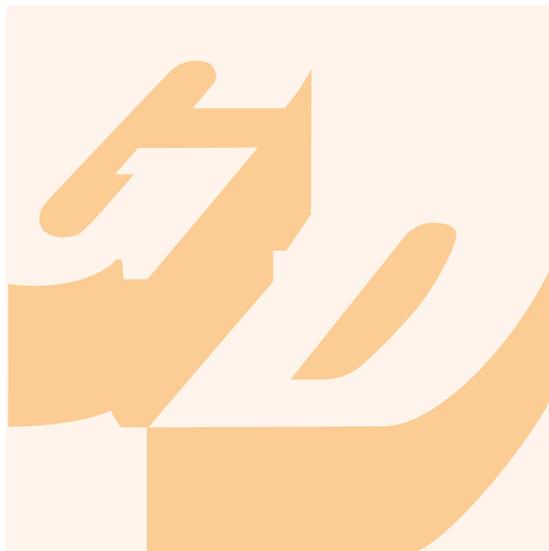


Abstracts

Firmenseminar:
„Fortschritte im Management der Rosazea“
mit freundlicher Unterstützung der Firma
Galderma Laboratorium GmbH, Düsseldorf



Gesellschaft für
Dermopharmazie

Vorsitzende:

Prof. Dr. med. Martin Schaller, Tübingen

Priv.-Doz. Dr. med. Jürgen Schaubert, München

Firmenseminar: Fortschritte im Management der Rosazea

Interdisziplinäres Management der Rosazea – Ein neues Positionspapier der GD

*Priv.-Doz. Dr. med. Jürgen Schaubert,
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie,
Ludwig-Maximilians-Universität, München*

Rosazea ist eine häufige, chronisch-entzündliche Hauterkrankung, die vornehmlich das Gesicht betrifft. Allein in Deutschland leben bis zu 4 Millionen Rosazea-Patienten. Da die Erkrankung häufig nicht erkannt wird, werden viele Betroffene derzeit nicht oder inadäquat behandelt. Klinisch werden unterschiedliche Schweregrade abgegrenzt. Diese reichen von flüchtigen Rötungen des Gesichts bis zu schweren Formen, die durch ein chronisches Lymphödem und diffuse Wucherungen des Bindegewebes und der Talgdrüsen gekennzeichnet werden. Die Erkrankung betrifft häufig auch die Augen, weshalb ein interdisziplinäres Management der Rosazea nötig sein kann. Ein schubhafter Verlauf der Erkrankung ist zudem charakteristisch. Die Ätiologie der Rosazea ist unbekannt, allerdings konnten in den letzten Jahren zahlreiche Mechanismen identifiziert werden, welche an der Krankheitsentwicklung beteiligt sind. Für die Behandlung der Rosazea stehen verschiedene topische und systemische Medikamente zur Verfügung, deren Wirksamkeit in klinischen Studien belegt wurde. Weiterhin spielen externe Triggerfaktoren eine Rolle bei der Auslösung von Entzündungsschüben bei Rosazea. Den speziellen Bedürfnissen von Rosazea-Patienten an die Verträglichkeit von topischen Medikamenten und einer begleitenden Gesichtspflege muss deswegen Rechnung getragen werden. Die Gesellschaft für Dermopharmazie hat aufgrund der unzureichenden Information über das Erkrankungs-bild die inzwischen gut etablierten Behandlungsmethoden, die Entwicklung neuer Therapieformen und die interdisziplinäre Versorgung der Patienten an der Schnittstelle Patient/Hautfacharzt/Pharmazeut ein neues Positionspapier zur Rosazea erstellt, an dem Dermatologen und Apotheker mitgearbeitet haben.



Firmenseminar: Fortschritte im Management der Rosazea

Einsatz von magistralen Rezepturen in der Rosazea-Therapie

*Dr. Joachim Kresken,
Irmgardis-Apotheke, Viersen*

Magistrale Rezepturen haben in der topischen Therapie der Rosazea eine zahlenmäßig hohe Bedeutung. Für ihre Qualität sind der verschreibende Arzt und die herstellende Apotheke gemeinsam verantwortlich, wobei der Arzt die therapeutische und die Apotheke die pharmazeutische Qualität sicherstellen muss.

Mit der im Juni 2012 novellierten Apothekenbetriebsordnung wurden in Deutschland neue Vorschriften zur Qualitätssicherung von Rezepturarzneimitteln eingeführt. Danach muss die Apotheke jetzt für jede Rezeptur eine Plausibilitätsprüfung durchführen und eine Herstellungsanweisung erstellen. Zudem ist zu jeder Herstellung ein Herstellungsprotokoll anzufertigen.

Wertvolle Hilfestellungen für diese Aufgabe finden sich in Positionspapieren, die von der Fachgruppe Magistralrezepturen der GD Gesellschaft für Dermopharmazie erarbeitet wurden [1-3]. Besonders erwähnt sei die an Ärzte und Apotheker gerichtete Leitlinie „Dermatologische Rezepturen“. Sie verbindet die Belange der dermatologischen Verordnung mit den Grundsätzen der guten pharmazeutischen Herstellungspraxis.

Gemäß der Leitlinie sollte möglichst auf standardisierte dermatologische Rezepturen zurückgegriffen werden, wie sie im Neuen Rezeptur-Formularium (NRF) enthalten sind. Individuell komponierte Rezepturen (Ad-hoc-Verordnungen) sollten dagegen zur Vermeidung von Inkompatibilitäten nur in begründeten Ausnahmefällen verordnet werden.

Für die topische Therapie der Rosazea sind im NRF folgende Zubereitungen aufgeführt:

1. Hydrophiles Metronidazol-Gel 0,75 % (NRF 11.65.)
2. Hydrophile Metronidazol-Creme 1 %/2 % (NRF 11.91.)
3. Hydrophile Erythromycin-Creme 2 % mit Metronidazol 1 % (NRF 11.138.)

Von diesen Rezepturen erscheinen die beiden erstgenannten nicht nur pharmazeutisch, sondern mit Einschränkungen auch therapeutisch plausibel. Die Wirksamkeit von topischen Metronidazol-Zubereitungen bei Rosazea wurde in zahlreichen klinischen Studien belegt und in einem Cochrane-Review zusammenfassend dargestellt [4]. Die vorliegenden Studien beziehen sich jedoch ausschließlich auf zugelassene Fertigarzneimittel und sind nicht ohne weiteres auf Rezepturarzneimittel übertragbar.

Die in der NRF-Rezeptur 11.65. enthaltene Konzentration von 0,75 Prozent Metronidazol entspricht der von zugelassenen, als Gel, Creme, Lotio und Emulsion zur Verfügung stehenden Fertigarzneimitteln. Mehrere klinische Studien haben gezeigt, dass diese Wirkstoffkonzentration



ausreicht, um das Erythem sowie die Papeln und Pusteln bei Rosazea hinreichend zu reduzieren [4-8]. Der Einsatz höher konzentrierter Zubereitungen ist nicht durch die Zulassung von Fertigarzneimitteln abgedeckt und gilt somit als Off-label-use.

Das Gleiche gilt für fixe Kombinationen von Erythromycin und Metronidazol. Sie gelten als nicht evidenzbasiert und werden in der Stellungnahme „Interdisziplinäres Management“ der GD sowohl aus therapeutischer als auch aus galenischer Sicht kritisch bewertet [7]. Die Rosazea-Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft rät von einer Behandlung der Rosazea mit topischen Antibiotika, wie Clindamycin, Tetracyclin und Erythromycin, sogar ausdrücklich ab [8].

Zusammenfassend sind magistrale Rezepturen für die Therapie der Rosazea nur zu empfehlen, wenn neben der pharmazeutischen auch die therapeutische Qualität gesichert ist. Anderenfalls drohen dem verordnenden Arzt Regressforderungen durch die Kostenträger. Insgesamt gilt die dermatologische Rezeptur jedoch weiterhin als unverzichtbar, um bestehende Lücken im Fertigarzneimittelsortiment auszufüllen.

Literatur

- [1] GD Gesellschaft für Dermopharmazie: Leitlinie „Dermatologische Rezepturen“, Fassung vom 21.03.2013. www.gd-online.de
- [2] GD Gesellschaft für Dermopharmazie: Wirkstoffdossiers für externe dermatologische Rezepturen, Fassung vom 30.08.2013. www.gd-online.de
- [3] GD Gesellschaft für Dermopharmazie: Hygieneleitfaden zur Herstellung von nicht sterilen pharmazeutischen Zubereitungen, Fassung vom 01.09.2010. www.gd-online.de
- [4] van Zuuren EJ et al: Effective and evidence-based management strategies for rosacea – Summary of a Cochrane systematic review. *Br J Dermatol* 165 (2011) 760-781
- [5] Dahl MV et al: Once-daily topical metronidazole cream formulations in the treatment of the papules and pustules of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 45 (2001) 723-730
- [6] Yoo J, Reid DC, Kimball AB: Metronidazole in the treatment of rosacea – Do formulation, dosing, and concentration matter? *J Drugs Dermatol* 5 (2006) 317-319
- [7] GD Gesellschaft für Dermopharmazie: Stellungnahme „Interdisziplinäres Management der Rosazea“ vom 07.04.2014. www.gd-online.de
- [8] Reinholz M et al: Rosacea – S1 guideline. *J Dtsch Dermatol Ges* 11 (2013) 768-780



Firmenseminar: Fortschritte im Management der Rosazea

Aktuelle Fortschritte in der Rosazea-Therapie

*Prof. Dr. med. Martin Schaller,
Universitäts-Hautklinik, Eberhard-Karls-Universität,
Tübingen*

Während für die papulopustulöse Rosazea gute Therapiemöglichkeiten bestehen, ist die Behandlung des Flushings und der erythematoteleangiektatischen Form schwierig. Die Standardtherapie mit Doxzyklin systemisch und Metronidazol topisch führt bei den meisten Patienten nicht zu einer großen Besserung. In den letzten Jahren gab es einige Kasuistiken und kleine unkontrollierte Studien über einen interessanten Behandlungsansatz der schwer therapierbaren Erytheme bei der Rosazea mit topischen Alphasymphathomimetika.

In einer 2012 publizierten Arbeit untersuchten Fowler et al. in zwei Phase-II-Studien die Wirksamkeit von Brimonidin-Gel in unterschiedlichen Konzentrationen zur Behandlung der erythematösen Rosazea. Hierbei handelt es sich um einen selektiven alpha-2-adrenergen Rezeptoragonisten mit einer gegenüber alpha-1-Rezeptoren 1.000-fach stärkeren Wirkung. Die Wirksubstanz ist seit Jahrzehnten zur Behandlung des Engwinkelglaukoms als 0,2%ige Lösung zugelassen. Innerhalb der beiden Studien wurden in der ersten Studie 122 Patienten einmal täglich mit Brimonidin Gel 0,07 %, 0,18 %, 0,5 % oder Vehikel behandelt. Die zweite Studie verglich bei 269 Patienten Brimonidin einmal täglich 0,5 %, 0,18 % oder Vehikel einmal täglich sowie Brimonidin 0,18 % oder Vehikel zweimal täglich. Die Therapie über 4 Wochen mit 4 Wochen Nachbeobachtungszeit wurde anhand des Clinician's Erythema Assessment (CEA) and Patient's Self Assessment (PSA) beurteilt. Des Weiteren erfolgte eine chromametrische Auswertung der messbaren signifikanten Erytheminderung. Dabei zeigte sich das 0,5%ige Brimonidin-Gel in der Erythemreduktion über 12 Stunden nach einmaliger Anwendung signifikant gegenüber Placebo überlegen. Der Effekt setzte nach 30 Minuten ein mit einem Maximum zwischen 4 – 6 Stunden. Im Verlauf der Therapie gab es keinen Tachyphylaxie-Effekt.

Aktuell 2013 wurden zwei Phase-III-Studien gemeinsam veröffentlicht mit 260 Patienten, die mit Brimonidin Gel 0,5 % (129) gegenüber dem Vehikel (131) einmal täglich über 4 Wochen behandelt wurden. Auch hier bestätigten sich die guten Ergebnisse mit dem schnellen Wirkungseintritt 30 Minuten nach der ersten Anwendung. Nebenwirkungen betrafen Verschlechterung des Erythems oder des Flushings bei sieben Patienten, Juckreiz bei vier und Hautirritationen bei drei Patienten. Mittlerweile gibt es auch eine Langzeitstudie über ein Jahr mit mindestens gleicher Wirksamkeit ohne Tachyphylaxie-Effekt und ohne Verschlechterung entzündlicher Läsionen bei ähnlichem Sicherheitsprofil.

Kommentar: Ein echter Fortschritt für unsere Patienten mit erythematöser Rosazea. Dieser Subtyp ist am häufigsten und bisher topisch nicht behandelbar. Das Zulassungsverfahren läuft, und 2014 wird das Medikament verfügbar sein.

