

Wirkstoff AKTUELL

EINE INFORMATION DER KBV IM RAHMEN DES § 73 (8) SGB V IN ZUSAMMENARBEIT MIT DER ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT

Pimecrolimus (Elidel®); Tacrolimus (Protopic®)

Topische Kortikosteroide (TCS) haben als Mittel der Wahl bei der antientzündlichen Therapie der atopischen Dermatitis durch die Calcineurininhibitoren Pimecrolimus und Tacrolimus eine Ergänzung gefunden. Die hinsichtlich ihrer Häufigkeit noch ungeklärten Risiken für das Auftreten von Hauttumoren und Lymphomen unter Pimecrolimus und Tacrolimus sind bei der kontinuierlichen Behandlung zu berücksichtigen.

Indikation

Pimecrolimus: Leichte oder mittelschwere atopische Dermatitis, wenn eine Behandlung mit topischen Kortikosteroiden (TCS) entweder nicht angebracht oder nicht möglich ist (Unverträglichkeit gegenüber TCS; mangelnde Wirksamkeit von TCS; Anwendung im Gesicht und Halsbereich, wo eine intermittierende Langzeit-

behandlung mit TCS nicht empfehlenswert ist). *Tacrolimus*: Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Patienten, die auf herkömmliche Therapien wie z.B. TCS nicht ausreichend ansprechen oder diese nicht vertragen.

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

- Topische Kortikosteroide (TCS) gelten als Mittel der Wahl bei der antiinflammatorischen Therapie der atopischen Dermatitis (AD).
- Die topischen Calcineurininhibitoren (TCI) Pimecrolimus und Tacrolimus führen bei der Behandlung der AD zu keinem besseren Therapieergebnis, ihre fehlende Atrophie erzeugende Potenz kann bei bestimmten Lokalisationen (z.B. Gesicht, Nackenbereich) ein Behandlungsvorteil sein (1).
- Pimecrolimus und Tacrolimus sind den stark wirksamen TCS in der Wirksamkeit bei AD unterlegen (2;3). Die unerwünschten Wirkungen dieser TCS sind gegen den Einsatz von TCI abzuwägen. Diese stark wirksamen TCS sollten bei AD zurückhaltend verwendet werden und eine Therapie mit TCS, wie z.B. Hydrocortison (HC) 1 %, und TCI im Wechsel bevorzugt werden.
- Die Anwendung sollte wegen unzureichender Kenntnisse über Langzeitsicherheit (erhöhtes Malignitätsrisiko) (4) nur kurz (bis sechs Wochen) im Wechsel mit anderen Therapiealternativen (z.B. HC 1 %) und bei Kindern (> 2 Jahre) nur nach strenger Indikationsstellung erfolgen (5).
- Bei leichten und mittelschweren Formen der AD können Pimecrolimus und Tacrolimus bei Therapieversagen oder Kontraindikationen (z.B. Glaukom, Überempfindlichkeit) Mittel der Reserve sein (6;7).
- Pimecrolimus und Tacrolimus dürfen nicht mit systemisch immunsuppressiver Therapie als Langzeittherapie bei AD kombiniert werden. Eine gleichzeitige Therapie mit UV-Strahlen sollte wegen des potenziell erhöhten Risikos einer Photokarzinogenität vermieden werden (8). Pimecrolimus und Tacrolimus dürfen nicht auf Präkanzerosen im Bereich der Haut aufgetragen werden (9–11).
- Die Behandlung mit Pimecrolimus und Tacrolimus sollte ausschließlich von Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die Erfahrungen in der Diagnose und Behandlung des AD haben (5).
- Die medikamentöse Therapie der AD sollte durch eine Patientenschulung begleitet werden (1).
- Pimecrolimus und Tacrolimus sollten trotz nachgewiesener Wirksamkeit bei anderen Dermatosen nicht außerhalb des zugelassenen Indikationsgebietes eingesetzt werden, da ein „Off-label-use“ bei Auftreten von unerwünschten Wirkungen von haftungsrechtlicher Relevanz sein kann.

Wirkungsweise

Pimecrolimus und Tacrolimus gehören zu der Gruppe der topischen Calcineurininhibitoren. Beide haben antientzündliche Eigenschaften, Pimecrolimus ist ein lipophiles Makrolaktam-Derivat von Ascomycin, Tacrolimus ein Makrolid aus dem Bakterium *Streptomyces tsukubaensis*. Sie binden mit hoher Affinität an das Immunophilin (Macrophilin-12) und inhibieren so die kalziumabhängige Phosphatase Calcineurin. Konsekutiv wird die Transkription proinflammatorischer Zytokingene verhindert und die Synthese von inflammatorischen Zytokinen in T-Zellen blockiert. Zusätzlich reduzieren Pimecrolimus und Tacrolimus die

Freisetzung von Entzündungsmediatoren aus den Mastzellen und vermindern somit die Immunantwort. Die systemische Verfügbarkeit nach topischer Anwendung ist gering, die Blutspiegel von Pimecrolimus und Tacrolimus sind in der Regel niedrig. Bei Kindern wurden aber erhöhte Wirkstoffspiegel von Pimecrolimus im Blut nachgewiesen (14;15). In die Blutbahn gelangter Wirkstoff wird in der Leber durch das Zytochrom-Isoenzym CYP3A4 metabolisiert. In der menschlichen Haut wurde *in vitro* kein Metabolismus festgestellt (9).

Wirksamkeit

In einer Metaanalyse zur Behandlung der AD zeigte eine gepoolte Analyse von fünf Studien eine signifikante Wirksamkeit von

1 %iger Pimecrolimus-Creme gegenüber einer wirkstofffreien Salbengrundlage nach drei Wochen (gepoolte rate ratio

2,72, 1,84–4,03, 95 % CI) (16). In einer doppelblinden Dosisfindungsstudie wurden 260 Erwachsene mit AD über einen Zeitraum von drei Wochen zweimal täglich entweder mit Pimecrolimus-Creme in den Konzentrationen 0,05 %, 0,2 %, 0,6 % oder 1,0 % oder mit Vehikel oder mit einer 0,1 %igen Betamethasonvalerat-Creme (Wirkungsstärke Klasse III) behandelt. Ein Endpunkt der Studie war die mittlere prozentuale Veränderung des Eczema Area Severity Index (EASI) im Vergleich zur Ausgangssituation (17). Im Vergleich zu Vehikel zeigte Pimecrolimus-Creme 1,0 %, 0,6 % und 0,2 % eine statistisch signifikante Verbesserung des EASI ($p = 0,008$, $p = 0,001$ und $p = 0,041$, respektive). Betamethasonvalerat-Creme 0,1 % war aber nach dreiwöchiger Behandlung effektiver als Pimecrolimus 1 % (rate ratio 0,22, 0,09–0,54, 95 % CI; NNT = 3) (3;16). Vergleichsstudien zur Wirksamkeit

bei AD zwischen Pimecrolimus 1 % und einem milden TCS (Wirkungsstärke Klasse I) sind bisher nicht publiziert (16). In zwei randomisierten Doppelblindstudien mit insgesamt 632 Patienten wurde Tacrolimus-Salbe 0,03 % und 0,1 % jeweils mit Vehikel verglichen. Nach zwölf Wochen zeigten beide Konzentrationen von Tacrolimus im EASI eine signifikante Besserung gegenüber Vehikel ($p < 0,001$) (18). In einer weiteren doppelblinden randomisierten Studie mit 570 Patienten mit AD wurden Tacrolimus-Salbe 0,03 % und 0,1 % jeweils mit 0,1 %iger Hydrocortisonbutyrat-Salbe über drei Wochen verglichen. Die Verbesserung des EASI war unter Tacrolimus 0,03 % geringer als unter Tacrolimus 0,1 % und Hydrocortisonbutyrat 0,1 % ($p < 0,001$), zwischen Tacrolimus 0,1 % und Hydrocortisonbutyrat 0,1 % zeigte sich keine statistisch signifikante Differenz (19).

Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen (2;4;5;9–11;20;21)

- Brennen an der Applikationsstelle zu Beginn der Behandlung, darauf ist der Patient zur Optimierung der Compliance hinzuweisen,
- Hautinfektionen (Follikulitis, Furunkel, Herpes simplex, Herpes zoster, Eczema herpeticatum),
- allergisches oder irritatives Kontaktekzem,
- Spontanberichte über Hautkrebs und Lymphome,
- während Behandlung keine immunsuppressive Therapie mit PUVA, UVA oder UVB, Azathioprin oder Ciclosporin,
- Hinweis auf Sonnenschutzmaßnahmen (Hautbedeckung, Sonnenschutzprodukte) während Therapie,
- engmaschige Therapiekontrolle bei Lymphadenopathie,
- keine Okklusionsverbände,
- keine Behandlung von Patienten mit angeborener oder erworbener Immunschwäche,
- keine Behandlung von Patienten mit Netherton-Syndrom oder Erythrodermie,
- keine Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit,
- keine Zulassung von Pimecrolimus 1 %, Tacrolimus 0,03 % und Tacrolimus 0,1 % zur Behandlung von Kindern unter zwei Jahren.

Kosten

Die TCI Pimecrolimus und Tacrolimus sind bezogen auf 1 g fast fünfmal teurer als die antientzündlich gleich wirksamen TCS (Wirkungsstärke Klasse II) der 4. Generation. Kosten-Nutzen-

Analysen zeigen eine Überlegenheit von TCS gegenüber Pimecrolimus und Tacrolimus, die in weiteren Studien bestätigt werden muss (12;13).

Topische Kortikosteroide (Wirkungsstärke Klasse II)				
Wirkstoff	Präparat	Dosierung	Kosten 7 Tage [€]	Kosten 4 Wochen [€]
Hydrocortisonbutyrat	Alfason® Creme	2 x 2 g/Tag	10,61 ¹	29,24 ³
	Laticort® Creme	2 x 2 g/Tag	14,32 ²	29,23 ³
Methylprednisolon-Aceponat	Advantan® Creme	2 x 2 g/Tag	10,61 ¹	29,24 ³
Prednicarbat	Dermatop® Creme	2 x 2 g/Tag	ab 14,50 ^{2,4}	29,24 ³
Prednicarbat	Generikum	2 x 2 g/Tag	ab 14,07 ²	29,06 ³
Calcineurininhibitoren				
Wirkstoff	Präparat	Dosierung	Kosten 7 Tage [€]	Kosten 4 Wochen [€]
Pimecrolimus	Elidel® 1 % Creme	2 x 2 g/Tag	42,48 ²	ab 138,62 ^{3,4}
Tacrolimus	Protopic® 0,1 % Salbe	2 x 2 g/Tag	46,65 ²	165,78 ⁵

Stand Lauer-Taxe: 01.09.2007; ¹Packungsgröße N2, 50 g; ²Packungsgröße N2, 30 g; ³Packungsgröße N3, 100 g; ⁴Import; ⁵Packungsgröße N3, 60 g

Literatur

1. Luger TA, Bieber T, Meurer M et al.: Therapie des atopischen Ekzems mit Calcineurininhibitoren. Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. J Dtsch Dermatol Ges 2005; 3: 385-391.
2. FDA / CDER: Medical Review Elidel (Pimecrolimus) Cream: http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2001/21-302_Elidel.htm. Zuletzt geprüft: 01. August 2007.
3. Luger T, Van Leent EJ, Graeber M et al.: SDZ ASM 981: an emerging safe and effective treatment for atopic dermatitis. Br J Dermatol 2001; 144: 788-794.
4. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Presseerklärung: Tacrolimus/Pimecrolimus zur Behandlung des atopischen Ekzems: EMEA empfiehlt wegen eines möglichen Risikos für Malignome die zurückhaltende Anwendung. Berlin, 29. März 2006.
5. EMEA: Questions and answers on Protopic/Protopy and Elidel, 23 March 2006: <http://www.emea.eu.int/pdfs/general/direct/pr/8027006en.pdf>. Zuletzt geprüft: 01. August 2007.
6. National Institute for Clinical Excellence: Tacrolimus and pimecrolimus for atopic eczema. Technology Appraisal 82, August 2004.
7. Fonacier L, Spergel J, Charlesworth EN et al.: Report of the Topical Calcineurin Inhibitor Task Force of the American College of Allergy, Asthma and Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. J Allergy Clin Immunol 2005; 115: 1249-1253.
8. Williams H: New treatments for atopic dermatitis. BMJ 2002; 324: 1533-1534.
9. Novartis Pharma: Fachinformation "Elidel® 1 % Creme". Stand: März 2007.
10. Astellas Pharma: Fachinformation "Protopic® 0,1 % Salbe". Stand: November 2006.
11. Astellas Pharma: Fachinformation "Protopic® 0,03 % Salbe". Stand: November 2006.
12. Pitt M, Garside R, Stein K: A cost-utility analysis of pimecrolimus vs. topical corticosteroids and emollients for the treatment of mild and moderate atopic eczema. Br J Dermatol 2006; 154: 1137-1146.
13. Garside R, Stein K, Castelnuovo E et al.: The effectiveness and cost-effectiveness of pimecrolimus and tacrolimus for atopic eczema: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2005; 9: iii-230.
14. FDA: Alert for Healthcare Professionals: Pimecrolimus (marketed as Elidel): <http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/ElidelHCP.pdf>. FDA Alert, 03 / 2005; zuletzt geprüft: 01. August 2007.
15. FDA: Alert for Healthcare Professionals: Tacrolimus: <http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/ProtopicHCP.pdf>. Zuletzt geprüft: 01. August 2007.
16. Ashcroft DM, Dimmock P, Garside R et al.: Efficacy and tolerability of topical pimecrolimus and tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2005; 330: 516-522.
17. Hanifin JM, Thurston M, Omoto M et al.: The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group. Exp Dermatol 2001; 10: 11-18.
18. Hanifin JM, Ling MR, Langley R et al.: Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients: part I, efficacy. J Am Acad Dermatol 2001; 44: S28-S38.
19. Reitamo S, Van Leent EJ, Ho V et al.: Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone acetate ointment in children with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2002; 109: 539-546.
20. Novartis Pharma, 3M Medica: Wichtige Information für Ärzte zur topischen Anwendung von Calcineurininhibitoren (zu finden unter: <http://www.akdae.de/20/40/Archiv/2006/60-20060403.pdf>). Rote-Hand-Brief vom 03. April 2006, zuletzt geprüft: 01. August 2007.
21. Saitta P, Brancaccio R: Allergic contact dermatitis to pimecrolimus. Contact Dermatitis 2007; 56: 43-44.