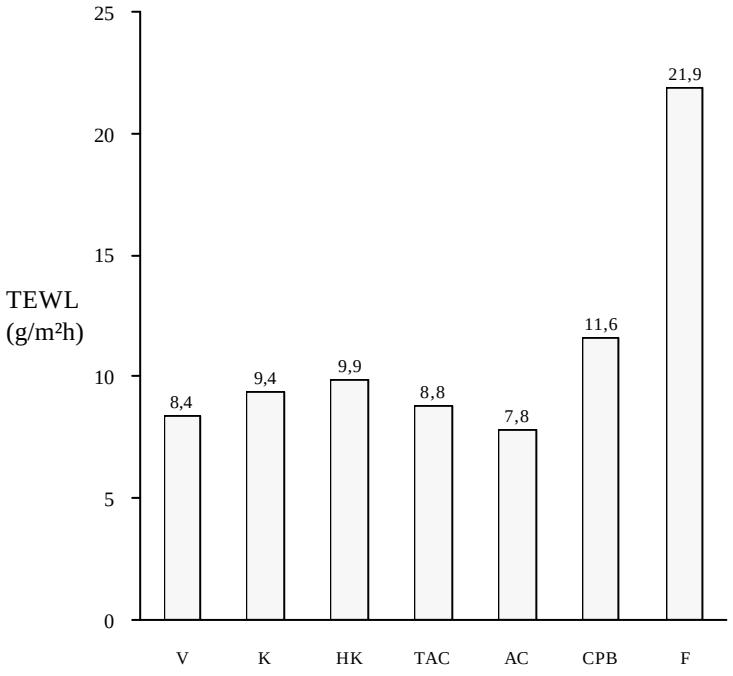

Abb. 13: durchschnittliche TEWL-Meßergebnisse

Bereits bei Betrachtung des durchschnittlichen TEWL-Wertes zeigt sich, daß das hochpotente Clobetasol-17-propionat und die häufig irritativ wirkende Ficortril 1% Salbe höhere Werte als die übrigen Substanzen haben. Es ist davon auszugehen, daß die Barrierefunktion hier stärker gestört ist. Laut van der Valk und Maibach (1989) beeinflussen topisch angewandte Glukokortikosteroide die Barrierefunktion der Haut und bedingen damit eine Steigerung der Penetration und daraus folgernd die zunehmende Irritation.

Tabelle 16: TEWL -Meßergebnisse (g/m²h) am 1. Ablesetag im Vergleich

Behandlung	keine sichtbaren Veränderungen			positive Reaktionen			Blanching		
	Anzahl	TEWL $\bar{x}$	*s*	Anzahl	TEWL $\bar{x}$	*s*	Anzahl	TEWL $\bar{x}$	*s*
Hydrokortison	7	8,9	±2,2	2	8,5	±1,5	1	20	-
Triamcinolon	8	7,6	±2,1	1	10	-	1	17	-
Amcinonid	9	7,2	±2,2	0	-	-	1	13	-
Clobetasol	5	8,8	±1,3	0	-	-	5	14,4	±4,9
Ficortril	0	-	-	2	15	±1,4	8	23,6	±6,7
Vaseline	8	7,5	±2,3	2	12	±5,7	0	-	-
Kontrolle	10	9,4	±2,0	0	-	-	0	-	-

Bereits ohne jede statistische Berechnung zeigt sich, daß der TEWL-Wert beim Blanching-Phänomen höher ist als ohne die Beobachtung des Blanching. Ebenso verhält es sich mit den positiven Reaktionen.

5.2.2. Prüfung der Signifikanz

Statistisch läßt sich die Signifikanz mit Hilfe des t-Testes berechnen. „Die aufgrund eines statistischen Testverfahrens mögliche Ablehnung der Nullhypothese („kein Unterschied“) mit zahlenmäßig vorgegebener, als Signifikanzniveau bezeichnete Irrtumswahrscheinlichkeit, die in der Regel 5% nicht überschreiten darf“ [Pschyrembel 1994].

Die statistische Auswertung fand unter Zuhilfenahme von Sachs (1992) und dem Kollegium Biomathematik (1976) statt.

5.2.2.1. Prüfung der Signifikanz für das Blanching-Phänomen

Für die Anwendung des t-Testes wurden alle Reaktionen, bei denen ein Blanching zu beobachten war, herangezogen und mit der Kontrollseite verglichen.

Hypothesen: Nullhypothese H_0: Blanching verändert TEWL nicht (H_0: $\mu = 0$)

Hypothese H_1: Blanching verändert TEWL (H_1: $\mu \neq 0$)

Anzahl (n) der Blanching-Beobachtungen: 16

Durchschnittswert der TEWL-Differenzen ($\bar{d}$): 9,94

empirische Varianz der Differenzen (s^2): 58,93

empirische Standardabweichung der Differenzen (s): 7,68

Prüfgröße: $t = \frac{|\bar{d}|}{s} * \sqrt{n}$

$= \frac{9,94}{7,68} * \sqrt{16} = 5,18$

Die Prüfgröße sollte größer als das Quantil der entsprechenden t-Verteilung mit f = n - 1 Freiheitsgraden sein. Für 15 Freiheitsgrade beträgt das Quantil bei 5prozentiger Irrtumswahrscheinlichkeit 2,13 und da t = 5,18 > 2,13 ist der Effekt des Blanching-Phänomens auf dem 5%-Niveau statistisch signifikant. Die Nullhypothese kann somit verworfen werden.

5.2.2.2. Prüfung der Signifikanz für die positiven Reaktionen

Die gleiche Berechnung läßt sich für die positiven Reaktionen anwenden. Für die Anwendung des t-Testes wurden alle Reaktionen aller Ablesetage, bei denen eine positive Reaktion aufgetreten ist, verwendet und mit der Kontrollseite verglichen.

Hypothesen:

Nullhypothese H_0: Positive Reaktionen verändern TEWL nicht (H_0: $\mu = 0$)

Hypothese H_1 : Positive Reaktionen verändern TEWL (H_1: $\mu \neq 0$)

Anzahl (n) der positiven Reaktionen: 15

Durchschnittswert der TEWL-Differenzen ($\bar{d}$): 2,1

empirische Varianz der Differenzen (s^2): 11,5

empirische Standardabweichung der Differenzen (s): 3,39

Prüfgröße: $t = \frac{|\bar{d}|}{s} * \sqrt{n}$

$= \frac{2,1}{3,39} * \sqrt{15} = 2,4$

Die Prüfgröße sollte größer als das Quantil der entsprechenden t-Verteilung mit f = n - 1 Freiheitsgraden sein. Für 14 Freiheitsgrade beträgt das Quantil bei 5prozentiger Irrtumswahrscheinlichkeit 2,145 und da t = 2,4 > 2,145 ist der Effekt der Glukokortikosteroide auf die Haut auf dem 5% -Niveau statistisch signifikant. Die Nullhypothese kann somit verworfen werden. Die Ergebnisse sind somit statistisch signifikant.

5.2.3. Beurteilung der Ergebnisse

Ähnlich wie Frosch und Wendt (1985) konnte ich eine Zunahme des TEWL-Wertes nach Behandlung mit lokal wirkenden Glukokortikosteroiden beobachten. Dieses liegt an der Beeinträchtigung der Hornschichtfunktion. Die Barriere für den trans-epidermalen Wasserverlust ist das Stratum corneum. Durch die Gabe von Glukokortikosteroiden wird die Barrierefunktion eingeschränkt und es resultiert ein erhöhter TEWL. Gleichzeitig korreliert auch die Stärke des Glukokortikosteroids, hier des sehr stark wirksamen Clobetasol-17-propionats, mit der Zunahme des transepidermalen Wasserverlustes. Für Aalto-Korte und Turpeinen (1993) bietet die Messung des TEWL eine einfache, nicht invasive Methode sogar zur Einschätzung des systemischen Effektes von topisch angewandtem Hydrokortison auf großflächigen Dermatitiden.

6. Schlußfolgerung

Kontaktsensibilisierungen gegen topische Glukokortikosteroide sind gemessen an deren häufigen Anwendung entgegen der Voraussage von Burckhardt (1959) eher selten. Viele Studien jedoch weisen auf die Zunahme von kontaktallergischen Reaktionen gegen Glukokortikosteroide unter Patienten hin, die auf Kontaktdermatitiden getestet wurden. Diese Studien zeigen signifikante Unterschiede in der Frequenz der positiven allergischen Reaktionen gegen Glukokortikosteroide auf. Dooms-Goossens et al. (1996) vermuten, daß die Unterschiede in der Häufigkeit auf eine Selektion der Patienten in bestimmten Zentren beruht. Zum Beispiel wurden in Belgien und Schweden vermehrt Patienten mit Verdacht auf eine Kontaktallergie gegen Glukokortikosteroide getestet, da ihr atopisches Ekzem nicht bzw. nicht mehr auf die Therapie mit Glukokortikosteroiden ansprach. Meines Erachtens ist es aufgrund der Ergebnisse dieser relativ neuen Studie im europäischen Raum wichtig, Budenosid und Tixocortolpivalat in eine Glukokortikosteroid-Testreihe mit einzubeziehen, da die höheren Frequenzen für die Glukokortikosteroidallergie speziell bei diesen Substanzen dafür sprechen, daß ohne Einbeziehen dieser Testsubstanzen glukokortikosteroidsensitive Patienten übersehen werden. Außerdem wird eine Kreuzreaktion zwischen Tixocortolpivalat und Hydrokortison angenommen. Während Hydrokortison im Epikutantest häufig negative Ergebnisse aufweist, werden jedoch bei intracutanen Testungen ähnlich hohe Ergebnisse wie mit epikutan getestetem Tixocortolpivalat erhoben [Lauerma und Kanerva 1996].

Therapieresistente Dermatosen, insbesondere Stauungsdermatitiden, müssen den Verdacht auf eine Kontaktallergie gegen Glukokortikosteroide lenken [Fedler et al. 1993]. Glukokortikosteroide sollten in übliche Epikutanteste mit eingeschlossen werden, da die Kenntnis der Kontaktreaktion gegen Glukokortikosteroide von beträchtlicher Bedeutung ist [Bircher et al. 1995]. In der Literatur werden gelegentlich auch Patienten beschrieben, die sowohl eine Typ-I-Immunreaktion zB. in Form einer Anaphylaxie bei systemischer Anwendung als auch eine Typ-IV-Immunreaktion in Form einer Kontaktallergie gegen Glukokortikosteroide aufweisen, wobei zusätzlich eine Kreuzreaktion vorliegen könnte. Da Glukokortikosteroide essentielle Notfallmedikamente sind, sollte ein sicheres Glukokortikosteroid für solche Patienten gefunden werden [Bircher et al. 1995]. Eine Expositi-

on unter kontrollierten Bedingungen sollte bei hochgradiger Kontaktsensibilisierung erfolgen. Zweifelhafte oder einfach positive (+) Reaktionen können durch Anwendungsteste in ihrer Relevanz geklärt werden [Fedler et al. 1993]. Es ist unmöglich, die Glukokortikosteroidallergie ohne Hauttest zu identifizieren [Lauerma und Kanerva 1996]. Deshalb sollten Testmöglichkeiten für die Glukokortikosteroidallergiediagnostik für alle dermatologisch Tätigen verfügbar sein. Außerdem sollten Patienten, die im Epikutantest eine positive allergische Reaktion auf Glukokortikosteroide aufweisen, mit einer ausführlichen Glukokortikosteroid-Testreihe getestet werden [Khoo et al. 1998]. Ebenso ist es ratsam, die früher vom Patienten benutzten Glukokortikosteroide und die aktiven Inhaltsstoffe der Glukokortikosteroidexterna in die Testung mit einzubeziehen. Aufgrund des antiinflammatorischen Effektes der Glukokortikosteroide sollte die Applikation der Substanzen über 48 Stunden erfolgen [Fedler et al. 1993].

In dieser Studie konnten wir erstmals ein substanzspezifisches Reaktionsmuster der Glukokortikosteroide demonstrieren, bestehend aus einem verzögert auftretendem Erythem, welches dem klassischen Blanching-Phänomen folgt und nach 48 bis 72 Stunden verblaßt. Dieses Reaktionsmuster erscheint überwiegend nach Applikation von hochpotenten Glukokortikosteroiden und könnte als ein sehr frühes Reboundphänomen interpretiert werden [Förström et al. 1982]. Teilweise trat in Kombination mit Typ-IV-Reaktionen dieses Muster ebenfalls auf. Ein Grund für das Auftreten von Schwierigkeiten in der Interpretation der Epikutantestergebnisse und für die Überschätzung der Glukokortikosteroidallergie könnte diese kortikosteroidspezifische Hautreaktion sein [Lehmann et al. 1997].

Von allen Methoden zur Quantifizierung von Nebeneffekten der Glukokortikosteroide ist die TEWL-Messung sicher die einfachste [Frosch und Wendt 1985]. Im zweiten Teil der Arbeit konnte gezeigt werden, wie mit dieser einfachen Meßmethode signifikante Daten erhoben werden konnten.

7. Zusammenfassung

In den letzten Jahren wird vermehrt über die Zunahme von Kontaktallergien gegen Glukokortikosteroide berichtet. Dies erscheint als Problem von beträchtlicher klinischer Relevanz. Die Prävalenz der positiven Epikutantestergebnisse schwankt zwischen 0,5% und 4,9%. Um die Häufigkeit von Kontaktallergien gegen Glukokortikosteroide in unserem Untersuchungsgebiet zu klären, unternahm die Deutsche Kontaktdermatitis-Gruppe 1991/1992 eine Multizentrum-Studie an Patienten, bei denen routinemäßig eine Epikutantestung durchgeführt wurde. Es nahmen 11 Kliniken und eine Praxis an der Studie teil. Stellvertretend für die einzelnen Glukokortikosteroidklassen wurden folgende Substanzen für die Studie verwendet: Hydrokortison für die Klasse I (schwach wirksam), Triamcinolonacetonid und Hydrokortisonbutyrat für die Klasse II (mittelstark wirksam), Betamethasonvalerat und Amcinonid für die Klasse III (stark wirksam) und Clobetasolpropionat für die Klasse IV (sehr stark wirksam). Bei 1388 getesteten Patienten mit 27401 Einzeltestungen wurden 2922 positive Reaktionen erhoben. Bei 15 (1,08%) Patienten wurden insgesamt 46 Kontaktreaktionen gegen ein oder mehrere Glukokortikosteroide gefunden. Die Substanz mit der höchsten Sensibilisierungsfrequenz war Amcinonid, gefolgt von Clobetasolpropionat. Von diesen 15 Fällen (1,08%) reagierten drei Patienten auf mehrere Glukokortikosteroide gleichzeitig. Die Kreuzreaktionen waren jedoch nicht eindeutig den vermuteten kreuzreagierenden Klassen zuzuordnen. Außerdem wurde ein Reaktionsmuster mit einem, dem bekannten Abblassungsphänomen folgendem Erythem (Blanching-Rebound-Reaktion) sichtbar, welches ca. 48 Stunden nach Entfernung des Testpflasters auftrat und anschließend wieder verblaßte. Somit konnten wir in dieser Studie ein substanzspezifisches Reaktionsmuster der Glukokortikosteroide demonstrieren, welches sich als Blanching-Rebound-Reaktion überwiegend nach Applikation von hochpotenten Glukokortikosteroiden darstellt. Der Grund für die Interpretationsschwierigkeiten der Epikutantestergebnisse und für die Überschätzung der Glukokortikosteroidallergie ist wahrscheinlich u.a. diese kortikoidspezifische Hautreaktion, die auch häufig in Kombination mit Crescendo-Reaktionen auftritt. Im zweiten Teil der Arbeit wurde der TEWL (transepidermaler Wasserverlust) an den Applikationsstellen der Glukokortikosteroide gemessen. Dabei zeigte sich sowohl bei den positiven Reaktionen als auch beim Blanching-Phänomen eine Zunahme des TEWL als Ausdruck für die eingeschränkte Barrierefunktion des Stratum corneums.

8. Literaturverzeichnis

1.Aalto-Korte K and Turpeinen M.:
Transepidermal water loss and absorption of hydrocortisone in widespread dermatitis
Britisch Journal of Dermatology 128: 633-635 (1993)

2. Alani M.D and Alani S.D.:
Allergic contact dermatitis to corticosteroids
Annals of Allergy 30: 181-185 (1972)

3. Almond-Roesler B.; Blume-Peytavi U., Orfanos C.E.:
Kontaktallergien auf Kortikosteroide
Hautarzt 46: 228-233 (1995)

4. Bachmann-Buffle B.:
Allergy to Clobetasol-17-propionate (Dermovate®)
Dermatologica 167: 10 (1983)

5. Bandmann H.J., Huber-Riffeser G., Woyton A.:
Kontaktallergie gegen Triamcinolonacetonid
Hautarzt 17: 183-185 (1966)

6. Bircher A., Levy F., Langauer S., Lepiottevin J-P.
Contact Allergy to Topical Corticosteroids and Systemic Contact Dermatitis from Prednisolone with Tolerance of Triamcinolone
Acta Derm Venereol (Stockh) 74: 490-493 (1995)

7. Bircher A.J., Thürlimann W., Hunziker Th., Pasche-Koo F., Perrenoud D., Elsner P., Schultheiss R.
Contact Hypersentivity to Corticosteroids in Routine Patch Test Patients
A Multi-Centre Study of the Swiss Contact Dermatitis Research Group
Dermatology 191: 109-114 (1995)

8. Blichmann C W. and Serup J.;
Reproducibility and Variability of Transepidermal
Water Loss Measurement
Acta Derm Venereol (Stockholm) 67: 206-210 (1987)

9. Boujnah-Khouadja A., Brändle I., Reuter G., Foussereau J.:
Allergy to 2 new corticoid molecules
Contact Dermatitis 11: 83-87 (1984)

10. Boyle J.and Peachey R.D.G.:
Allergic contact dermatitis to Dermovate and Eumovate
Contact Dermatitis 11: 50-51 (1984)

11. Brandao F.M.and Camarasa F.M.:
Contact allergy to Hydrokortisone-17-butyrate
Contact Dermatitis 5: 354-356 (1979)

12. Braun-Falco O., Plewig G., Wolff H.H.:
Dermatologie und Venerologie
Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York 4. Auflage (1995)

13. Burckhardt W.:
Kontaktekzem durch Hydrokortison
Hautarzt 10: 42-43 (1959)

14. Burden A. D. and Beck M. H.:
Contact hypersensitivity to topical corticosteroids
Br J Dermatol. 127: 497-500 (1992)

15. Coopman S. and Dooms-Goossens A.:
Crossreaction in topical corticosteroid contact dermatitis
Contact Dermatitis 19: 145-146 (1988)

16. Coopman S., Degreef H., Dooms-Goossens A.:
Identification of cross-reaction patterns in allergic contact dermatitis from topical corticosteroids
British Journal of Dermatology 121: 27-34 (1989)

17. Crijns M. B., Nater J. P., Van Oostveen F., Van der Valk P. G. M.:
Vasoconstrictor and the antiinflammatory effects of 7 corticosteroids
Contact Dermatitis 11: 108-111 (1984)

18. De Boer E.M., Van Den Hoogenband H.M. and Van Ketel W.G.:
Positiv patch test reactions to injectable corticosteroids
Contact Dermatitis 11: 261-262 (1984)

19. Dooms-Goossens A., Vanhee J., Vanderheyden D., GeversD., Willems L. and Degreef H.:
Allergic contact dermatitis to topical corticosteroids:
Clobetasol propionate and clobetasone butyrate
Contact Dermatitis 9: 470-478 (1983)

20. Dooms-Goossens A., Verschaeve H., Degreef H., Berendoncks J. van:
Contact allergy to Hydrokortisone and tixocortolpivalate:
problems in the detection of corticosteroid sensivity
Contact Dermatitis 14: 94-102 (1986)

21. Dooms-Goossen A.:
Identification of undetected corticosteroid allergy
Contact Dermatitis 18: 124-125 (1988)

22. Dooms-Goossens A., Degreef H., Coopman S.:
Corticosteroid contact allergy: a reality
In: Frosch P.J., Dooms-Goossens A., Lachapelle J.M.:
Current topics in contact dermatitis.
Springer Verlag Berlin, Heidelberg, 233-237 (1989)

23. Dooms-Goossens A., Degreef H.J., Marien K.J.C., Coopman S.A.:
Contact allergy to corticosteroids: A frequently missed diagnosis?
J. Am. Acad. Dermatol. 21: 538-543 (1989)

24: Dooms-Goossens A.and Morren M.:
Results of routine patch testing with corticosteroid series in 2073 patients
Contact Dermatitis 26: 182-191 (1992)

25. Dooms-Goossens A., Meinardi M.M.H.M., Bos J.D., Degreef H.:
Contact allergy to corticosteroids: the results of a two-centre study
British Journal of Dermatology 130: 42-47 (1994)

26. Dooms-Goossens A., Andersen K.E., Brandào F.M., Bruynzeel D., Burrows D., Camarasa J., Ducombs G., Frosch P., Hannuksela M., Lachapelle J.M., Lahti A., Menné T., Wahlberg J.E., Wilkinson J.D.:
Corticosteroid contact allergy: an EECDRG multicentre study
Contact Dermatitis 35: 40-44 (1996)

27. Dunkel F.G., Elsner P., Pevny I., Hartmann A.A., Burg G.:
Kontaktekzem durch lokale Kortikoide -
10 Fälle aus der Würzburger Hautklinik.
Z. Hautkr. 66: 946-950 (1991)

28. Elsner P., Oriba H A., Maibach H.I.:
Physiologie der Haut der Vulva: neue Aspekte
Hautarzt 40: 411-417 (1989)

29. Fedler R, Pilz B., Frosch P.J.:
Kontaktallergie auf topische Glukokortikoide
Hautarzt 44: 91-95 (1993)

30. Förström L., Lassus A., Salde L., Niemi K.M.:
Allergic contact eczema from topical corticosteroids
Contact Dermatitis 8: 128-133 (1982)

31. Fritsch P.:

Dermatologie

Springer-Verlag Berlin (1990)

32. Frosch P.J. and Wendt H.:

Human models für quantification of corticosteroid adverse effects

In: Maibach H.I., Lowe N.J.:

Models in dermatology vol 2. Basel, 12-4 (1985)

33. Goerz G.:

Extern applizierte Glukokortikoide (GC) - Potente Kontaktallergene

Kongress Uni-Hautklinik Köln: 77-88 (1993)

34. Goerz G. and Lehmann P.:

Topical Treatment with Corticosteriods

Handbook of Atopic Eczema: 375-390 Springer Verlag (1991)

35. Goldermann R., Teikemeier G. Lehmann P., Goerz G.:

Typ-IV-Sensibilisierung gegen Kortikoide

Z. Hautkr. 67 (5): 430-435 (1992)

36. Guin J.D.:

Contact sensitivity to topical corticosteroids

J Am Acad Dermatol. 10: 773-782 (1984)

37. Gutzweiler P.:

Zum Problem der Kortikosteroid-Allergie

Dermatologica 148: 253-256 (1974)

38. Hayakawa R., Matsunaga K., Ukei C., Hosokawa K.:

Allergic contact dermatitis from amcinonide

Contact Dermatitis 12: 213-214 (1985)

39. Hayakawa R., Matsunaga K., Suzuki M., Ogino Y., Arima Y., Hirose O.:
Allergic contact dermatitis due to amcinonide
Contact Dermatitis 23: 49-50 (1990)

40. Hench P.S., Kendall E.C., Slocumb C.H., Polley H.F.:
The effect of a hormone of the adrenal cortex
Mayo Clin proc 24: 181-197 (1949)

41. Hisa T., Katoh J., Yoshioka K., Taniguchi S., Mochida K., Nishimura T., Keanetomo H., Kono T., Hamada T.:
Contact allergies to topical corticosteroids
Contact Dermatitis 28: 174-179 (1993)

42. Junghans C., Kuhlwein A., Hausen B.M.:
Mehrfachsensibilisierung gegen topisch angewandte Kortikosteroide
Dermatosen 34: 68-70 (1986)

43. Kaiser H. und Klinkenberg N.:
Cortison Die Geschichte eines Medikaments
Wissenschaftliche Buchgesellschaft, Darmstadt (1988)

44. Kaiser H. und Kley H-K.:
Cortisontherapie
Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York: 487-493 (1997)

45. Khoo B-P., Leow Y-H., Ng S-K.; Goh C-L.:
Corticosteroid Contact Hypersentivity Screening in Singapore
American Journal of Contact Dermatitis 2: 87-91 (1998)

46. Klaschka F.:
Lokale Verträglichkeit von Glucocorticoid (G)-Dermatika:
Allergische und nicht-allergische Nebenwirkungen
Z. Hautkr. 61 (Suppl.2): 124-129 (1986)

47. Kollegium Biomathematik NRW:
Biomathematik für Mediziner
Berlin, Springer-Verlag: 136-38, 168-69, 240 (1976)

48. Krook G.:
Contact dermatitis due to Ficortril (hydrocortisone 1% ointment, Pfizer)
Contact Dermatitis Newsletter 15: 460 (1974)

49. Kuhlwein A., Hausen B.M., Hoting E.:
Kontaktallergie durch halogenierte Kortikosteroide
Zschr. Hautkr. 58: 794-804 (1983)

50. Lauerma A.I.:
Screening for corticosteroid contact sensitivity. Comparison of
tixocortol pivalate, Hydrokortisone-17-butyrate and Hydrokortisone
Contact Dermatitis 24: 123-130 (1991)

51. Lauerma A.L. and Reitamo S.:
Contact allergy to corticosteroids
Journal of the American Academy of Dermatology 28: 618-622 (1993)

52. Lauerma A.I., Tarwainen K., Forstrom L., Reitamo S.:
Contact hypersensitivity to Hydrokortisone-free-alcohol in
patients with allergic patch test reactions to tixocortol pivalate
Contact Dermatitis 28: 10-14 (1993)

53. Lauerma A.I. and Kanerva L.:
Contact allergy to corticosteroids
International Journal of Dermatology 35: 92-93 (1996)

54. Lehmann P., Aberer W., Bäuerle G., Breit R., Frosch P., Fuchs T., Goerz G., Neumann N., Schaller J., Schulze-Dirks A., Vieluf D. and Wilhelm P.:
Corticosteroid Contact Dermatitis
Dermatosen/ Occup. Environ. 45: 116 -120 (1997)

55. Lubach D. und Kietzmann M.:
Dermatokortikoide: Pharmakologie und Therapie
Kohlhammer-Verlag (1992)

56. McKenzie A.W. and Stoughton R.B.:
Method for Comparing Percutaneous Absorption of Steroids
Archives of Dermatology: 608-610 (1962)

57. Malzfeldt E.:
Klinische Wirksamkeit von Betamethason-17-benzoat-Salben in Abhängigkeit von der Wirkstofflöslichkeit in der Salbengrundlage
Dissertation, Universität Düsseldorf, Hautklinik (1988)

58. Marks R. and Sayer M.:
Glucocorticoid induced vasoconstriktion in human skin
Arch. Dermatol. 120: 881-883 (1986)

59. Neumann N.J., Hölzle E., Lehmann P., Benedikter S., Tapernoux B., Plewig G.:
Pattern analysis of photopatch test reactions
Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. 10: 65-73 (1994)

60. Niedner R.:
Glukokortikosteroide in der Dermatologie
Deutsches Ärzteblatt 93: 2249-2253 (1996)

61. Polano M.K.:
Corticosteroids for topical use
in: Polano M.K.: Topical skin therapeutics, Churchill Livingstone, Edinburgh : 111 (1984)

62. Pschyrembel Medizinisches Wörterbuch
unter der Leitung von Hildebrand H. Wörterbuch-Redaktion
Medizinisches Wörterbuch Sonderausgabe 257. Auflage
Nikol Verlagsgesellschaft mbH Hamburg (1994)

63. Rademaker M., Wood B., Greig D.E.:
Multiple medicament allergies in two patients with chronic leg ulceration
Australasian Journal of Dermatology 37: 151-152 (1996)

64. Reitamo S., Lauerma A.I., Stubb S., Käyhkö K., Visa K., Förström L.:
Delayed hypersensitivity to topical corticosteroids
J. Am. Acad. Dermatol. 14: 582-589 (1986)

65. Reitamo S., Lauerma A.I., Förström L.:
Detection of contact hypersensitivity to topical corticosteroids
with Hydrokortisone-17-butyrate
Contact Dermatitis 21: 159-165 (1989)

66. Rivara G., Roland R., Tomb R.R., Fousserrau J.:
Allergic contact dermatits from topical corticosteroids
Contact Dermatitis 21: 83-91 (1989)

67. Ruzicka T. und Wüthrich B.:
Das integrierte Therapiekonzept des atopischen Ekzems
Deutsches Ärzteblatt 27: 1394-1400 (1997)

68. Sachs L.
Angewandte Statistik
Siebte Auflage: 407-409. Berlin, Springer-Verlag (1992)

69. Sasaki E.:

Corticosteroid sensitivity and cross-sensitivity

A review of 18 cases 1967-1988.

Contact Dermatitis 23: 306-315 (1990)

70. Schaefer H., Zesch A., Schalla W., Stüttgen G.:

Pharmakokinetik externer Glucocorticoide

Allergologie 4: 194-198 (1980)

71. Scheuplein R.J. und Blank I.H.:

Permeabilitiy of the skin

Physiol. Rev. 51: 702-741 (1971)

72. Schöpf E.:

Nebenwirkungen externer Corticosteroidtherapie

Der Hautarzt 7: 295-301 (1972)

73. Sulzberger M.B. and Witten V.H.:

The effect of topically applied compound F in selected dermatoses

J Invest Dermatol. 19: 101-102 (1952)

74. Tegner E.:

Contact allergy to corticosteroids

International Journal of Dermatology. 15: 520-523 (1976).

75. Tosti A., Guerra L., Manuzzi P., Lama L.:

Contact dermatitis from clobetasol propionate

Contact Dermatitis 17: 256-257 (1987)

76. Van der Valk P.G.M. and Maibach H.I.:

Do topical corticosteroids modulate skin irritation in human beings?

Assessment by transepidermal water loss and visual scoring

J. Am. Acad. Dermatol. 21: 519-522 (1989)

77. Weiß J. und Hoppe U.:
Kontaktallergie durch Dermoxin®
Akt. Dermatol. 15: 24-25 (1989)

78. Wilkinson D.S., Fregert S., Magnusson B., Bandmann H.J., Calman C.D., Cronin E., Hjorth N., Maibach H.J., Malten K.E., Meneghini C.L., Pirilä V.:
Terminology of contact dermatitis
Acta Dermatovener. 50: 287-292 (1970)

79. Wilkinson S.M., Cartwright P.H. and English J.S.C.:
Hydrocortisone: an important cutaneous allergen
Lancet 337: 761-762 (1991)

80. Wilkinson S.M. and English J.S.C.:
Hydrocortisone sensitivity: a prospective study of the value of tixocortol pivalate and Hydrokortisone acetate as patch test markers
Contact Dermatitis 25: 132-133 (1991)

81. Wilkinson S.M. and English J.S.C.:
Hydrocortisone sensitivity: an investigation into the nature of the allergen
Contact Dermatitis 25: 178-181 (1991)

82. Wilkinson S.M.:
Hypersentivity to topical corticosteroids
Clin Exp Dermatol 19: 1-11 (1994)

83. Zheng P., Lavker P.H., Lehmann P. and Kligman A.
Morphologic Investigations on the Rebound Phenomenon after Cortico-steroid-Induced Atrophy in Human Skin
The Journal of Investigative Dermatology 82: 345-352 (1984)

9. Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. P. Lehmann für die Überlassung des Themas, für die wissenschaftliche Betreuung und Unterstützung.

Herrn Prof. Dr. med. G. Goerz möchte ich für die wissenschaftlichen Anregungen danken. Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. N. Neumann, der mich bei der Auswertung der Studie unterstützte und mir durch seine Diskussionsbeiträge und Ratschläge eine unentbehrliche Hilfe bei der Niederschrift meiner Arbeit war. Schwester Ute bin ich für ihre Anleitung bei der experimentellen Arbeit dankbar. Ebenso bin ich meinen Probanden zu Dank verpflichtet, da ohne sie der experimentelle Teil der Arbeit gar nicht möglich gewesen wäre. Nicht zuletzt möchte ich meinem Mann Achim Vogler für die moralische und praktische Unterstützung danken.

Auch im Namen der Deutschen Kontaktdermatitis-Gruppe möchte ich mich bei den Teilnehmern der Studie bedanken.

Univ.-Doz. Dr. W. Aberer	Wien, Universitätshautklinik
Fr. Prof. Dr. G. Bäuerle	Nürnberg, Praxis Prof. Dr. G. Bäuerle
Prof. Dr. R. Breit	München, Städt. Krhs. München-Schwabing
Prof. Dr. P. J. Frosch	Dortmund, Städtische Kliniken
Prof. Dr. G. Goerz	Düsseldorf, Heinrich-Heine-Universität
Prof. Dr. Goos	Essen, Universitätshautklinik
Prof. Dr. med. O. Hornstein	Erlangen, Universitätshautklinik
Prof. Dr. H. Ippen	Göttingen, Universitätshautklinik
Prof. Dr. D. Petzoldt	Heidelberg, Universitätshautklinik
Prof. Dr. Dr. J. Ring	Hamburg, Universitätshautklinik
Prof. Dr. E. Schöpf	Freiburg, Universitätshautklinik
Prof. Dr. H. H. Wolff	Lübeck, Medizinische Hochschule

10. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name:	Hofstadt
Vorname:	Margret
Geburtsdatum, -ort:	17.07.1964, Dorsten
Anschrift:	Opladener Str. 13, 40591 Düsseldorf
Familienstand:	verheiratet, 2 Töchter
Konfession:	röm.-katholisch
Eltern:	Adolf Hofstadt, Meß- und Regelmechaniker Erna Hofstadt, Hausfrau
Geschwister:	zwei ältere Brüder, eine jüngere Schwester

Schulbildung:

1971 - 1975	Gemeinschaftsgrundschule Zons
1975 - 1981	Städt. Realschule Dormagen
1981 - 1984	Städt. Gymnasium Dormagen

Berufsausbildung:

1984 - 1986	Ausbildung zur Arzthelferin bei Herrn Dr. med. Berg, Kinderarzt, Köln

Hochschulbildung:

1986 - 1987	Studium der Sozialarbeit Fachhochschule Mönchengladbach
1987 - 1994	Studium der Humanmedizin Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
April 1993 - Oktober 1993	Weiterführung der Dissertation
1993 - 1994	Praktisches Jahr im Klinikum Wuppertal-Barmen, Wahlfach Psychiatrie

Weiterbildung:

März 1995 - August 1996	Ärztin im Praktikum, Innere Medizin Klinikum Remscheid
Februar 1997 - Oktober 1997	Hospitation, Innere Medizin Fabriciusklinik Remscheid
seit August 2001	Assistenzärztin, Allgemeinmedizin Praxis von Herrn Meuser, Langenfeld