

T. Ruzicka, R.-P. Zaumseil

# Wirksamkeit und Verträglichkeit von Methylprednisolonaceponat (Advantan®) in der Behandlung ekzematöser Erkrankungen im Gesicht

*Effectiveness and tolerability of methylprednisolone aceponate (Advantan®) in the treatment of eczematous disorders of the face*

Universitätshautklinik Düsseldorf (Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. Thomas Ruzicka) und ASCHE AG, Hamburg

**Zusammenfassung:** Obwohl sich durch die topischen Kortikoide der 4. Generation das Risiko von Nebenwirkungen bei sehr guter Wirksamkeit minimiert hat, herrscht bei der Anwendung im Gesicht immer noch Verunsicherung und Ablehnung. In einer Anwendungsbeobachtung (AWB) bei 575 Patienten mit ekzematösen Dermatosen der Gesichtshaut (vor allem Neurodermitis oder Kontaktekzem) konnte – bei exzellenten Therapieerfolgen – gezeigt werden, dass keine Nebenwirkungen auftreten. Beim bestimmungsgemäßen Gebrauch (keine Anwendung über die – durchschnittlich nach 14 Tagen erreichte – klinische Abheilung hinaus) ist nicht mit dem Auftreten einer perioralen Dermatitis zu rechnen.

**Summary:** With the 4<sup>th</sup> generation topical corticosteroids ("soft corticoids") the risk of side effects could be minimized. However, regarding their use in the face there are still some concerns, objections and rejections. In an observational study in 575 patients suffering from eczematous disorders of the face (mostly atopic or allergic contact dermatitis) no side effects could be observed and the therapeutic results were excellent. When MPA was used according to guidelines (no application beyond the time point of clinical healing which was achieved after 14 days) there was no risk of perioral dermatitis.

## Einleitung

Die Einführung der topischen Glukokortikoide gehört zu den größten Meilensteinen in der Dermatologie. Mit Hydrokortison hatte man in den 50er Jahren ein effektives Medikament zur Therapie ekzematöser Hauterkrankungen in Händen; dieses führte in der Folge rasch zur Entwicklung noch effektiverer Präparate. Damit wiederum einher ging das Auftreten einer zunehmenden Zahl unerwünschter Arzneimittelwirkungen, was zunächst eine kritische Diskussion in Gang setzte, die Mitte der 70er Jahre in einer regelrechten Kortisonphobie mündete. Davon blieb – trotz inzwischen erfolgter Entwicklung wirksamer **und** verträglicherer Kortikoide – eine Verunsicherung nicht nur der Patienten, sondern auch vieler Ärzte. Eine Behandlung mit topischen Glukokortikoiden verlangt fundierte Aufklärung – und oft noch große Überzeugungsarbeit beim Patienten.

Die periorale bzw. Rosaceaartige Dermatitis im Gesicht wurde erst relativ spät als unerwünschte Kortikoidwirkung erkannt (3, 15, 18). Verschlimmerungen nach Absetzen der Therapie wurden nicht als Reboundeffekt, sondern als unzureichender Behandlungserfolg bzw. Spontanverlauf der Erkrankung interpretiert und vielfach fälschlicherweise über Monate und Jahre mit

immer potenteren Glukokortikoiden behandelt.

Der Grund, warum gerade im Gesicht die Anwendung topischer Glukokortikoide als problematisch angesehen wird, begründet sich im Wesentlichen in zwei Faktoren; einerseits spielen kosmetische Aspekte im Gesichtsbereich eine wesentlich größere Rolle als bei anderen Hautpartien; andererseits ist die Gesichtshaut besonders sensibel gegenüber Kortikoiden, da diese hier verstärkt resorbiert werden (4) und die Dichte der Kortikosteroidrezeptoren hier besonders ausgeprägt ist (8). Die lokale Behandlung mit Glukokortikoiden im Gesichtsbereich wurde deshalb lange Zeit äußerst skeptisch betrachtet. Glukokortikoide der zweiten und dritten Generation, die zwar hinsichtlich der entzündungshemmenden Wirkung sehr effektiv waren, aber leider auch stets mit deutlichen Atrophiezeichen einhergingen, waren zur Behandlung ekzematöser Erkrankungen im Gesicht im Grunde nicht geeignet, wenn nicht sogar kontraindiziert.

Aufgrund der Erkenntnisse über die Kortikoide, ihre Wirkungen und Nebenwirkungen (2, 12) und der Erfahrungen im Umgang mit topischen Kortikoiden, können unerwünschte Wirkungen beim bestimmungsgemäßen Gebrauch nahezu vollständig vermieden werden. Einen wesentlichen Anteil an der Sicherheit dieser Therapie nehmen dabei vor allem die pharmakologischen Weiterentwicklungen ein.

Ein wesentlicher Qualitätssprung in der Entwicklung neuer topischer Glukokortikoide wurde in den 90er Jahren erreicht. Erstmals gelang es, die „Parallelität“ zwischen Steigerung der Wirkstärke und Steigerung des Nebenwirkungspotentials zu entkoppeln, und die entzündungshemmenden Eigenschaften von den meist unerwünschten antiproliferativen Wirkungen zu dissoziieren. Methylprednisolonaceponat (MPA) als topisches Glukokortikoid der 4. Generation weist eine Reihe pharmakologischer und pharmakokinetischer Eigenschaften auf, die ein deutlich verbessertes Nutzen-Risiko-Profil bedingen (19). Durch die Doppel-Veresterung resultiert eine Lipophilie, die eine effiziente und rasche Penetration in die Haut ermöglicht. Nach der Penetration in das Zielorgan Haut wird MPA zu MP-17-

propionat hydrolysiert, einem Metabolit mit einer weiter erhöhten Rezeptorbindung und damit Effektivitätssteigerung („Bioaktivierung“). Nach Absorption wird der Metabolit durch Glukuronisierung inaktiviert und ausgeschieden, so dass es selbst bei Ganzkörperokklusion mit Applikation von 40 g/d Salbe/Creme über die Dauer von acht Tagen bei Erwachsenen nicht zur Kortisol-suppression kommt (7); auch bei Kindern trat nach großflächiger Behandlung (bis 58% Körperoberfläche) über sieben Tage keine Kortisol-suppression ein (14).

Auch hinsichtlich der relevantesten lokalen Nebenwirkung, dem Atrophiepotential, ist bei MPA eine Dissoziation gelungen. Trophische Störungen der Haut treten unter MPA praktisch nicht auf (13). In klinischen Prüfungen sind bei über 1900 Patienten lediglich in zwei Fällen Atrophiezeichen beobachtet worden, bei denen es sich um eine Demaskierung vorbestehender Befunde nach Abklingen der Entzündungszeichen gehandelt hatte (19). Selbst unter Langzeittherapie traten bei 66 Patienten, die über 12 Wochen, sowie bei 256 Patienten, die über mehr als 6 Monate kontinuierlich behandelt wurden, keinerlei Anzeichen einer Atrophie auf (6).

In seiner klinisch-therapeutischen Wirksamkeit zeigte sich MPA im Vergleich mit anderen stark wirksamen Glukokortikoiden gleichwertig. Gute bis sehr gute Behandlungserfolge konnten in mehreren Studien mit einer Rate deutlich über 90% gezeigt werden. Dabei erwies sich die compliance-fördernde tägliche Einmalapplikation als therapeutisch optimal (19).

### **Anwendungsbeobachtung mit Methylprednisolonaceponat-Creme/Salbe**

Ziel der vorliegenden Anwendungsbeobachtung (AWB)<sup>1</sup> war es, bei nachgewiesener Wirksamkeit (19) vor allem die Verträglichkeit von MPA in der Behandlung ekzematöser Erkrankungen im Gesicht zu untersuchen. In der AWB wurden zwei

1) Methodik: Anwendungsbeobachtungen sind Dokumentationen im Rahmen der Routinebehandlung, die dazu bestimmt sind, Erkenntnisse bei der Anwendung verkehrsfähiger Arzneimittel zu sammeln (Bundesanzeiger Nr. 229, 4.12.1998)

schen Januar 1999 und April 2000 in 192 Zentren 575 Patienten beobachtet, die an einer ekzematösen Erkrankung im Gesichtsbereich erkrankt waren.

Zu Therapiebeginn und zu den Kontrollterminen (spätestens zum Therapieende) erfolgte eine Bewertung des Ausmaßes der objektiven Symptome Erythem, Infiltration/Dicke, Nässen/Krusten, Schuppung und der subjektiven Symptome Juckreiz und Brennen.

MPA wurde – je nach Hautzustand und Hauttyp – vom behandelnden Arzt als Creme- und/oder Salben-Präparation einmal täglich angewandt; die Applikation des Präparates erfolgte entsprechend der Gebrauchsinformation durch dünnes Auftragen der Creme oder der Salbe auf die ekzematösen Läsionen im Gesicht und leichtes Einreiben.

Vorgesehen war eine *maximale* Therapiedauer von vier Wochen (bei einer zugelassenen Behandlungsdauer von 6 Wochen bei Erwachsenen). Von der Auswertung ausgeschlossen wurden Fälle, bei denen die festgelegte Behandlungsdauer von vier Wochen um mehr als eine Woche überschritten wurde. Ferner wurden Fälle ausgeschlossen, bei denen keine hinreichenden Angaben zum Verlauf vorlagen. Parameter der Beurteilung durch den behandelnden Dermatologen und den Patienten waren neben der Verträglichkeit die Wirksamkeit, der Wirkungseintritt, die Veränderung der einzelnen Symptome und der Arzneimittelverbrauch.

Die statistische Auswertung erfolgte mit den Methoden der beschreibenden Statistik sowie unter Novell Net Ware, Version 3.11, mit Hilfe des statistischen Softwarepakets SAS<sup>®</sup> Version 6.12. Die Verlaufsbeobachtung wurde mit Hilfe von Häufigkeitstabellen dargestellt.

### **Ergebnisse**

#### *Patientengut*

Insgesamt standen für die Auswertung zur Wirksamkeit bis zum Therapieende (individuell letzte Kontrolluntersuchung) die Daten von 521 der 575 Patienten zur Verfügung. In die Auswertung der Verträglichkeit wurden die Daten aller Patienten einbezogen.

Es wurden 207 männliche und 363 weibliche Patienten beobachtet (bei 5 Patienten keine Angaben zum Geschlecht). Das Alter der Patienten lag zwischen 3 Monaten und 87 Jahren (Median 35). Jünger als 11 oder älter als 65 Jahre waren 35 (6,2%) bzw. 54 (9,1%) Patienten (für 6 Patienten war keine Altersermittlung aus den Daten möglich).

Die erste Kontrolluntersuchung erfolgte im Mittel nach 4,4 Tagen, die zweite erfolgte im Mittel nach 10,7 Tagen und die abschließende – spätestens zum Therapieende nach max. 4 Wochen geplant – erfolgte im Mittel nach 27,4 Tagen. Die mittlere Behandlungsdauer (Therapiebeginn bis individuell letzte Kontrolluntersuchung) betrug 17,3 Tage (3–35 Tage; Median 14 Tage).

In absteigender Häufigkeit umfasste das Kollektiv folgende Diagnosen: atopische Dermatitis (Neurodermitis; 46,4%), Kontaktekzem (24,6%), seborrhoisches Ekzem (15%), Eczema vulgare<sup>2</sup> (8,1%) und Photodermatosen (1,7%), bei weiteren 22 Patienten wurden mehrere oder andere Diagnosen angegeben.

Das Krankheitsbild wurde mit einer Häufigkeit von 44,2% als akut, 27,8% als subakut und 28% als chronisch angegeben. Eine Vorbehandlung hatte in 41,7% der Fälle stattgefunden, wobei Kortikoide mit einer Häufigkeit von 26,9% eingesetzt worden waren. Eine Zusatzbehandlung mit anderen Therapeutika bzw. Hautpflegemitteln neben den MPA-haltigen Zubereitungen wurde im Verlauf der Anwendungsbeobachtung bei 245 Patienten (47,1%) durchgeführt. 60,8% der Patienten benutzten MPA-Creme, 39,0% MPA-Salbe und ein Patient beide Präparate. Ein größerer Anteil der Patienten mit Neurodermitis verwendete MPA-Salbe, die Mehrheit der Patienten mit anderen Ekzemen (oder Diagnosen) benutzte MPA-Creme.

#### Wirksamkeit

Für insgesamt 518 der 521 Patienten standen Daten zum Wirkungseintritt und zur Wirksamkeit bis zum Therapieende (individuell letzte

Symptom/ Ausprägung [%]	Stark	Mäßig	Gering	Nicht vorhanden
<b>Erythem</b>				
Therapiebeginn	52,8	41,5		
Therapieende	–	–	34,9	63,5
<b>Infiltration</b>				
Therapiebeginn	11,4	39,4	35,5	
Therapieende	–	–	14,3	84,7
<b>Nässen/Krusten</b>				
Therapiebeginn	5,0	16,6	25,0	53,4
Therapieende	–	0,4	2,3	97,3
<b>Schuppung</b>				
Therapiebeginn	11,8	38,0	34,9	
Therapieende	–	0,2	12,7	87,1
<b>Juckreiz</b>				
Therapiebeginn	46,9	32,7	15,6	4,8
Therapieende	–	1,2	14,5	84,4
<b>Brennen</b>				
Therapiebeginn	13,7	29,5	27,9	28,9
Therapieende	–	0,6	3,3	96,1

Kontrolluntersuchung) zur Verfügung.

Der Wirkungseintritt<sup>3</sup>, der auf einer Skala von 0 bis 7 Tagen abgefragt wurde, wurde im wesentlichen bis zum Tag 5 angegeben (in 91,2% durch Patient bzw. in 87,3% durch Arzt) – in 58% der Neurodermitis kam es bereits zum Wirkungseintritt in den ersten 3 Tagen. Die klinisch-therapeutische Wirksamkeit von MPA-Creme und/oder Salbe wurde von der überwiegenden Mehrzahl der Patienten und der Ärzte (99%) gleichermaßen mit den Prädikaten „deutlich verbessert“ oder „symptomfrei“ beurteilt. Nur ein Patient brach die MPA-Therapie aufgrund der Angabe „kein Therapieerfolg“ ab.

Das Arzturteil am individuellen Therapieende ergab als Urteil „symptomfrei“ bei 342 (66,3%) Patienten, „deutliche Besserung“ bei 170 Patienten (32,9%), „mäßiger Effekt“ bei 3 (0,6%) Patienten und „kein Effekt“ bei nur 1 (0,2%) Patienten; Abbildung 1 zeigt diese Ergebnisse sowohl für die Patienten mit Neurodermitis als auch mit anderen ekzematösen oder entzündlichen Dermatosen im Gesicht.

#### Verlauf der Symptome

Die einzelnen entzündlichen Symptome änderten sich wie in der Tabelle 1 dargestellt.

Die verbrauchte Menge von MPA-Creme oder -Salbe wurde während der 4-wöchigen AWB (durchschnittliche Behandlungszeit: 17,3 Tage) bei Patienten mit ekzematös-entzündlichen Dermatosen im Gesicht mit 20,2 g (durchschnittlich 1,32 g/Tag) ermittelt.

#### Verträglichkeit

Während der gesamten AWB erwies sich die Therapie mit MPA als sehr gut verträglich und sicher. Es traten weder Hautinfektionen (Herpes, Staphylokokken etc.) noch Symptome einer Atrophie (Hautverdünnung, Teleangiectasien) auf.

Die Verträglichkeit von MPA in den Emulsionsformulierungen Creme oder Salbe wurde sowohl vom Patienten als auch vom Arzt in über 98% der Fälle als gut bis sehr gut beurteilt. Dabei überwog die Bewertung „sehr gute Verträglichkeit“ mit 85,8% (Patientenurteil) resp. 89,3% (Arzturteil) eindeutig. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden nicht berichtet.

Die Abbildung 2 zeigt die Beurteilung der Verträglichkeit bei Therapieende durch den Arzt, getrennt bei Patienten mit Neurodermitis bzw.

2) Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung/des Behandlungsbeginns anderweitig nicht zuzuordnen.

3) Definition: Der Patient verspürt in der Symptomatik den Beginn der Besserung.

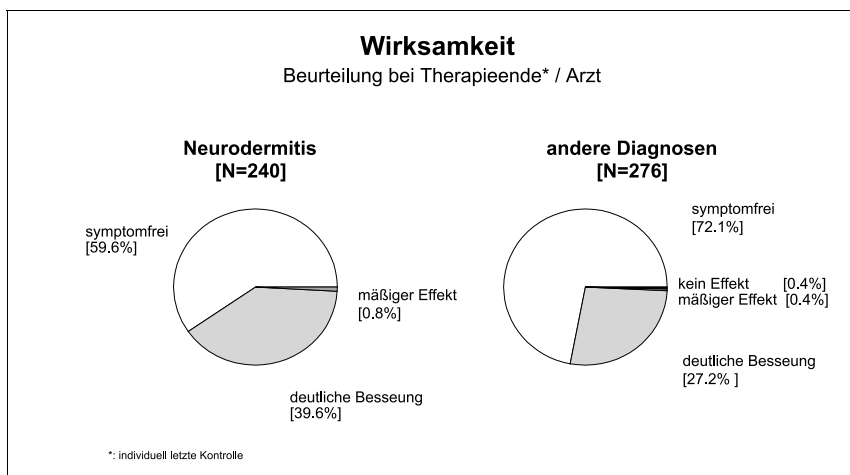


Abb. 1: Beurteilung der Wirksamkeit bei Therapieende durch den Arzt.

anderen (ekzematösen) Dermatosen im Gesicht.

### Diskussion

Obwohl vor der Anwendung topischer Kortikosteroide im Gesicht immer wieder gewarnt wird (2, 10, 12, 17), gibt es über die unerwünschten Wirkungen der Kortikoide im Gesicht keine „evidence-based“ Daten. In den letzten beiden Jahrzehnten in den Fokus gerückt ist vor allem die periorale Dermatitis (18), die besonders mit der topischen Anwendung halogenhaltiger Kortikoide in Verbindung gebracht wird.

Seit 1994 sind die MPA-haltige Creme und Salbe (weitere Zubereitungsformen: Milch, Fettsalbe, Lösung) für die Behandlung ekzematöser und anderer entzündlicher Dermatosen in Deutschland mit einer Anwendungsdauer von 6 Wo-

chen bei Erwachsenen und 3 Wochen bei Kindern zugelassen.

MPA hat sich in zahlreichen Untersuchungen als sehr effizient bei der Behandlung ekzematöser Erkrankungen erwiesen (1, 5, 16, 19). Die Verbesserung der pharmakologischen und pharmakokinetischen Eigenschaften gegenüber den Kortikosteroiden der ersten bis dritten Generation lassen die MPA-Präparate zu einem wichtigen Instrument bei der Behandlung dieser Erkrankungen werden. Erst durch diese Eigenschaften ist es schließlich möglich, ekzematöse Erkrankungen auch im Gesicht zu therapieren, ohne das Risiko einzugehen, einen „Kortisonschaden“ zu induzieren.

Bei der vorliegenden AWB handelt es sich um die Auswertung von Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von MPA-haltigen O/W- bzw. W/O-Emulsionszubereitungen (Creme bzw. Salbe) in der

Behandlung ekzematöser Erkrankungen der Gesichtshaut. Die Zahl der teilnehmenden Zentren und der untersuchten Patienten ergibt eine sehr gute Aussagefähigkeit der erzielten Ergebnisse unter Praxisbedingungen; in der 4-wöchigen AWB wurden 521 Patienten durch 192 niedergelassene Dermatologen behandelt und ausgewertet.

Die AWB bestätigt die sehr gute Wirksamkeit von MPA (Abb. 3). In der Gesamtbeurteilung der Wirksamkeit bei Therapieende ergab die Beurteilung durch Arzt und Patienten übereinstimmend in der überwältigenden Mehrzahl der Patienten (99%) einen Therapieerfolg („deutliche Besserung“ bzw. „Symptomfreiheit“); dieses wurde auch durch die deutliche Verbesserung bei den Einzelsymptomen Erythem, Infiltration/Dicke, Nässen/Krusten, Schuppung sowie Juckreiz und Brennen belegt.

Die Verträglichkeit von MPA-Creme/Salbe wurde als sehr gut bewertet. Es traten keinerlei Nebenwirkungen auf.

Obwohl durch die vorliegende AWB an einer großen Patientenzahl gezeigt werden konnte, dass die topische Therapie entzündlich-ekzematöser Dermatosen der Gesichtshaut mit einem starken Kortikoid wie MPA über min. 4 Wochen sicher ist – insbesondere auch, da aufgrund der exzellenten Wirksamkeit keine „Langzeitanwendung“ erforderlich war – können diese Ergebnisse nicht verallgemeinert werden, vor allem nicht für halogenhaltige Kortikoide, wie das Mometasonfuroat [Lebwohl et al. (9) sahen bei 10 Patienten bei einer max. Anwendungsdauer von nur 2 Wochen im Gesicht oder den Intertrigines keine Nebenwirkungen], und für eine „missbräuchliche“ Anwendungsdauer über den zugelassenen Zeitraum und ganz besonders über die klinische Abheilung hinaus.

Zusammenfassend konnte in der vorliegenden AWB die Sicherheit von MPA auch bei Anwendung im Gesicht unter Beweis gestellt werden. MPA hat sich durch raschen Wirkungseintritt, hohe Effizienz und sehr gute Verträglichkeit ausgezeichnet. Mit MPA ist ein Präparat verfügbar, das dem „idealen“ topischen Glukokortikoid einen entscheidenden Schritt näher gekommen ist (11). Die Risiken sind auf ein

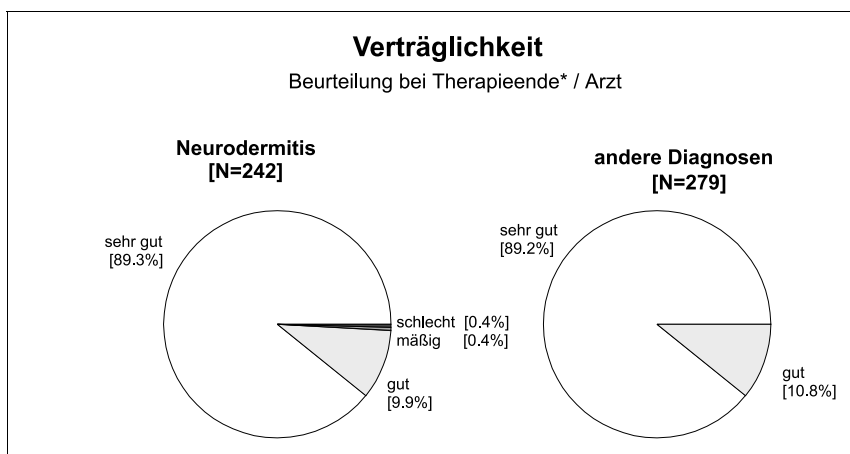


Abb. 2: Beurteilung der Verträglichkeit bei Therapieende durch den Arzt.

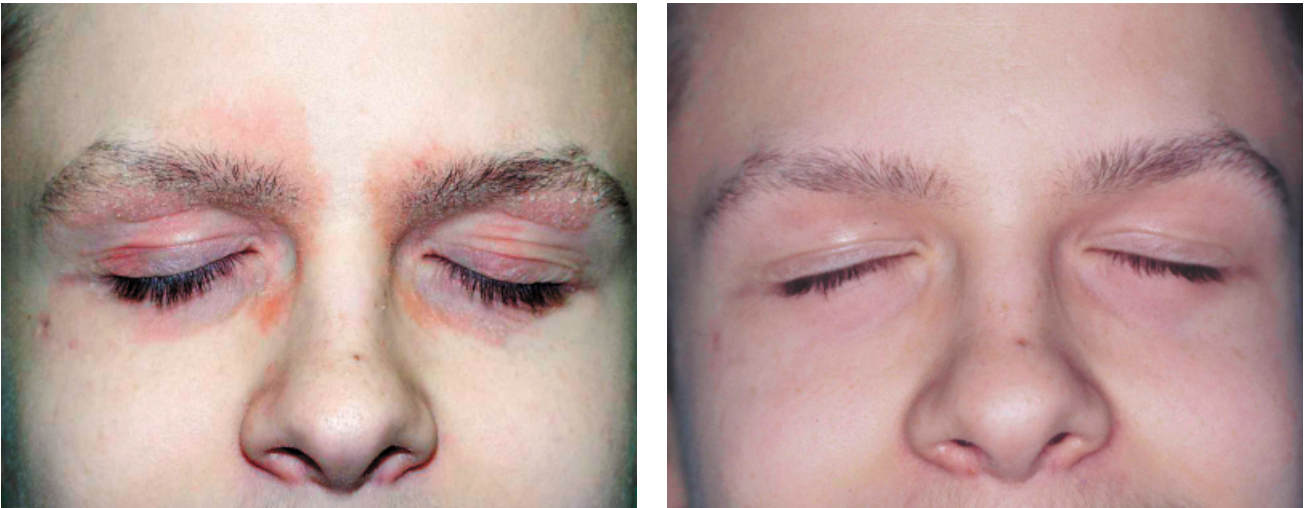


Abb. 3: Neurodermitis im Gesicht:  
(a) vorher: Rötung, Infiltration – (b) nachher: nach 5tägiger Behandlung mit Advantan® Salbe

Mindestmaß reduziert. Bei sachgemäßer Anwendung sind „Kortisonschäden“ bzw. unerwünschte Arzneimittelwirkungen, von sehr seltenen, nicht vorhersehbaren allergischen Kontaktreaktionen abgesehen, nicht zu erwarten. Bei Vermeidung einer Anwendung über die klinische Abheilung hinaus ist nicht mit dem Auftreten einer perioralen Dermatitis zu rechnen.

Nach wie vor gehören topische Glukokortikoide zu den effektivsten Mitteln in der Behandlung ekzematöser Erkrankungen. Präparate der vierten Generation, wie MPA, können wesentlich dazu beitragen, der Kortisonphobie entgegenzuwirken. Neben der Aufklärungs- und Überzeugungsarbeit, die der behandelnde Dermatologe zu leisten hat, stehen ihm mit Advantan® schnell, sehr gut wirksame und ausgezeichnet verträgliche „Kortison-Präparate“ für die topische Behandlung zur Verfügung, die die Akzeptanz des Patienten dieser Therapie gegenüber verbessern können.

### Literatur

- Albrecht, G. (2000): Was ist das Besondere an Advantan? Klinische Tricks. *Kosmet Med* 18, 1–4.
- Anigbogu, A.N., H.I. Maibach (2000): Topical corticosteroid therapy. in: Millikan LE (Ed.). *Drug Therapy in Dermatology*. Marcel Dekker, New York, 1–29.
- Cotterill, J.A. (1979): Perioral dermatitis. *Br J Dermatol* 101, 259–262.
- Feldmann, R.J., H.I. Maibach (1969): Percutaneous penetration of steroids in man. *J Invest Dermatol* 52, 89–94.
- Fritsch, P. (1992): Clinical experience with methylprednisolone aceponate (MPA) in eczema. *J Dermatol Treatm* 3, Suppl 2:17–19.
- Haneke, E. (1994): Long-term treatment with 6 $\alpha$ -methylprednisolone aceponate. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 3, Suppl 1:19–22.
- Kecskes, A., P. Jahn, H. Matthes, R. Kleine Kuhlmann, L. Lange (1993): Systemic effects of topically applied methylprednisolone aceponate in healthy volunteers. *J Am Acad Dermatol* 28, 789–792.
- Leiferman, K.M., A. Schroeter, M.K. Kirschner (1983): Characterization of glucocorticoid receptors in human skin. *J Invest Dermatol* 81, 355–360.
- Lebwohl, M., E. Peets, V. Chen (1993): Limited application of mometasone furoate on the face and intertriginous areas: analysis of safety and efficacy. *Int J Dermatol*. 32, 830–831.
- Miller, J.A., D.D. Munro (1980): Topical corticosteroids: Clinical Pharmacology and therapeutic use. *Curr Therapeut* 21, 119–139.
- Mori, M., N. Pimpinelli, B. Giannotti (1994): Topical corticosteroids and unwanted local effects. Improving the benefit/risk ratio. *Drug Safety* 10, 406–412.
- Niedner, R. (1996): Glukokortikosteroide in der Dermatologie. *Dt Arztebl* 93, 2249–2253.
- Ortonne, J.P. (1994): Skin atrophogenic potential of methylprednisolone aceponate. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 3, Suppl 1, 13–18.
- Rampini, E. (1992): Methylprednisolone aceponate (MPA) – use and clinical experience in children. *J Dermatol Treatm* 3, Suppl 2, 27–29.
- Sneddon, I. (1972): Perioral dermatitis. *Br J Dermatol* 27, 430–434.
- Sönnichsen, N., G. Mekbib (1996): Die Behandlung des atopischen Ekzems (Neurodermitis) im Kindesalter mit 6-alpha-Methylprednisolonaceponat. *Dt Derm* 44, 2–3.
- Takeda, K., S. Arase, S. Takahashi (1988): Side effects of topical corticosteroids and their prevention. *Drugs* 36, Suppl 5, 15–23.
- Weber, G. (1976): Perioral dermatitis, an important side-effect of corticosteroids. *Dermatologica* 152, Suppl 1, 161–172.
- Zaumseil, R.P., H. Fuhrmann, A. Kecskes, U. Täuber, M. Töpert (1992): Methylprednisolonaceponat (Advantan(r)) – eine effektive und nebenwirkungsarme topische Kortikoidtherapie. *Jahrbuch der Dermatologie (Biermann Verlag)* 247–263.

Korrespondenzadressen der Autoren:  
Prof. Dr. Dr. h. c. Thomas Ruzicka  
Direktor der Univ.-Hautklinik  
Moorenstr. 5  
40225 Düsseldorf  
Dr. R.-Peter Zaumseil  
ASCHE AG  
Fischers Allee 49–59  
22763 Hamburg