



Leitlinienimplementierungshilfe

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

AWMF-Registernr. 013-092 (<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/013-092.html>)

Wohlrab J, Staubach P, Augustin M, Eisert L, Hunerbein A, Nast A, et al. S2k-Leitlinie zum Gebrauch von Präparationen zur lokalen Anwendung auf der Haut (Topika). J Dtsch Dermatol Ges. 2018;16(3):376-92.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29537157>

Als pharmakokinetisch bestimmende Faktoren für Topika gelten:

- die physikochemischen Eigenschaften des Wirkstoffs
- die Eigenschaften der galenischen Grundlage
- die Beschaffenheit der Haut am Applikationsort

Die Pharmakokinetik eines Wirkstoffs wird durch die

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

galenische Grundlage

- bestimmt kutane Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs
- beeinflusst durch Eigenwirkung Effekt des Topikums

- essentieller Bestandteil des therapeutischen Konzeptes
- entscheidet mit über Wirtschaftlichkeit, Sinnhaftigkeit und Zweckmäßigkeit des Einsatzes

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

Topika werden aus regulatorischer Sicht in die Kategorien

- Arzneimittel
- Medizinprodukte
- und kosmetische Mittel (Kosmetika)

unterteilt.

Die Zuordnung erfolgt durch die Zusammensetzung, Qualität und Zweckbestimmung der jeweiligen Präparation.

Arzneimittel

Fertigarzneimittel unterliegen einem Zulassungsverfahren (§ 22 Abs. 2 Nr. 3 AMG) in dem die Grundanforderungen **Wirksamkeit**, **Unbedenklichkeit** und **pharmazeutische Qualität** nachgewiesen werden müssen.

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

Qualitätskriterien für eine Magistralrezeptur:

- *Nachweis der physikalischen, chemischen und mikrobiologischen Stabilität des Rezepturarzneimittels*
- *Nachweis der dermatologischen und pharmazeutischen Sinnhaftigkeit*

Medizinprodukte

Sogenannte „stoffliche“ Medizinprodukte (§ 3 MPG) besitzen zumindest **überwiegend eine physikalische**, also nicht-arzneiliche Hautwirkung in einer definierten Indikation. Medizinprodukte durchlaufen **kein Zulassungsverfahren**, sondern werden entsprechend ihrer Anwendungseigenschaften und Zweckbestimmung definierten Risikoklassen zugeordnet und durch ein **CE-Kennzeichen** zertifiziert.

Kosmetische Mittel (Kosmetika)

Kosmetika (Kosmetische Mittel) unterliegen den Vorschriften der **nationalen Kosmetik-Verordnung** mit Bezug auf die EU-Verordnung Nr. 1223/2009. Sie dienen dem **Schutz**, der **Erhaltung eines „guten Zustandes“**, der **Parfümierung**, der **Veränderung des Aussehens** oder der **Beeinflussung des Körpergeruchs** (§ 2 Abs. 5 LFGB).

Kosmetische Mittel werden nach einer **Sicherheitsbewertung** durch eine **verantwortliche Person durch einen Hersteller** in den Verkehr gebracht. Dabei unterscheiden sich die Qualitätsstandards wesentlich von denen des AMG, sodass kosmetische Mittel nur zur Verwendung in Rezepturarzneimitteln geeignet sind, wenn die pharmazeutische Prüfung gemäß Apothekenbetriebsordnung möglich ist und jeweils ausgeführt wird.

Die Verordnung einer Rezeptur wird empfohlen, wenn:

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

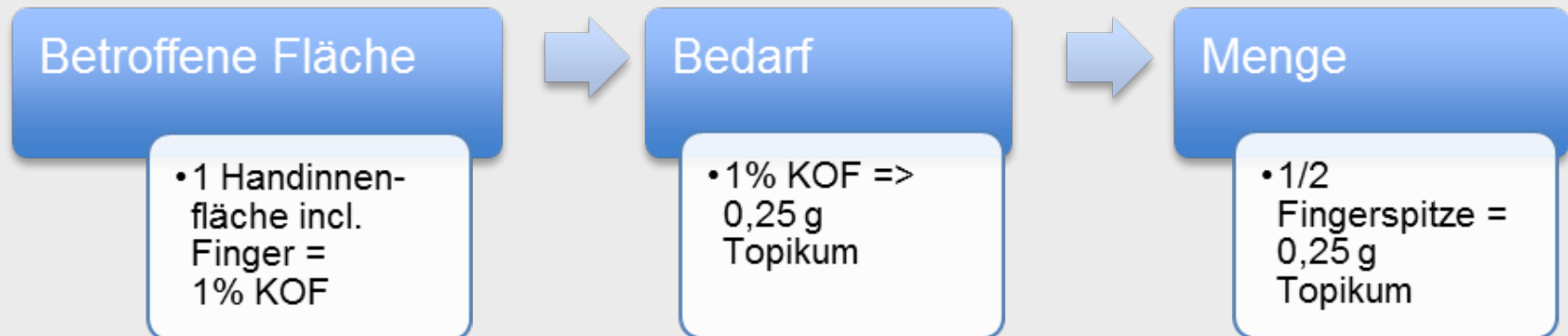
Die Verordnung einer Rezeptur wird nicht empfohlen, wenn:

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

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

Die benötigte Menge des Topikums wird aufgrund des Bedarfes pro Fläche ermittelt (0,25 g Topikum pro 1 % KOF).

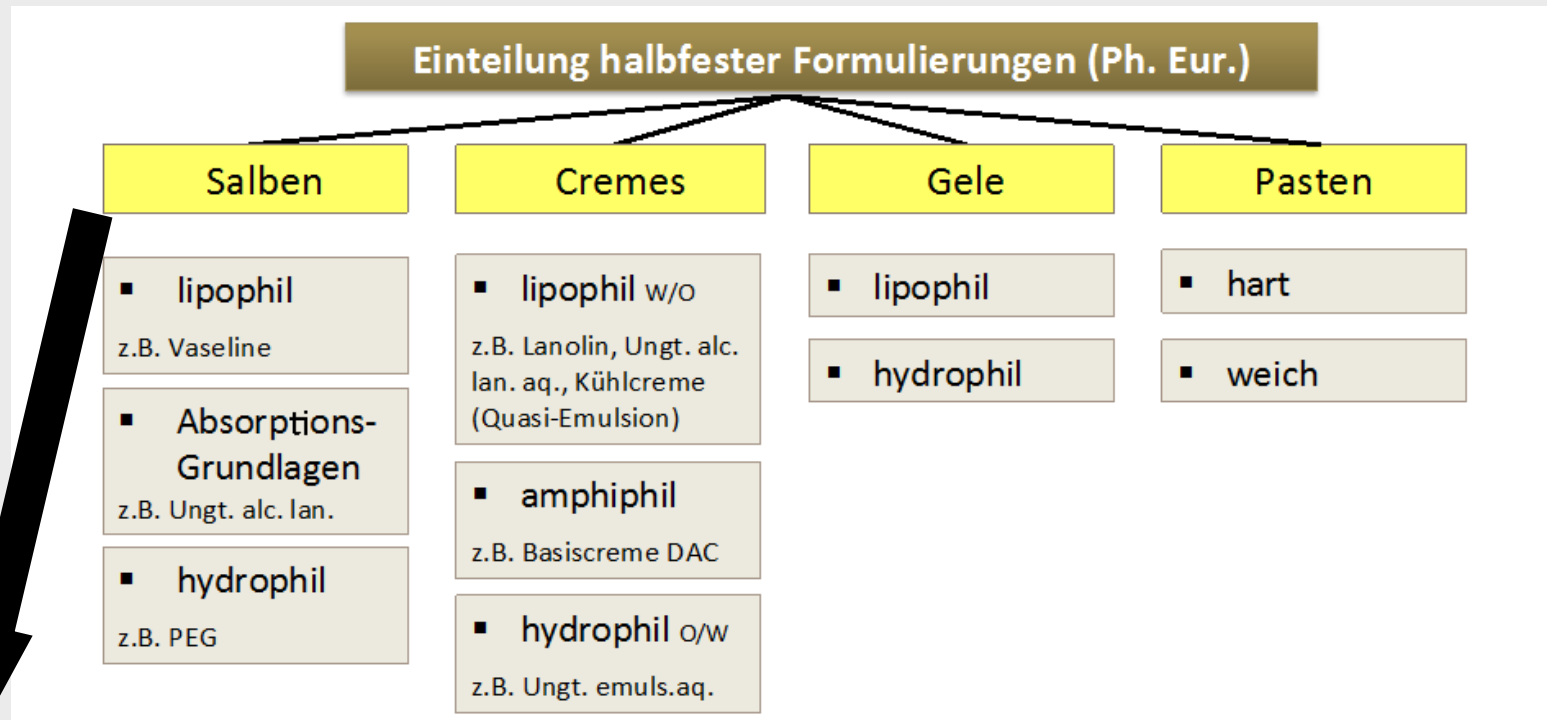
Die aufzutragende Menge des Topikums kann über die „finger tip unit (FTU)“ hinreichend genau bemessen werden (1 FTU entspricht 0,5 g des Topikums, also dem Bedarf zur Applikation auf 2 Handinnenflächen (2 % der KOF)).



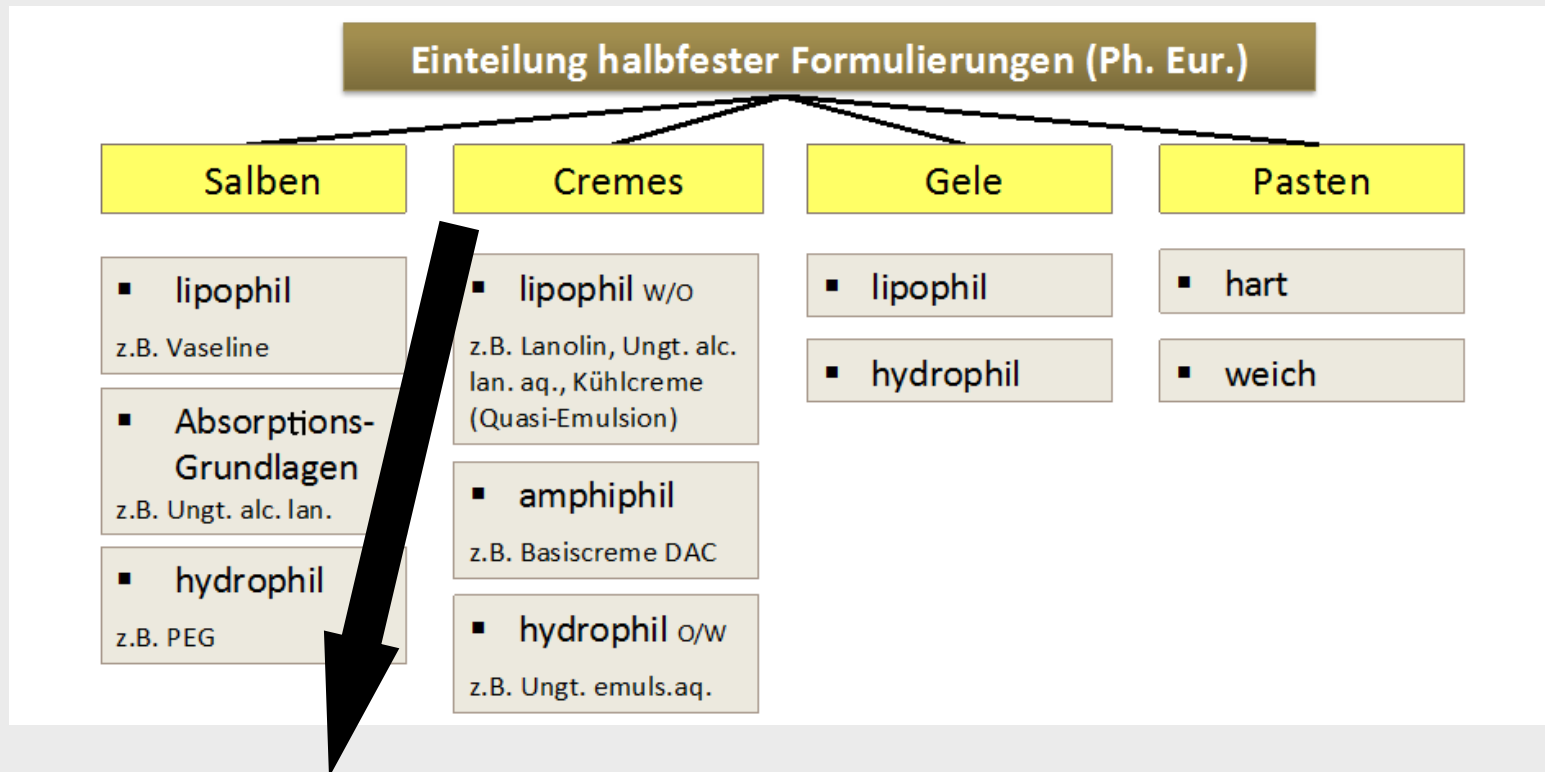
1 Handfläche $\rightarrow$ 1 % Körperoberfläche (KOF)
 $0,25 \text{ g} / 1 \% \text{ KOF} \times x \text{ Anwendung}$
14 Tage Therapie 1 / Tag
 $0,25 \text{ g} \times 6 \% \times 14 \text{ Tage} = 21 \text{ g}$

Hinweis für Patient:
3 Fingerspitzen Creme Anwenden
(1 „finger tip unit“ = $0,5 \text{ g} = 2 \% \text{ KOF}$)

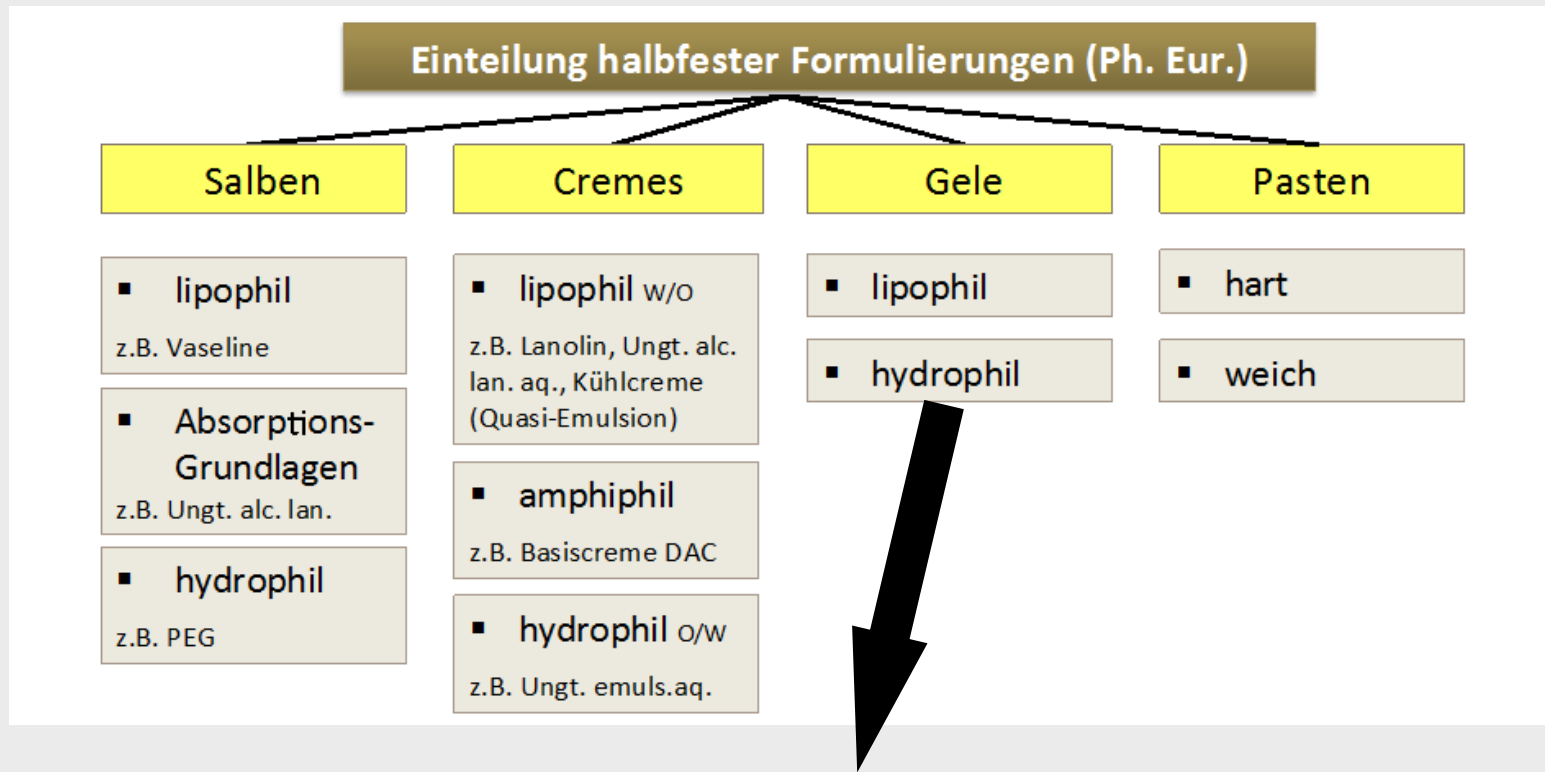




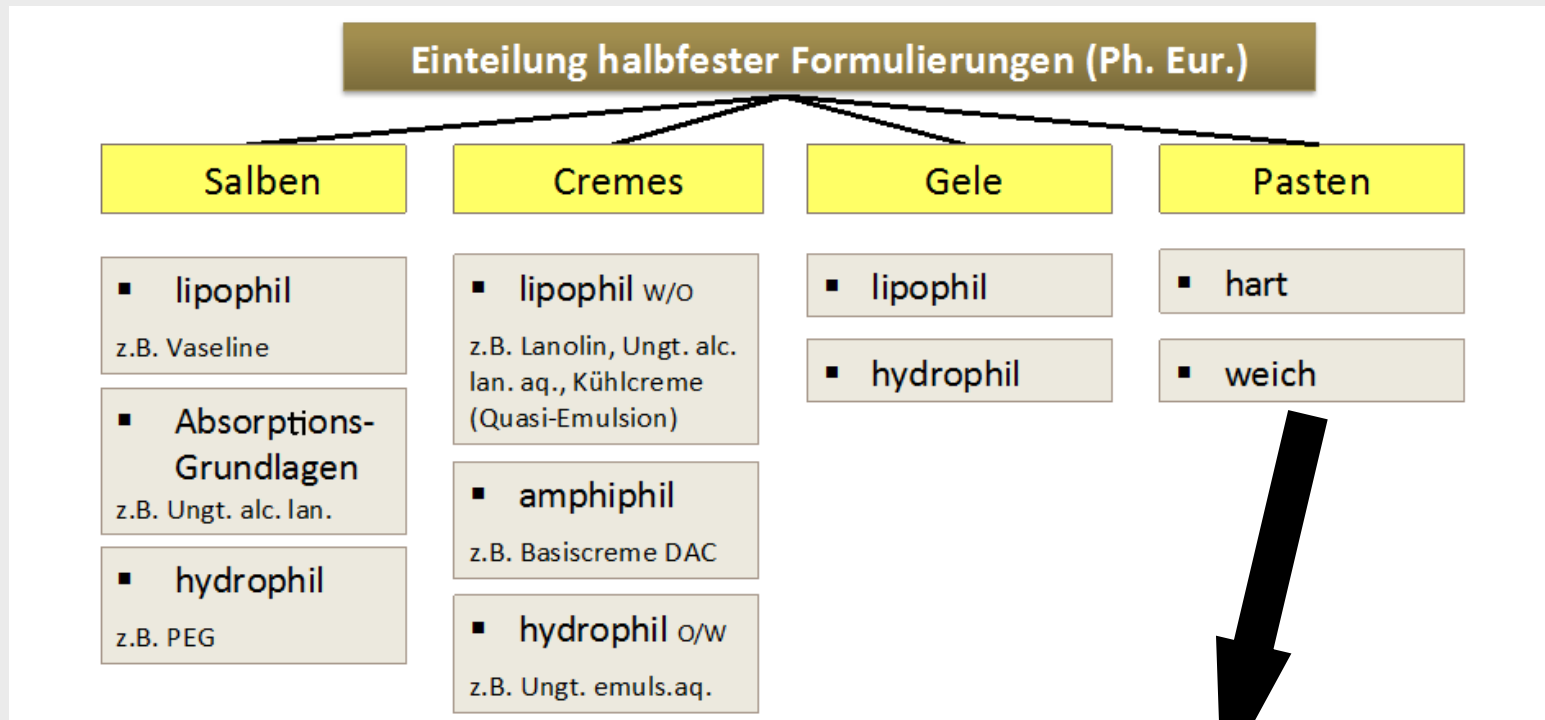
Als *Salben* werden **grundsätzlich wasserfreie Matrices** bezeichnet, die lipophile (lipophile Salben) oder hydrophile Wirkstoffe (hydrophile Salben) aufnehmen können. Darüber hinaus werden wasserfreie Absorptionsgrundlagen zu den Salben gezählt, die durch den Gehalt an Emulgatoren durch Aufnahme von Wasser eine Creme bilden.



Als weitere Kategorie werden *Cremes* als mehrphasige Matrices aus wässriger, ölicher und emulgierender Phase definiert. Entsprechend der äußeren, kontinuierlichen Phase werden hydrophile Cremes (vom O/W-Typ), lipophile Cremes (vom W/O-Typ) und amphiphile Cremes (sog. bikontinuierliche Cremes, mit O/W- und W/O-Anteilen) unterschieden.



Die Basis sogenannter *Gele* bilden unter Kontakt mit Wasser oder Öl quellfähige Matrixbildner (z. B. Cellulosen), die ein dreidimensionales Strukturgerüst mit variabler Viskosität formen.



Als *Pasten* werden Zubereitungen verstanden, die neben einer halbfesten oder flüssigen Matrix (Schüttelmixtur) einen hohen unlöslichen Partikelanteil (z. B. Zinkoxid) suspendiert enthalten (Suspensionen).

- Die galenische Grundlage hat Einfluss auf die kutane Pharmakokinetik eines Wirkstoffs (Vehikelfunktion) und beeinflusst somit die kutane Bioverfügbarkeit und letztlich den therapeutischen Effekt.
- Die Grundlage hat neben ihrer Vehikelfunktion auch (entsprechend ihrer Zusammensetzung und inneren Ordnung) eine therapeutische Eigenwirkung.
- Die Beschaffenheit der Grundlage (z. B. Viskosität, Geruch, Farbe, Haptik) bestimmt wesentlich die Anwendungseigenschaften und beeinflusst somit die Adhärenz des Patienten zur Therapie sowie die Therapienutzen.

Grundlagenklasse

Beispiele

Früherer Name

Salben (wasserfrei)

Vaseline weiß/gelb

Wollwachsalkoholsalbe DAB

Wasserhaltige

Weiche Creme (Ungt molle)

Salbengrundlagen

Kühlcreme (Ungt leniens)

Kühlsalbe (Ungt leniens)

Anionische hydrophile Creme (DAB)

Ungt. Emuls aquos.

Hydrophile Basisemulsion NRF

Basiscreme DAC

Fettfreie Grundlagen

Macrogol Salbe DAC

Zinkhaltige Grundlagen

Zinkoxidschüttelmixtur DAC

Weiche Zinkpaste DAB (weiche Zinkpaste)

Gele

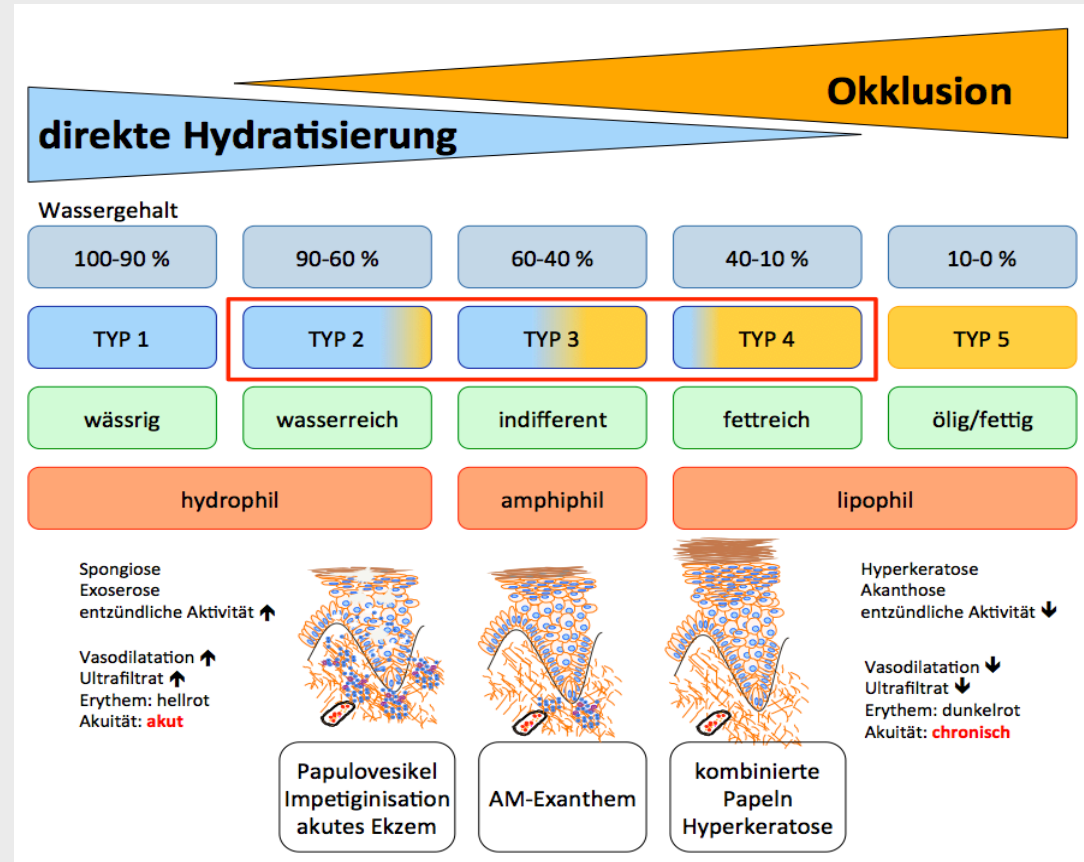
Formulierungen auf Dermamembran-
Struktur-Grundlage

Bislang nicht als Arzneibuchqualität erhältlich
(Stand: 08/18)

Es wird empfohlen, bei der Auswahl der geeigneten galenischen Grundlage

- den Hautzustand (inkl. dessen Pathogenese)
- die Lokalisation
- sowie die Akuität

der Dermato-
se zu
berücksichtigen.



- Bei chronisch entzündlichen Hauterkrankungen wird eine Basistherapie als fester Bestandteil des Therapiekonzeptes empfohlen.
- Für eine barrieresubstituierende Basistherapie werden immer ein an den Hautzustand angepasster Wasseranteil und ein Zusatz von wasserbindenden Stoffen (z. B. Urea und/oder Glycerol) empfohlen.
- Salben, als wasserfreie Grundlagen, sind für trockene Haut ungeeignet und wenn überhaupt nur kurzfristig anzuwenden.

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

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

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

Indikation	Fixkombinationen
entzündliche Mykosen der freien Haut	Antimykotikum + Glukokortikoid
stark entzündliche staphylogene Hautinfektionen	Antibiotikum/Antiseptikum + Glukokortikoid
Acne vulgaris papulopustulosa	Benzoylperoxid + Clindamycin/Adapalen bzw. Antibiotikum + Tretinoin
Psoriasis vom Plaque-Typ	Glukokortikoid + Calcipotriol/Salizylsäure bzw. Dithranol + Salizylsäure

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

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

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

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

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

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

Table 4: Appropriate (+ green) and inappropriate (– red) pharmaceutical vehicles in patients with existing contact allergy

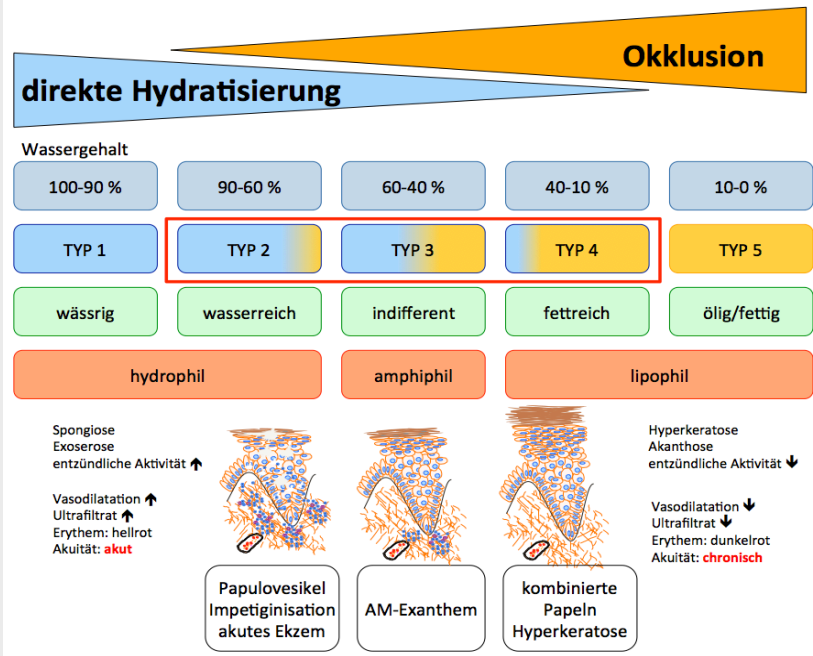
Sensibilisierung auf ↓	UAL (aquosum) DAB	UAL (aquosum) SR DAC	UE (aquosum) DAB oder SR DAC	Hydroxyethylcellulosegel DAB	Wasserhaltiges Carbomergel DAB	Carbomergel pH 6,5 NRF	Nichtionische hydrophile Creme DAB oder SR DAC	Lanolin DAB (Lanolinum)	Basiscreme DAC (Ambiphile Creme)
Wollwachsalkohole	–	–	+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

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

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

Einteilung halbfester Formulierungen (Ph. Eur.)

Salben	Cremes	Gele	Pasten
- lipophil z.B. Vaseline - Absorptions-Grundlagen z.B. Ungt. alc. lan. - hydrophil z.B. PEG	- lipophil w/o z.B. Lanolin, Ungt. alc. lan. aq., Kühlcreme (Quasi-Emulsion) - amphiphil z.B. Basiscreme DAC - hydrophil o/w z.B. Ungt. emuls.aq.	- lipophil - hydrophil	- hart - weich



- Wasserfreie Salbengrundlagen: 1. Weißes Vaseline 2. Wollwachsalkoholsalbe 3. Macrogolsalbe
 Wasserhaltige Salbengrundlagen: 1. Weiche Creme 2. Kühlcreme 3. Wollwachsalkoholcreme
 4. Hydrophobe Basiscreme 5. Basiscreme 6. Anionische hydrophile Creme 7. Wasserhaltiges Liniment
 Gele: 1. Hydrophobes Basisgel
 Pasten: 1. Weiche Zinkpaste
 Suspension: 1. Zinkoxidschüttelmixtur

Aktualisierung

Die vorliegende Leitlinie hat eine Gültigkeit bis zum 31.12.2021

Beteiligte Experten und Fachgesellschaften

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