

Therapie des atopischen Ekzems mit Calcineurin-Inhibitoren

ICD-10:
L 20

Präambel

Die vorliegende Leitlinie ersetzt die 2004 publizierte S1-Leitlinie zur Therapie des atopischen Ekzems mit topischen Calcineurin-Inhibitoren (Luger et al. 2004). Sie berücksichtigt neue Studienergebnisse, die infolge der „Black box Warning“ modifizierten Anwendungsvorschriften sowie die neue S2-Leitlinie der AWMF zur Behandlung der Neurodermitis.

1 Einleitung

Wichtige Elemente im klassischen Management des atopischen Ekzems sind insbesondere Aufklärung und Vermeidung von Trigger-Faktoren, Hautpflege sowie Anwendung von topischen Kortikosteroiden bei Bedarf [1;2]. Topische Kortikosteroide erwiesen sich dabei in der Kurzzeitanwendung als sicher und sehr gut wirksam, die chronische Anwendung ist hingegen gerade bei Kindern, auf sensiblen Hautarealen und bei der Langzeitanwendung mit der Gefahr von typischen Nebenwirkungen wie Hautatrophie, Striae, Purpura und perioraler Dermatitis verbunden [3]. Mit der Einführung der topischen Calcineurin-Inhibitoren Tacrolimus und Pimecrolimus im Jahre 2002 wurden die Therapieoptionen beim atopischen Ekzem deutlich erweitert. Nunmehr stehen zwei Präparate zur Verfügung, die auch bei der Langzeitanwendung nicht die typischen Nebenwirkungen der Kortikosteroide zeigen.

Im Rahmen der „International Consensus Conference on Atopic Dermatitis II“ (ICCAD II) wurde von einem internationalem Expertengremium erstmals der Versuch unternommen, unter Einbeziehung der Calcineurin-Inhibitoren einen aktualisierten Algorithmus für die Behandlung des atopischen Ekzems zu entwickeln [4].

Ziel der ersten Version dieser Leitlinie war es, die „ICCAD Guidelines“ an die in Deutschland geltenden Therapiestandards und Rahmenbedingungen anzupassen.

Der Schwerpunkt lag dabei auf der Behandlung des atopischen Ekzems mit topischen Calcineurin-Inhibitoren. Diese Empfehlungen werden nun aktualisiert.

Die Empfehlungen dieser Leitlinie erfolgen in enger Anlehnung an die durch die arzneimittelrechtliche Zulassung abgedeckte Fachinformation der Präparate. Da die Zulassung auf der Basis von aussagekräftigen und qualitativ hochwertigen klinischen Studien erfolgt, handelt es sich um evidenzbasierte Empfehlungen. In der Leitlinie wird zwischen der Behandlung von Kindern ≥ 2 Jahren und der Behandlung von Erwachsenen unterschieden und auch jeweils differenziert, ob es sich um eine milde, mittelschwere oder schwere Symptomatik handelt. Zusätzlich wird noch unterschieden, ob die Behandlung im Gesicht- und Halsbereich oder auf anderen Körperregionen erfolgt.

Die Bewertung der Calcineurin-Inhibitoren erfolgt primär unter medizinischen Gesichtspunkten. Es gibt aber auch Hinweise darauf, dass die Verordnung der topischen Calcineurin-Inhibitoren auch unter wirtschaftlichen Aspekten der Standardtherapie überlegen ist [5].

Bezüglich anderer Aspekte, die die Diagnostik und das Management des atopischen Ekzems betreffen, wird auf die Leitlinie „Neurodermitis“ der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG), welche auch von der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) publiziert wurde, verwiesen [6].

2 Pimecrolimus - Evidenz zur Wirksamkeit bei atopischer Dermatitis

Bei Pimecrolimus handelt es sich um ein Derivat von Ascomycin, einem makrozyklischen Naturprodukt aus *Streptomyces hygroscopicus var. Ascomyceticus*. Pimecrolimus weist in tierexperimentellen Modellen auch bei systemischer Applikation eine hohe Hautselektivität, eine hohe antiinflammatorische Aktivität, aber nur eine sehr geringe systemische Immunsuppression auf [7-9]. Weiterhin verursacht die Substanz keine Hautatrophie [10].

Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von 1% Pimecrolimus Creme wurden in klinischen Studien mit mehr als 36.000 Patienten, davon über 1000 Kleinkinder und Säuglinge im Alter von 3-23 Monaten belegt. Mittlerweile wurden über 15 Millionen

Patienten nach der Zulassung zur Behandlung der milden bis mäßig schweren atopischen Dermatitis mit Pimecrolimus Creme behandelt.

Kurzzeit (Akut-)Behandlung:

Versus Cremegrundlage

Vehikel-kontrollierte Studien über 6 Wochen wurden sowohl an Kleinkindern im Alter von 3 – 23 Monaten als auch an pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis 17 Jahren durchgeführt. Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Besserung des Erythema Area and Severity Index (EASI) bei den zweimal täglich mit Pimecrolimus behandelten Patienten [11;12]. Bei der Kurzzeitbehandlung (3 Wochen) von Erwachsenen konnten im Vergleich zum Vehikel ähnliche Ergebnisse erzielt werden.

Versus topische Steroide

Bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem atopischen Ekzem war die Wirksamkeit von Pimecrolimus Creme geringer als die von 0,1 % Betamethason-17-valerat Creme [13].

Kurzzeit (Akut-)Behandlung im Gesicht und am Hals:

Mit Pimecrolimus Creme wurden auch Studien durchgeführt, in denen spezifisch die Wirkung im Gesicht und am Hals untersucht wurde: Nach 6 Wochen Behandlung war die Wirksamkeit von Pimecrolimus Creme im Gesicht/am Hals von erwachsenen und jugendlichen Patienten signifikant besser als eine Behandlung mit Vehikel. Ähnlich gute Ergebnisse zeigten sich bei Lidexzemen. Bemerkenswert ist, dass sich bei Patienten mit Hautatrophie die Atrophie nur unter Verum nicht aber unter Vehikel zurückbildete [14].

Langzeitbehandlung:

Versus Cremegrundlage

Zwei doppelblinde vehikel-kontrollierte Studien zum Langzeit-Management des atopischen Ekzems wurden an 251 Kleinkindern (3 – 23 Monate) und 713 Kindern und Jugendlichen (2 – 17Jahre) durchgeführt [15;16]. Pimecrolimus Creme wurde

bei den ersten Anzeichen von Juckreiz und Rötung angewendet, um die akuten Ekzemschübe zu verhindern. Nur bei starken Ekzemschüben, die durch Pimecrolimus Creme nicht ausreichend zu unterdrücken waren, wurde eine Behandlung mit einem mässig potenten Kortikosteroid eingeleitet. Bei Beginn der Kortikosteroid-Therapie zur Behandlung von starken Ekzemschüben wurde die Therapie mit Pimecrolimus Creme unterbrochen. Die Auswertung beider Studien nach 6 und 12 Monaten zeigte eine signifikante Reduktion der Krankheitsschübe ($p < 0,001$) bei der Anwendung von Pimecrolimus; die Behandlung mit Pimecrolimus zeigte zudem eine bessere Wirksamkeit bei allen sekundären Zielparametern (Index für Intensität und Ausmaß des Ekzems, Gesamtbewertung durch Prüfarzt, Bewertung durch Patienten); Insbesondere der Juckreiz war durch Pimecrolimus innerhalb einer Woche bei den meisten Patienten in signifikanter Weise gebessert. Ausserdem benötigten die mit Pimecrolimus Creme behandelten Patienten deutlich weniger topischen Kortikosteroide. Die Wirksamkeit von Pimecrolimus Creme blieb über die gesamte Behandlungszeit unverändert. Vergleichbare Ergebnisse ergab eine 6-monatige amerikanische Vergleichstudie mit Vehikel an 275 Kindern im Alter von 3 Monaten bis 2 Jahren [17].

Eine randomisierte, doppelblinde, vehikel-kontrollierte Studie mit Parallelgruppen-Design über 6 Monate mit gleichem Design wurde an 192 Erwachsenen mit mittelschwerem bis schwerem atopischen Ekzem durchgeführt [18]. Ähnlich wie bei den Kindern kam es auch bei den Erwachsenen in der Pimecrolimus-Gruppe zu einer signifikanten Verminderung der Krankheitsschübe verbunden mit einem geringeren Bedarf an topischen Kortikosteroiden. Diese Ergebnisse wurden in zwei weiteren großen doppelblinden und randomisierten Vergleichstudien mit Vehikel an 543 erwachsenen Patienten und 521 Kindern bestätigt, in denen die Zahl der steroidfreien Tage erhöht sowie Schübe und ungeplante Visiten reduziert werden konnten [19, 20].

Unkontrollierte Studien

Auch in zwei großen unkontrollierten Studien unter Praxisbedingungen an 947 und 2034 Patienten war Pimecrolimus Creme gut wirksam und verträglich [21, 22].

Versus topische Steroide

Um Pimecrolimus Creme mit 0,1 % Triamcinolonacetonid Creme (zur Anwendung am Rumpf und den Extremitäten) und 1 % Hydrocortisonacetat Creme (zur Anwendung im Gesicht, am Nacken und auf intertriginösen Bereichen) zu vergleichen, wurde über ein Jahr eine doppelblinde Studie an Erwachsenen mit mittelschwerem bis schwerem atopischen Ekzem durchgeführt [23]. Auch in dieser Studie zeigte sich, dass die mit Pimecrolimus Creme behandelten Patienten für eine gute Kontrolle ihrer Erkrankung signifikant weniger Kortikosteroide benötigten.

Langzeitbehandlung im Gesicht:

In einer 24-wöchigen Studie an 140 Kindern im Alter von 2-17 Jahren konnte gezeigt werden, dass Pimecrolimus Creme spezifisch Schübe und auch den Kortikosteroidverbrauch im Gesicht verringern kann [24].

3 Tacrolimus - Evidenz zur Wirksamkeit bei atopischer Dermatitis

Tacrolimus ist ein Makrolid-Lacton, das aus dem Fadenbakterium *Streptomyces tsucubarensis* gewonnen wird. Topisches Tacrolimus wird in den Konzentrationen 0,03% und 0,1% in einer Emulgator-freien Salbengrundlage angeboten. Der Wirkstoff wird nach lokaler Anwendung der Salbe in die Haut aufgenommen bei minimaler systemischer Verfügbarkeit [25]. Im Vergleich zur oralen Einnahme des Wirkstoffs bei Transplantierten, wird nach topischer Anwendung von Tacrolimus Salbe 0,1 % bei Kindern und Erwachsenen nur eine relative Bioverfügbarkeit von etwa 3% gemessen [26,27].

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tacrolimus Salbe wurde mittlerweile an mehr als 19.000 Patienten, darunter über 7600 Kinder, unter der Therapie mit Tacrolimus Salbe in verschiedenen Phase I- bis Phase III-Studien untersucht [28-31]. Mehr als 5,4 Millionen Verordnungen wurden bisher für Tacrolimus Salbe ausgestellt [31].

Kurzzeit (akut)-Behandlung

Versus Salbengrundlage

In mehreren kontrollierten Studien konnte die Überlegenheit von Tacrolimus Salbe im Vergleich zur Grundlage nachgewiesen werden. [32-33].

Versus topische Kortikosteroide

In einer Vergleichsstudie erhielten 560 Kinder im Alter von 2 bis 15 Jahren mit mittelschwerem bis schwerem atopischen Ekzem zweimal täglich über drei Wochen Tacrolimus 0,03% bzw. 0,1% oder 1%ige Hydrokortisonacetat Salbe. Die Ergebnisse dieser randomisierten, doppelblinden multizentrischen Studie belegen, dass 0,1% und 0,03% Tacrolimus Salbe signifikant wirksamer ($p < 0,001$ für beide) ist als eine 1% Hydrokortisonacetat Salbe [34]. In einer zweiten randomisierten, doppelblinden Multicenterstudie wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von 0,03% Tacrolimus Salbe bei 624 Kindern mit mittelschwerem bis schwerem atopischen Ekzem untersucht. Auch in dieser Studie war 0,03% Tacrolimus Salbe sowohl bei einmal täglicher als auch bei zweimal täglicher Anwendung einer zweimal täglichen Behandlung mit 1% Hydrokortisonacetat Salbe deutlich überlegen [35]. In einer neueren 3-wöchigen Studie bei Kindern war 0,03% Tacrolimus Salbe vergleichbar stark wirksam wie 0,1% Methylprednisolonaceponat Salbe [36].

Kurzzeit (Akut-)Behandlung im Gesicht und am Hals:

Die Zusammenfassung der Ergebnisse dreier randomisierter, vehikel-kontrollierter Studien bei 631 erwachsenen und 352 pädiatrischen Patienten für die Anwendung von 0,03% und 0,1% Tacrolimus Salbe im Gesicht und am Hals zeigte nach 12 Wochen Therapie eine signifikante Wirksamkeit bei vergleichbar guter Verträglichkeit wie am restlichen Körper [37].

Langzeitstudien

Versus topische Kortikosteroide

In einer 6-monatigen randomisierten doppelblinden multizentrischen Studie wurde 0,1% Tacrolimus Salbe zweimal täglich an 972 Erwachsenen mit mittelschwerem bis

schwerem atopischem Ekzem im Vergleich zu einem topischen Kortikosteroid (0,1% Hydrokortison-butyrat auf Rumpf und Extremitäten, 1% Hydrokortisonacetat auf Gesicht und Nacken) aufgetragen. Im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie war für 0,1% Tacrolimus Salbe die Ansprechrate nach 3 Monaten signifikant höher als die mit topischen Kortikosteroiden [38].

Unkontrollierte Studien

In einer Langzeit-Studie über bis zu vier Jahre erhielten 799 Patienten (im Alter von ≥ 2 Jahren) zeitweise oder permanent 0,1% Tacrolimus Salbe. Dabei wurden 300 Patienten mindestens drei Jahre und 79 Patienten mindestens 42 Monate behandelt [39]. Die Studie zeigte, dass die überwiegende Mehrheit der Patienten (83%) ihre Erkrankung mit Tacrolimus auch langfristig kontrollieren kann und eine zusätzliche Behandlung mit Kortikosteroiden nicht notwendig ist. Die Ergebnisse konnten auch in zwei weiteren Langzeitstudien über 12 und 24 Monate an 255 Kindern und 672 Erwachsenen mit mittelschwerem und schwerem atopischen Ekzem bestätigt werden [40,41]. Eine groß angelegte offene Studie über durchschnittlich 239 Tage an 3964 Erwachsenen und 3959 Kindern mit mäßig schwerer bis schwerer atopischer Dermatitis ergab ein vergleichbares Sicherheitsprofil wie frühere kontrollierte Studien.[42].

Versus Salbengrundlage

Neuere Untersuchungen an 524 Patienten deuten darauf hin, dass auch mit Tacrolimussalbe die Anzahl an Schüben verringert werden kann..Die proaktive Anwendung 2x wöchentlich über 12 Monate führte zu einer signifikanten Verringerung der Schubfrequenz bei Kindern und Erwachsenen. Die erscheinungsfreie Zeit bis zum ersten Ekzemschub war signifikant verlängert, die erste Exazerbation trat unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung später auf (Erwachsene: im Median 142 vs. 15 Tage, Kinder: 173 vs. 38 Tage) [43-45].

Vergleich Pimecrolimus Creme und Tacrolimus Salbe

Trotz des ähnlichen Wirkmechanismus unterscheiden sich beide Präparate in Wirkstärke, Verträglichkeit, Galenik und zugelassenen Anwendungsgebieten.

Generell wird Pimecrolimus-Creme bevorzugt bei Kindern, weniger schweren Läsionen und im Gesicht eingesetzt, während Protopic-Salbe zusätzlich bei Erwachsenen und ausgeprägteren Läsionen am restlichen Körper Einsatz findet. In einer Zusammenfassung von drei vergleichenden Studien mit primären Endpunkt „Reduktion des EASI-Scores nach 6 Wochen“ war Protopic-Salbe 0,1% bei Erwachsenen wirksamer als Pimecrolimus-Creme bei allerdings schlechterer Verträglichkeit. Auch bei Kindern mit mittelschwerem bis schwerem atopischem Ekzem war Protopic-Salbe 0,1% bezüglich des primären Endpunkts überlegen, während es hier keinen signifikanten Unterschied zwischen Protopic-Salbe 0,03% und Pimecrolimus-Creme bei Kindern mit mildem atopischen Ekzem gab [46]. Die Aussagekraft dieser Studien wird allerdings dadurch eingeschränkt, dass Protopic-Salbe 0,1% in Deutschland nicht zur Behandlung von Kindern zugelassen ist. Auch Pimecrolimus-Creme und Protopic 0,03% wurden teilweise außerhalb der zugelassen Indikation angewendet. Diese Einschränkung gilt auch für eine Vergleichsstudie zwischen Protopic-Salbe 0,1% und Pimecrolimus –Creme bei Erwachsenen mit schwerem atopischen Ekzem, in der die Blutspiegel unter Protopic-Behandlung höher lagen als unter Elidel-Therapie [47]. Die einzige Vergleichsstudie innerhalb der zugelassenen Indikationen zeigte bei 141 Kindern keine signifikant unterschiedliche Wirkung von Protopic-Salbe 0,03% versus Pimecrolimus Creme [48]. An den unteren Gliedmaßen war Protopic Salbe etwas effektiver, während Pimecrolimus-Creme im Gesicht und am Hals tendenziell wirksamer war. Die Verträglichkeit war unter Pimecrolimus-Creme besser.

4 Evidenz zur Sicherheit der neuen Behandlungen

Malignomrisiko:

Am 10.3 2005 kündigte die FDA an, dass auf Anraten eines Expertengremiums ein zusätzlicher Warnhinweis (Back boxed warning) bezüglich eines möglichen Risikos der Krebsauslösung in die Produktinformationen der genannten Arzneimittel aufgenommen werden soll. Die FDA stützte sich dabei auf:

1. das Ergebnis von Tierstudien, in denen sich bei hochdosierter, systemischer Anwendung von Tacrolimus/Pimecrolimus ein erhöhtes Risiko von Tumorneubildungen nachweisen ließ,

2. Einzelfallberichte über Krebsentstehung bei Patienten, die mit Protopic® bzw. Elidel® behandelt wurden,

3. die Kenntnis der Wirkungsweise von Tacrolimus/Pimecrolimus, da diese Wirkstoffe der überschießenden Immunreaktion bei der atopischen Dermatitis durch eine Unterdrückung des Immunsystems entgegenwirken.

Die FDA wies jedoch auch darauf hin, dass bisher unbekannt ist, inwieweit die Anwendung von Tacrolimus/Pimecrolimus auf der Haut zu einer systemischen Immunsuppression beim Menschen führen kann. Ebenso ist die Rolle, die die Anwendung von Protopic®/Elidel® bei der Entstehung der gemeldeten Krebsfälle gespielt hat, unklar.

In der Folge wurden Warnhinweise und Anwendungsbeschränkungen in die Fach- und Gebrauchsinformationen der beiden Präparate aufgenommen. Die deutsche Bundesoberbehörde BfArM kommt zu dem Schluß: „Unter den genannten Bedingungen wird das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Pimecrolimus-Creme/Tacrolimus-Salbe weiterhin als günstig bewertet.“

Zur Untersuchung des Hautkrebs- und Lymphomrisikos wurden Langzeitstudien aufgelegt. Um die Risikoabschätzung schon möglichst frühzeitig zu verbessern wurden parallel dazu epidemiologische Fall-/Kontrollstudien durchgeführt. Obwohl die Beobachtungszeiten in diesen Studien zu kurz sind um ein endgültiges Urteil zu fällen, deuten sie darauf hin, dass die Anwendung von topischen Calcineurin-Inhibitoren nicht mit einem erhöhten Malignomrisiko verbunden ist. So zeigte eine Fallkontrollstudie innerhalb einer Kohortenstudie an 293253 Patienten sowohl für Pimecrolimus-Creme (Odds Ratio: 0,8; 95% CI: 0,4-1,6) als auch für Tacrolimus-Salbe (Odds Ratio: 0,8; 95% CI: 0,4-1,7) kein erhöhtes Lymphomrisiko im Vergleich zu Patienten, die nicht mit Calcineurin-Inhibitoren behandelt wurden. Von den 294 beobachteten Lymphomfällen, traten 133 in Verbindung mit topischen Corticoiden und 25 waren mit der Anwendung von Calcineurin-Inhibitoren assoziiert [49]. Es fand sich in einer weiteren Untersuchung an 5000 erwachsenen Patienten auch kein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Spinaliomen und Basaliomen unter Calcineurin-Inhibitoren (Odds Ratio: 0,54; 95 CI: 0,41-0,69) [50] Schwierig zu erklären ist, warum unter Calcineurin-Inhibitoren signifikant weniger Hautkrebsfälle auftraten. Dies mag seine Ursache in noch unbekanntem pharmakologischen Gründen oder schlicht in einem besseren UV-Schutz unter Therapie mit Calcineurin-Inhibitoren haben.

Photokarzinogenität:

In einer 52-wöchigen Photokarzinogenität-Studie in haarlosen Mäusen war die mediane Zeit bis zum Auftreten von Hauttumoren für die behandelte Gruppe von männlichen und weiblichen Tieren für 0,03% und 0,1% Tacrolimus im Vergleich mit der Salbengrundlage nicht verkürzt. Ab 0,3% Tacrolimus Salbe, einer Wirkstoffkonzentration, die nicht im Handel ist, war die mediane Zeit bis zum Auftreten der Hauttumoren verkürzt [25]. Die Bedeutung dieser Befunde für den Menschen ist unklar. In einer ähnlichen Studie zeigte Pimecrolimus im Vergleich zur Cremegrundlage keine Verkürzung der Zeit bis zum Auftreten von UV-Licht induzierten Hauttumoren [51]. Auch hier ist die Bedeutung für den Menschen unklar. Die Messung UV-induzierter Dipyrimidindimere nach Behandlung mit Pimecrolimus Creme und Triamcinolonacetonid Creme ergab keinen Hinweis auf einen erhöhten epidermalen DNA-Schaden [52].

Insgesamt erscheint es dennoch sinnvoll eine übermäßige UV-Exposition, bzw. vor allem Sonnenbrände, während der Behandlung mit topischen Immunmodulatoren, wie Kortikosteroiden und auch den Calcineurin-Inhibitoren zu vermeiden. Als Leitfaden für einen vernünftigen Umgang mit Sonnenlicht können die Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft dermatologische Prävention der DDG (www.unserehaut.de) dienen. Eine gleichzeitige UV-Therapie kann zum jetzigen Zeitpunkt ebenfalls noch nicht empfohlen werden. Für Tacrolimus Salbe liegen umfangreiche Sicherheitsdaten aus der Nachbeobachtung von fast 10.000 US-Studienpatienten bis zu dreieinhalb Jahren vor. Aufgrund dieser Studien gibt es bislang keinerlei Anhaltspunkte, dass es unter der Behandlung des atopischen Ekzems mit topischen Calcineurin-Inhibitoren häufiger zum Auftreten von Hauttumoren kommt. Weiter weist keine der beiden Substanzen ein phototoxisches oder photoallergenes Potential auf.

Effekte auf das Immunsystem der Haut:

Im Gegensatz zu topischen Kortikosteroiden führen beide Calcineurin-Inhibitoren nicht zu einer Depletion der Langerhanszellen in der Epidermis, was zu einer

reduzierten Funktion der lokalen Immunabwehr führen kann [53-55]. Für Tacrolimus konnte gezeigt werden, dass durch die topische Anwendung die beim atopischen Ekzem eine erhöhte Anzahl epidermaler dendritischer Zellen verringert und die pathologisch gesteigerte Aktivität von Langerhans-Zellen wieder normalisiert wird [54,55]. Die Reaktion auf Recall-Antigene wird durch beide Calcineurininhibitoren nicht abgeschwächt [15,56].

Neuere Untersuchungen zeigen einen günstigeren Einfluß von Pimecrolimus Creme auf das angeborene Immunsystem: In Keratinozytenkulturen verstärkte Pimecrolimus die Expression antimikrobieller Peptide wie Cathelicidin und humanem β -Defensin-2 und 3 [57]. Die antimikrobiellen Substanzen die von humanen Keratinozyten nach Pimecrolimusexposition verstärkt produziert werden sind funktionell aktiv und hemmen das Wachstum von Staphylokokkus aureus.[57]. Bei Patienten mit atopischem Ekzem führte die Behandlung von Läsionen mit Pimecrolimus Creme im Vergleich zu Betamethasonvalerat zu einem geringeren Rückgang der Expression antimikrobieller Proteine in der Haut [58].

Zusammengefasst scheinen Calcineurininhibitoren die angeborene Abwehr der Haut im Vergleich zu topischen Kortikosteroiden günstig zu beeinflussen.

Einfluss auf Vakzinierung

In einer einjährigen Extensionsstudie wurden bei 76 Kleinkindern im Alter zwischen 3 und 23 Monaten, die über 2 Jahre zweimal täglich mit Pimecrolimus Creme beim Auftreten der ersten Anzeichen der Erkrankung bis zum Abheilen behandelt wurden [59], Antikörper-Titer nach 18 und 24 Monaten gemessen. Der Anteil der Patienten mit protektiven Antikörper-Titern war in dieser Studie vergleichbar mit den Referenzwerten für unbehandelte Kinder. Der Anteil an seropositiven Patienten betrug 93,6% für Tetanus, 88,6% für Diphtherie, 88,5% für Masern und 84,4% für Röteln. Es gab keinen Unterschied in den Raten seropositiver Patienten, die während der Pimecrolimus Behandlung geimpft worden waren, und solchen, die zum Zeitpunkt der Impfung keine Pimecrolimus Behandlung erhielten.

Vergleichbare Ergebnisse wurden in einer Studie mit Tacrolimus bei 23 Kindern mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis im Alter von 2 bis 12 Jahren erzielt. Bei allen Patienten wurden drei Wochen vor einer Impfung mit

Pneumokokkenimpfstoff (Pneumovax®) und 4 Wochen nach der Impfung täglich mit 0,03% Tacrolimus Salbe behandelt. Die anschliessende Kontrolle der Antikörper Titer ergab, dass alle untersuchten Kinder unter kontinuierlicher Behandlung mit Tacrolimus Salbe einen protektiven Titer entwickelten [60].

Ein ähnliches Ergebnis wurde in einer Studie mit 276 Kindern mit mittelschwerem bis schwerem atopischem Ekzem im Alter von 2 bis 11 Jahren erzielt. Die Patienten wurden 2 mal täglich bis zu drei Wochen mit Tacrolimus Salbe 0,03% oder einem topischen Kortisonregime vor einer Impfung mit Konjugatimpfstoff gegen Meningokokken Serogruppe C behandelt. Die Kontrolle der Antikörpertiter 5 Wochen nach der Impfung ergab, dass die beiden Behandlungsgruppen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, äquivalente protektive Titer entwickelten [61].

Sicherheitsdaten aus Langzeitstudien liegen bisher für Pimecrolimus Creme bis zu einer Dauer von 24 Monaten und für Tacrolimus Salbe bis zu einer Dauer von 42 Monaten vor. Dabei konnte für keines der beiden ein erhöhtes Nebenwirkungs- oder Sicherheitsrisiko beobachtet werden [39,59].

Systemische Nebenwirkungen:

Die perkutane Absorption von Tacrolimus ist bei gesunden Freiwilligen generell sehr gering. Bei Patienten mit atopischem Ekzem sind die Blutspiegel von Tacrolimus dosisabhängig und abhängig vom Schweregrad der Erkrankung und dem Grad der Akuität des Ekzems. So konnten in über 80% der untersuchten Proben von Patienten unterschiedlichen Alters und mit unterschiedlichen Behandlungsregime keine Tacrolimus-Blutspiegel (Bestimmungsgrenze 0,5 ng/ml) bestimmt werden. In 93% der auswertbaren Blutproben lag der Wert für Tacrolimus unter 1 ng/ml [25,62].

Die systemischen Blutspiegel von Pimecrolimus sind generell niedrig und unabhängig von der Dauer der Therapie, dem Alter des Patienten und der behandelten Körperoberfläche. Wie bei Tacrolimus wird keine Akkumulation bei der Langzeitanwendung von Pimecrolimus beobachtet. In 99% der untersuchten Blutproben war der Wert für Pimecrolimus unter 1 ng/ml [63,64].

In klinischen Studien haben weder Pimecrolimus noch Tacrolimus zu systemischen Nebenwirkungen geführt [15,16;18,28].

Nebenwirkungen auf der Haut:

Hautatrophie trat selbst bei der Langzeitanwendung von topisch applizierten Calcineurin-Inhibitoren nicht auf [10;29,66], während es unter Bethametasonvalerat 0,1 % und Triamcinolonacetonid 0,1% bereits nach vier Wochen zu einer Abnahme der Hautdicke um 7,9% bzw. 12,2% kam [10].

Die wichtigste Nebenwirkung von topischen Tacrolimus und Pimecrolimus ist ein leichtes Brennen an der Applikationsstelle. Unter Tacrolimus trat es bei etwa 14% der pädiatrischen Patienten und bei etwa 23% der erwachsenen Patienten auf, während unter Pimecrolimus diese Nebenwirkung bei weniger als 10 % der behandelten Kinder und durchschnittlich 10% der behandelten Erwachsenen beobachtet wurde [39-41,67 68]. Das Hautbrennen ist allerdings meist nur mild bis mäßig stark ausgeprägt und von kurzer Dauer. Beide Calcineurin-Inhibitoren zeigen im Vergleich zur Standardtherapie mit topischen Kortikosteroiden kein erhöhtes Risiko für Hautinfektionen [23;69]. In neuester Zeit wurde auch über Rosacea-ähnliche Flushreaktionen im Zusammenhang mit gleichzeitiger Alkoholeinnahme berichtet, die möglicherweise mit Acetylsalicylsäure kontrollierbar sind [70].

Zusammengenommen scheinen die topischen Calcineurin-Inhibitoren trotz der noch nicht vollkommen ausgeräumten Bedenken bezüglich eines eventuell erhöhten Lymphomrisikos ein vergleichsweise gutes Sicherheitsprofil aufzuweisen und nicht mit den üblichen Nebenwirkungen der bisherigen, konventionellen Therapie des atopischen Ekzems mit topischen Kortikosteroiden behaftet zu sein. Ausserdem wurde bisher im Gegensatz zu Kortikosteroiden bei der Anwendung von Pimecrolimus oder Tacrolimus weder das Auftreten von Tachyphylaxie noch ein Rebound Effekt beobachtet [71].

5 Behandlungsalgorithmus

Generelles

Die Behandlung des atopischen Ekzems muss dem Krankheitsverlauf, der befallenen Fläche sowie dem Schweregrad angepasst sein und sollte auch die krankheitsbedingte psychologische Belastung und den Einfluss auf die Familie berücksichtigen.

Die Art der Patientenkommunikation und die Patientenschulung ist von essentieller Bedeutung für die Compliance der Patienten [72], daher sollte jegliche Behandlung durch eine Schulung der Patienten (oder im Fall von Kindern zusätzlich der Eltern) ergänzt werden, um mögliche Triggerfaktoren zu erkennen und zu vermeiden.

Der Behandlungsalgorithmus orientiert sich an dem Algorithmus der S2-Leitlinie Neurodermitis, geht aber noch detaillierter auf unterschiedliche Lokalisationen, Krankheitschweregrade und die verschiedenen Konzentrationen von Tacrolimus ein.

Basistherapie

Die Basistherapie des atopischen Ekzems besteht aus der grosszügigen Anwendung von Pflegepräparaten zur Hydratation und Fettung der Haut. Die Bedeutung der Basistherapie wird auch in der AWMF-Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) betont [6].

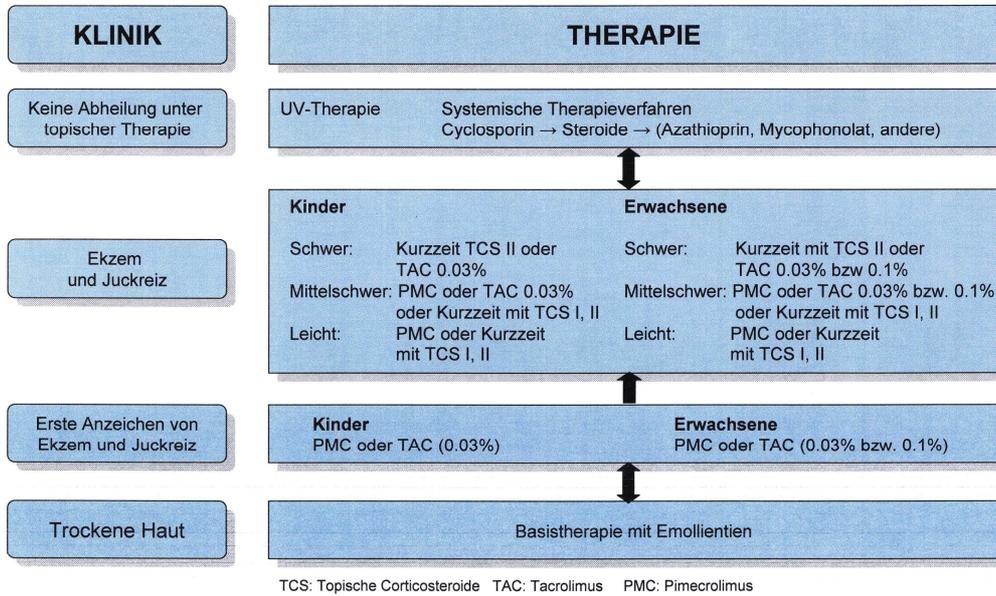
Antientzündliche Therapie

Die Consensus-Konferenz hatte auf der Grundlage der zugelassenen Anwendungsgebiete, der vorliegenden Studien und der AWMF-Leitlinie Neurodermitis einen Behandlungsalgorithmus erarbeitet, der sowohl die Kurzzeitbehandlung bei akuter atopischer Dermatitis als auch die intermittierende Langzeitbehandlung bei chronisch-rezidivierender atopischer Dermatitis bei Kindern über 2 Jahren und Erwachsenen beschreibt. Dieser Algorithmus muss aufgrund der Mitte 2006 erfolgten Änderung der Fachinformationen der Calcineurin-Inhibitoren nur leicht modifiziert werden. Aufgrund der Komplexität der möglichen Optionen der zugelassenen Anwendungsgebiete wurden getrennt für sensible Hautareale (Gesicht, Hals) und den restlichen Körper zwei unterschiedliche Behandlungsalgorithmen entwickelt:

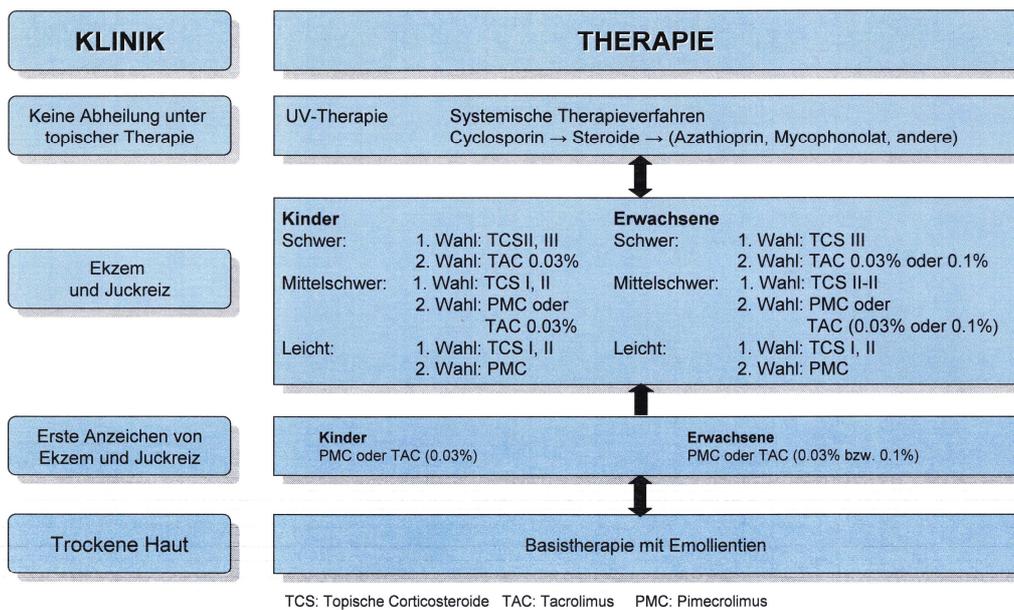
<p>Gesicht/Hals (Intertrigines): Topische Calcineurin-Inhibitoren sind die Therapie der ersten Wahl.</p>

Rest des Körpers: Topische Calcineurin-Inhibitoren sollten nur bei Unverträglichkeit und/oder mangelnder Wirksamkeit von topischen Steroiden angewendet werden.

Behandlungs-Algorithmus für die Therapie des atopischen Ekzems mit Calcineurin-Inhibitoren an sensiblen Hautarealen (Gesicht/Hals)



Behandlungs-Algorithmus für die Therapie des atopischen Ekzems mit Calcineurin-Inhibitoren an anderen Körperstellen (außer sensiblen Hautarealen)



Die Behandlung mit Pimecrolimus Creme oder Tacrolimus Salbe sollte begonnen werden, sobald die ersten Anzeichen und Symptome eines atopischen Ekzems auftreten.

Ebenso sollte bei den ersten Anzeichen eines Rezidivs die Behandlung mit Pimecrolimus Creme oder Tacrolimus Salbe wieder aufgenommen werden.

Kurzzeitbehandlung

Erwachsene

Die Kurzzeitbehandlung von Erwachsenen mit leicht ausgeprägter atopischer Dermatitis besteht aus topischen Steroiden der Klassen I oder II oder falls diese nicht indiziert sind Pimecrolimus Creme. Mittelstark ausgeprägte Fälle können im Erwachsenenalter entweder durch topische Steroide der Klassen II oder III oder durch Pimecrolimus-Creme bzw Tacrolimus-Salbe als „second-line-Therapie“ behandelt werden. Bei schweren Fällen von atopischer Dermatitis sollten entweder topische Steroide der Klasse III oder Tacrolimus-Salbe (second line) zum Einsatz kommen.

Pimecrolimus Creme wird auf alle befallenen Hautstellen zweimal täglich aufgetragen. Tacrolimus Salbe wird bei Erwachsenen üblicherweise ebenfalls zweimal täglich mit einer Konzentration von 0,1 % bis zur Abheilung eingesetzt. Bei Rezidiven sollte die Behandlung mit Tacrolimus 0,1% erneut aufgenommen werden. Sobald es der klinische Zustand erlaubt, kann die Anwendung auf einmal täglich reduziert oder aber die Behandlung mit Tacrolimus in der Konzentration von 0,03 % weitergeführt werden.

Im Gesicht und an empfindlichen Hautarealen (z. B. Hals, intertriginöse Bereiche) sollten topische Kortikosteroide nur kurzfristig und nur in der Stärkeklasse I oder II zum Einsatz kommen. Im Gesicht und am Hals sind die topischen Calcineurin-Inhibitoren Therapie der ersten Wahl. Die Präferenz für eine Grundlage bestimmt, ob mit Pimecrolimus Creme oder Tacrolimus Salbe wird, wobei im allgemeinen die Creme im Gesicht besser toleriert wird.

Kinder

Bei Kindern ab zwei Jahren mit leichtem atopischem Ekzem wird die Kurzzeitbehandlung ebenfalls mit topischen Kortikosteroiden der Wirkstoffklassen I und II oder Pimecrolimus Creme (second line) durchgeführt; bei mittelschwer ausgeprägter atopischer Dermatitis können topische Kortikosteroide der Klassen I und II oder Pimecrolimus und Tacrolimus 0,03 % als „second-line-Therapie“ angewendet werden; für schwer ausgeprägte atopische Ekzeme ist Pimecrolimus nicht zugelassen, so dass hier lediglich topische Steroide der Wirkstoffklassen II oder III oder Tacrolimus 0,03 % (second line) in Frage kommen.

Auch hier gilt wieder, dass im Gesicht und auf empfindlicher Haut eine Behandlung mit topischen Steroiden der Klasse III vermieden werden sollte, während auch bei Kindern Pimecrolimus Creme und Tacrolimus Salbe im Gesicht und am Hals Therapie der ersten Wahl sind..

Kleinkinder

Für die Kurzzeitbehandlung von Kleinkindern bis zum 2. Lebensjahr mit atopischem Ekzem sind die Calcineurin Inhibitoren in Deutschland noch nicht zugelassen. Hier zeigt die klinische Erfahrung, dass bei leichter Ausprägung des atopischen Ekzems häufig eine konsequente Basistherapie mit Salbengrundlage bereits zur Abheilung führen kann; bei mittelschwerem und schwerem atopischem Ekzem sind für diese Altersgruppe lediglich topische Kortikosteroide der Wirkstoffklasse I oder II zugelassen, wobei Gesicht und Windelbereich ausgespart werden sollten.

Für Tacrolimus Salbe liegt eine publizierte Fallstudie mit ca. 10 Patienten vor, die eine unbedenkliche Anwendung bei Kleinkindern attestiert [65]. Für Pimecrolimus Creme liegen unter Einbeziehung der Zwischenauswertungen der noch laufenden Langzeitstudien bereits positive Daten an mehr als 2000 Säuglingen und Kleinkindern vor [11,16,59]. Mit beiden Substanzen werden momentan multinationale Zulassungsstudien an Kindern unter zwei Jahren durchgeführt. Daher kann derzeit noch keine generelle Empfehlung zum Einsatz von Calcineurin-Inhibitoren in dieser Altersklasse gegeben werden.

Intermittierende Langzeitbehandlung

Kommt es durch die Kurzzeittherapie zu einer Abheilung des atopischen Ekzems, wird die topische antientzündliche Therapie abgesetzt und zu einer Basistherapie gemäß den AWMF-Richtlinien übergegangen. Bei den ersten Anzeichen eines erneuten Schubes des atopischen Ekzems können von den Patienten Pimecrolimus Creme oder Protopic Salbe angewendet werden, um eine weitere Progression des Ekzemschubes zu vermeiden. Diese frühe Intervention mit einem topischen Calcineurininhibitor scheint besonders sinnvoll mit Blick auf die durch diese Substanzen induzierte Expression von anti-mikrobiellen Peptiden in humanen Keratinozyten [57,73].

Für Pimecrolimus-Creme konnte sowohl bei Kindern ab 3 Monaten wie auch bei Erwachsenen gezeigt werden, dass durch eine möglichst frühzeitige Behandlung der ersten Symptome des atopischen Ekzems Krankheitschübe abgefangen werden oder nur in wesentlich geringerer Intensität verlaufen [15-18]. In der Regel können die klinischen Zeichen und Symptome des atopischen Ekzems bzw. eines Schubes unter zweimal täglicher Anwendung von Calcineurin-Inhibitoren (oder topischen Kortikosteroiden) innerhalb von 1 – 3 Wochen zur Abheilung gebracht werden und die Patienten wieder auf normale Basistherapie übergehen. Sollte es unter Pimecrolimus Creme nicht zu einer zufriedenstellenden Abheilung kommen, kann der Patient je nach Schweregrad des Schubes für 1 – 2 Wochen mit einem topischen Kortikosteroid der Wirkstoffklasse II – III behandelt werden, ehe wieder auf eine topische Therapie mit Calcineurin-Inhibitoren und später auf eine Basistherapie umgestellt wird. Zeigt der Verlauf des atopischen Ekzems jedoch eine Tendenz zu häufigen rezidivierenden Schüben, ist eine kontinuierliche (laut Fachinformation „intermittierende“) Langzeittherapie mit Calcineurin-Inhibitoren möglich. Laut Fachinformation sollten Pimecrolimus Creme und Tacrolimus Salbe dabei nur als „second-line“ Therapie angewendet werden, wenn die Patienten auf andere topische Therapieformen nicht ausreichend ansprechen oder diese nicht vertragen. Das pharmakologische Profil und neuere Studiendaten legen die Vermutung nahe, dass neben Pimecrolimus-Creme auch Tacrolimus-Salbe und topische Kortikosteroide zur Schubverhinderung beim atopischen Ekzem geeignet sind. Die vorhandenen Studien untersuchten jedoch nicht den interventionellen Einsatz in der Frühphase des Ekzems sondern die präventive Anwendung an ekzemfreier Haut.

Sollte mit einer ausschließlich topischen Therapie keine Besserung von Ekzem und Juckreiz erzielt werden, müssen andere Behandlungsmodalitäten wie Phototherapie

oder systemische Therapieverfahren (Cyclosporin, systemische Kortikosteroide, Azathioprin, Mycophenolat/Mycophenolsäure) gemäss der AWMF-Leitlinie der DDG [6] in Betracht gezogen werden.

Die intermittierende Langzeitbehandlung mit Calcineurin Inhibitoren ist aufgrund des guten Sicherheitsprofils, das auch in Langzeitstudien belegt wurde, möglich. Der in der Abbildung vorgestellte Behandlungsalgorithmus optimiert auch die Rolle von topischen Kortikosteroiden, die in der Kurzzeitbehandlung hochwirksam sind, in der Langzeitanwendung aufgrund der bekannten Risiken jedoch nicht kontinuierlich angewendet werden können. Durch die intermittierende oder kontinuierliche Langzeittherapie mit Pimecrolimus Creme kann eine deutliche Verkürzung der Anwendungszeit von topischen Kortikosteroiden erreicht werden, wie die Langzeitstudien bei Kindern und Erwachsenen gezeigt haben. Bei der Behandlung mit Tacrolimus-Salbe kann in vielen Fällen auf topische Kortikosteroide ganz verzichtet werden [39].

- Der vorgeschlagene Behandlungsalgorithmus ergänzt die gegenwärtige Praxis entscheidend durch die Möglichkeit, die topische Behandlung des atopischen Ekzems kurzzeitig sowie langfristig individuell auf das Krankheitsbild der Patienten abstimmen zu können.
- Der vorgeschlagene Behandlungsalgorithmus ist, nach anfänglicher Anweisung und Erläuterung, für die Patienten gut verständlich und ermöglicht eine verbesserte Kommunikation zwischen Patient und Arzt.
- Eine derart klar zu verstehende und wirksame Behandlung wird auch die Wahrscheinlichkeit verringern, dass Patienten den Ausweg in unbewiesene alternative Therapieformen suchen.

6 Ausblick: Verhinderung des Etagenwechsels

Tierexperimentelle Daten in Mäusen zeigen, dass eine epikutane Sensibilisierung auch zu einer bronchialen Hyperreagibilität führt [74]. Dies deutet darauf hin, dass bei Patienten mit atopischer Dermatitis die Penetration von Antigenen in die Haut die Entstehung eines Asthma bronchiale begünstigen könnte. Im Gegensatz zu Calcineurin-Inhibitoren verursachen topische Kortikosteroide auch eine

Beeinträchtigung der Dicke und Barrierefunktion der Epidermis, welche für Tachyphylaxie und Rebound-Effekt verantwortlich sein dürfte [75]. Hingegen könnte die dauerhafte Wiederherstellung der Hautbarriere durch eine Langzeitbehandlung mit topischen Calcineurininhibitoren den klassischen Etagenwechsel vom atopischen Ekzem zum Asthma bronchiale verhindern. Diese Hypothese wird derzeit in einer gross angelegten Studie mit Pimecrolimus Creme untersucht. Dass Pimecrolimus Creme die defekte Hautbarriere bei läsionaler Haut von Patienten mit atopischem Ekzem wieder herstellen kann wurde bereits gezeigt [76].

In einer unkontrollierten Studie über 4 Jahre mit 0,1 % Tacrolimus Salbe wurde eine Verbesserung von Asthma- und Rhinitissymptomen sowie der bronchialen Hyperreagibilität beobachtet [77].

Pimecrolimus und Tacrolimus entstammen gemeinsam einer neuen Gruppe selektiver Immunmodulatoren, unterscheiden sich jedoch im pharmakologischen Profil, möglicherweise durch ein differentiellles Bindungsmuster an verschiedene Macrophiline. Demnach resultiert weiterer Forschungsbedarf, aber auch die klinische Forderung, die Auswahl der Therapeutika im Hinblick auf den individuellen Fall vorzunehmen.

7 Zusammenfassung

Aufgrund der Verfügbarkeit der neuen Calcineurin-Inhibitoren sollten die generellen Empfehlungen der antientzündlichen Therapie des atopischen Ekzems modifiziert werden. Heute sollte man früh und intensiv behandeln, um eine bessere Krankheitskontrolle und eine lang anhaltende Rezidivfreiheit zu erreichen. Dadurch wird die Lebensqualität der Patienten und gegebenenfalls der Eltern verbessert und der Gesamtnutzen der Therapie erhöht.

Referenzen

- (1) Ring J: The therapeutic concept of patient management in atopic eczema. Allergy 1995; 51:206-215.
- (2) Abeck D, Strom K: Optimal management of atopic dermatitis. Am J Clin Dermatol 2000; 1:41-46.

- (3) Hill C, Rosenberg A: Adverse effects from topical steroids. *Cutis* 1978; 21:624-628.
- (4) Ellis C, and, Luger TA, on behalf of the ICAAD faculty: International consensus conference on atopic dermatitis II (ICCAD II): clinical update and current treatment strategies. *Brit J Dermatol* 2003; 148:3-10.
- (5) Ellis C, Drake LA, Prendergast MM, Abramovits W, Boguniewicz M, Daniel CR, Lebwohl M, Paller AS, Stevens SR, Whitaker-Worth DL, Tong KB: Cost-effectiveness analysis of tacrolimus ointment versus high-potency topical corticosteroids in adults with moderate to severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48:553-563.
- (6) www.leitlinien.net: Homepage der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 013/027 Atopisches Ekzem - gemeinsame Leitlinie der DDG und des BVDD. AWMF-Leitlinien-Register Nr 013/027 Atopisches Ekzem - gemeinsame Leitlinie der DDG und des BVDD 2008.
- (7) Grassberger M, Baumruker T, Enz A, Hiestand P, Hultsch T, Kalthoff F, Schuler W, Schulz M, Werner FJ, Winiski A, Wolff B, Zenke G: A novel anti-inflammatory drug, SDZ ASM 981, for the treatment of skin diseases: in vitro pharmacology. *Br J Dermatol* 1999; 141(2):264-273.
- (8) Stuetz A, Grassberger M, Meingassner JG: Pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981)--preclinical pharmacologic profile and skin selectivity. *Semin Cutan Med Surg* 2001; 20(4):233-241.
- (9) Billich A, Aschauer H, Stuetz A: Pimecrolimus permeates less through the skin than corticosteroids and tacrolimus. *J Invest Derm* 2002; 119:346.
- (10) Queille-Roussel C, Paul C, Duteil L, Lefebvre MC, Rapatz G, Zagula M, Ortonne JP: The new topical ascomycin derivative SDZ ASM 981 does not induce skin atrophy when applied to normal skin for 4 weeks: a randomized, double-blind controlled study. *Br J Dermatol* 2001; 144(3):507-513.
- (11) Ho VC, Gupta A, Kaufmann R, Todd G, Vanaclocha F, Takaoka R, Fölster-Holst R, Potter P, Marshall K, Thurston M, Bush C, Cherill R: Safety and efficacy of nonsteroid pimecrolimus cream 1% in the treatment of atopic dermatitis in infants. *J Pediatr* 2003; 142:155-162.
- (12) Eichenfield LF, Lucky AW, Boguniewicz M, Langley RG, Cherill R, Marshall K, Bush C, Graeber M: Safety and efficacy of pimecrolimus (ASM 981) cream 1% in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46(4):495-504.
- (13) Luger TA, Van Leent EJ, Graeber M, Hedgecock S, Thurston M, Kandra A, Berth Jones J, Bjerke J, Christophers E, Knop J, Knulst AC, Morren M, Morris A, Reitamo S, Roed-Petersen J, Schöpf E, Thestrup-Pedersen K, Van der Valk PGM, Bos J: SDZ ASM981: An emerging new standard for the treatment of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2001;(in press).

- (14) Murrell DF, Calvieri S, Ortonne JP, Ho VC, Weise-Riccardi S, Barbier N, Paul CF. A randomized controlled trial of pimecrolimus cream 1% in adolescents and adults with head and neck atopic dermatitis and intolerant of, or dependent on, topical corticosteroids. *Br J Dermatol* 2007; 157, 954-959.
- (15) Wahn U, Bos JD, Goodfield M, Caputo R, Papp K, Manjra A, Dobozy A, Paul C, Molloy S, Hultsch T, Graeber M, Cherill R, de Prost Y, for the Flare Reduction in Ekzema with Elidel (Children) Multicenter Investigator Study Group: Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children. *Pediatrics* 2002;(110):1-8.
- (16) Kapp A, Papp K, Bingham A, Fölster-Holst R, Ortonne JP, Potter PC, Gulliver W, Paul C, Molloy S, Barbier N, Thurston M, de Prost Y, for the Flare Reduction in Ekzema with Elidel (Infants) Multicenter Investigator Study Group: Long-term management of atopic dermatitis in infants with topical pimecrolimus, a nonsteroid anti-inflammatory drug. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110:277-284.
- (17) Siegfried E, Korman N, Molina C, Kianifard F, Abrams K. Safety and efficacy of early intervention with pimecrolimus cream 1% combined with corticosteroids for major flares in infants and children with atopic dermatitis. *J Dermatol. Treatment*, 2006; 17:143-150.
- (18) Meurer M, Fölster-Holst R, Wozel G, Weidinger G, Junger M, Bräutigam M, CASM-DE-01 study group: Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in adults: a six-month study. *Dermatology* 2002; 205:271-277.
- (19) Gollnick H, Kaufmann R, Stough D, Heikkila H, Andriano K, Grinienko A, Jimenez P. Pimecrolimus cream 1% in the long-term management of adult atopic dermatitis: prevention of flare progression. A randomized controlled trial. *Br J Dermatology* 2008; 158, 1083-1093
- (20) Sigurgeirsson B, Ho V, Ferrándiz C, Andriano K, Grinienko A, Jimenez P. Effectiveness and safety of a prevention-of-flare-progression strategy with pimecrolimus cream 1% in the management of paediatric atopic dermatitis. *JEADV* 2008, online publication; DOI:10.1111/j.1468-3083.2007.02785.x
- (21) Lübke J, Friedlander SF, Cribier B, Morren MA, García-Díez A, Gelmetti C, Hofmann H, Houwing RH, Kownacki S, Langley RGB, Virtanen M, Wolff K, Wisseh S, McGeown C, Abrams B, Schneider D. Safety, Efficacy, and Dosage of 1% Pimecrolimus Cream for the Treatment of Atopic Dermatitis in Daily Practice. *Am J Clin Dermatol* 2006; 7 (2): 121-131.
- (22) Ring J, Abraham A, de Cuyper C, Kim K, Langeland T, Parra V, Pigatto P, Reunala T, Szcepanski R, Möhrenschrager M, Bräutigam M, Rossi AB, Meents-Kopecky E, Schneider D. Control of atopic eczema with pimecrolimus cream 1% under daily practice conditions: results of a >2000 patient study. *JEADV* 2007; 22:195-203
- (23) Luger TA, Lahfa M, Fölster-Holst R, Gulliver W, Allen R, Molloy S, Barbier N, Paul C, Bos JD: Long-term safety and tolerability of pimecrolimus cream 1%

and topical corticosteroids in adults with moderate to severe atopic dermatitis. *J Derm Treat* 2004; 15:169-178.

- (24) Zuberbier T, Bräutigam M. Long-term management of facial atopic eczema with pimecrolimus cream 1% in paediatric patients with mild to moderate disease. *JEADV* 2008; 22, 718-721
- (25) Fujisawa Deutschland GmbH: Protopic 0.03% and 0.1% Fachinformation. Fachinformation 2006.
- (26) Harper J, Smith C, Rubins A, Green A, Jackson K, Zigure S, Bourke J, Alomar A, Stevenson P, Foster C, Undre N: A multicenter study of the pharmacokinetics of tacrolimus ointment after first and repeated application to children with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2005; 124: 695-699.
- (27) Rubins A, Gutmane R, Valdmane N, Stevenson P, Foster C, Undre N: Pharmacokinetics of 0.1% tacrolimus ointment after first and repeated application to adults with moderate to severe atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2005; 125: 68-71.
- (28) Nakagawa H, Etoh T, Ishibashi Y, Higaki Y, Kawashima M, Torii H, Harada S: Tacrolimus ointment for atopic dermatitis. *Lancet* 1994; 344:883.
- (29) Kapp A, Allen BR, Reitamo S: Atopic dermatitis management with tacrolimus ointment (protopic). *J Dermatol Treat* 2003; 14:5-16.
- (30) Ruzicka T, Bieber T, Schopf E, Rubins A, Dobozy A, Bos JD, Jablonska S, Ahmed I, Thestrup-Pedersen K, Daniel F, Finzi A, Reitamo S. A short-term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis. European Tacrolimus Multicenter Atopic Dermatitis Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337(12): 816-821.
- (31) Rustin MH. The safety of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis: a review. [Br J Dermatol](#). 2007; 157(5):861-873.
- (32) Drake L, Prendergast M, Maher R, Breneman D, Korman N, Satoi Y, Beusterien KM, Lawrence I. The impact of tacrolimus ointment on health-related quality of life of adult and pediatric patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44(1 Suppl): S65-S72.
- (33) Granlund H, Remitz A, Kyllönen H, Lauerma AI, Reitamo S. Treatment of lichenified atopic eczema with tacrolimus ointment. *Acta Dermato Venereologica* 2001; 81(4): 314-315.
- (34) Reitamo S, Van Leent EJ, Ho V, Harper J, Ruzicka T, Kalimo K, Cambazard F, Rustin M, Taieb A, Gratton D, Sauder D, Sharpe G, Smith C, Junger M, de Prost Y: Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone acetate ointment in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109(3):539-546.
- (35) Reitamo S, Harper J, Bos JD, Cambazard F, Bruijnzeel Koomen CA, Valk P, Smith C, Moss C, Dobozy A, Palatsi R, European Tacrolimus Ointment Group: 0.03% Tacrolimus ointment once or twice daily is more efficacious

than 1% hydrocortisone acetate in children with moderate to severe atopic dermatitis: results of a randomized double-blind controlled trial. *Br J Dermatol* 2004; 150:554-562.

- (36) Bieber T, Vick K, Fölster-Holst R, Belloni-Fortina A, Städtler G, Worm M, Arcangeli F. Efficacy and safety of methylprednisolone aceponate ointment 0.1% compared to tacrolimus 0.03% in children and adolescents with an acute flare of severe atopic dermatitis. *Allergy* 2007; 62:184-189.
- (37) Kang S, Paller A, Soter N, Satoi Y, Rico MJ, Hanifin JM. Safe treatment of head/neck AD with tacrolimus ointment. *J Dermatolog Treat.* 2003; 14 (2): 86-94.
- (38) Reitamo S, European Tacrolimus Ointment Study Group: 0.1% Tacrolimus ointment twice daily is an effective treatment for adults with moderate to severe atopic dermatitis. *JEADV* 2003; 17:180.
- (39) Hanifin JM, Paller AS, Eichenfield L, Clark RA, Korman N, Weinstein G, Carol I, Jaracz E, Rico MJ. Efficacy and safety of tacrolimus ointment treatment for up to 4 years of patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 2005, Vol 53 (2): S186-194.
- (40) Kang S, Lucky AW, Pariser D, Lawrence I, Hanifin JM. Long-term safety and efficacy of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in children. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44(1 Suppl): S58-S64.
- (41) Reitamo S, Ortonne JP, Sand C, Bos J, Cambazard F, Bieber T, Gronhoj-Larsen C, Rustin M, Fölster-Holst R, Schuttelaar M. Long-term treatment with 0.1% tacrolimus ointment in adults with atopic dermatitis: results of a two-year, multicentre, non-comparative study. *Acta Derm Venereol.* 2007; 87 (5): 406-12.
- (42) Koo JYM, Fleischer AB, Abramovits W, Pariser DM, McCall CO, Horn TD, Gottlieb AB, Jaracz E, Rico J. Tacrolimus ointment is safe and effective in the treatment of atopic dermatitis: Results in 8000 patients. *J Am Acad Dermatol* 2005, 53 (2): S195-205.
- (43) Brenemann D, Fleischer AB, Abramovits W, Zeichner J, Gold MH, Kirsner RS, Shull TF, Crowe AW, Jaracz E, Hanifin JM. Intermittent therapy for flare prevention and long-term disease control in stabilized atopic dermatitis: A randomized comparison of 3-times-weekly applications of tacrolimus ointment versus vehicle. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 990-9.
- (44) Wollenberg A, Reitamo S, Girolomoni G, Lahfa M, Ruzicka T, Healy E, Gianetti A, Bieber T, Vyas K, Deleuran M. Proactive treatment of atopic dermatitis in adults with 0.1 % tacrolimus ointment. *Allergy* 2008; 63: 742-750.
- (45) Thaci D, Reitamo S, Gonzalez Ensenat MA, Moss C, Boccaletti V, Cainello T, van der Valk P, Buckova H, Sebastian M, Schuttelaar ML, Ruzicka T for the European Tacrolimus Ointment Study Group: Proactive disease management with 0.03% tacrolimus ointment for children with atopic dermatitis: results of a randomized, multicentre, comparative study. *Br J Dermatol* 2008; 159:1348-1356.

- (46) Paller AS, Lebwohl M, Fleischer AB, Antaya R, Langley RG, Kirsner RS, Blum RR, Rico MJ, Jaracz E, Crowe A, Linowski GJ. Tacrolimus ointment is more effective than pimecrolimus cream with a similar safety profile in the treatment of atopic dermatitis: Results from 3 randomized, comparative studies. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52:810-22.
- (47) Draelos Z, Nayak A, Pariser D, Shupack JL, Chon K, Abrams B, Paul CF. Pharmacokinetics of topical calcineurin inhibitors in adult atopic dermatitis: A randomized, investigator-blind comparison. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53:602-9.
- (48) Kempers S, Boguniewicz M, Carter E, Jarratt M, Pariser D, Stewart D, Stiller M, Tschen E, Chon K, Wisse S, Abrams B. A randomized investigator-blinded study comparing pimecrolimus cream 1% with tacrolimus ointment 0.03% in the treatment of pediatric patients with moderate atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51:515-525.
- (49) Arellano FM, Wentworth CE, Arana A, Fernández C, Paul CF. Risk of Lymphoma Following Exposure to Calcineurin Inhibitors and Topical Steroids in Patients with Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2007; 127, 808 - 816
- (50) Margolis DJ, Hoffstad O, Bilker W. Lack of Association between Exposure to Topical Calcineurin Inhibitors and Skin Cancer in Adults. *Dermatology* 2007; 214: 289-295.
- (51) Novartis Pharma GmbH: Elidel Fachinformation. Fachinformation 2008
- (52) Doelker L, Tran C, Gkomouzas A, Grand D, Sorg O, Saurat JH, Lübke J. Production and clearance of cyclobutane dipyrimidine dimers in UV-irradiated skin pretreated with 1% pimecrolimus or 0.1% triamcinolone acetonide creams in normal and atopic patients. *Exp Dermatol*. 2006; 15:342-346.
- (53) Hoetzenecker W, Meingasser JG, Ecker R, Stingl G, Stuetz A, Elbe-Burger A: Corticosteroids but not pimecrolimus affect viability, maturation and immune function of murine epidermal Langerhans cells. *J Invest Dermatol* 2004; 122:673-684.
- (54) Schuller E, Oppel T, Bornhovd EC, Wetzel S, Wollenberg A: Tacrolimus ointment causes inflammatory dendritic epidermal cell depletion but no Langerhans cell apoptosis in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:137-143.
- (55) Wollenberg A, Sharma S, von Bubnoff D, Geiger E, Haberstock J, Bieber T. Topical tacrolimus (FK506) leads to profound phenotypic and functional alterations of epidermal antigen-presenting dendritic cells in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 519-525.
- (56) Mandelin J, Remitz A, Virtanen H, Reitamo S. Recall antigen reactions in patients with atopic dermatitis treated with tacrolimus ointment for 1 year. *J Allergy Clin Immunol* 2008, 121 (3): 777-779.
- (57) Büchau AS, Schaubert J, Hultsch T, Stuetz A, Gallo RL. Pimecrolimus enhances TLR2/6-induced expression of antimicrobial peptides in

keratinocytes. *J Invest Dermatol*. Advance online publication, May 22, 2008; doi:10.1038/jid.2008.135

- (58) Jensen J, Glaeser R, Koehler B, Harder J, Braeutigam M, Schwarz T, Proksch E. Pimecrolimus but not betamethasone sustains elevated antimicrobial protein expression in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2008; 128, Suppl 1 (www.jidonline.org): S182 (Abstr. 1087)
- (59) Papp KA, Werfel T, Fölster-Holst R, Ortonne JP, Potter PC, de Prost Y, Davidson MJ, Barbier N, Goertz HP, Paul C. Long-term control of atopic dermatitis with pimecrolimus cream 1% in infants and young children: A two-year study. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 240-246.
- (60) Stiehm ER, Roberts RL, Kaplan MS, Corren J, Jaracz E, Rico MJ. Pneumococcal seroconversion after vaccination for children with atopic dermatitis treated with tacrolimus ointment. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: S206-213.
- (61) Hofman T, Cranswick N, Kuna P, Boznanski A, Latos T, Gold M, Murrell DF, Gebauer K, Behre U, Machura E, Olafsson J, Szalai Z on behalf of the International Tacrolimus Ointment Study Group: Tacrolimus ointment does not affect the immediate response to vaccination, the generation of immune memory, or humoral and cell-mediated immunity in children. Advance online publication, June 23, 2006; 10.1136/adc.2006.094276
- (62) Kawashima M, Nakagawa H, Ohtsuki M, Tamaki K, Ishibashi Y: Tacrolimus concentrations in blood during topical treatment of atopic dermatitis. *Lancet* 1996; 348(9036):1240-1241.
- (63) Allen BR, Lakhanpaul M, Morris A, Lateo S, Davies T, Scott G, Cardno M, Ebelin ME, Burtin P, Stephenson T: Systemic exposure, tolerability, and efficacy of pimecrolimus cream 1% in atopic dermatitis patients. *Arch Dis Child* 2003; 88:969-973.
- (64) Van Leent EJ, Ebelin ME, Burtin P, Spuls PI, Bos JD: Low systemic concentrations of SDZ ASM 981 after topical treatment of extensive atopic dermatitis lesions. *JEADV* 1998; 11:133-134.
- (65) Patel PP, Van der Straten MR, Korman NJ: The safety and efficacy of tacrolimus therapy in patients younger than 2 years with atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2003; 139:1184-1186.
- (66) Kyllonen H, Remitz A, Mandelin J, Elg P, Reitamo S: Effects of 1-year intermittent treatment with topical tacrolimus monotherapy on skin collagen synthesis in patients with atopic dermatitis. *Brit J Dermatol* 2004; 150:1174-1181.
- (67) Hanifin J, Ho V, Kaufmann R, et al: Pimecrolimus (SDZ ASM 981) cream: good tolerability in paediatric patients. *Ann Dermatol Venereol* 2002; 129:411.
- (68) Robinson N, Singri P, Gordon KB: Safety of the new macrolide immunomodulators. *Semin Cutan Med Surg* 2001; 20(4):242-249.

- (69) Fleischer AB, Jr., Ling M, Eichenfield LF, Satoi Y, Jaracz E, Rico MJ, Maher RM, Tacrolimus Ointment Study Group: Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis is not associated with an increase in cutaneous infections. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47:-562.
- (70) Lubbe J: Klinische Erfahrungen mit topischen Calcineurininhibitoren in der Praxis. *Hautarzt* 2003; 54(5):432-439.
- (71) Kaufmann R, Fölster-Holst R, Höger P, Thaci D, Löffler H, Staab D, Bräutigam M: Onset of action of pimecrolimus cream 1% in the treatment of atopic eczema in infants. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 1183-1188
- (72) Diepgen T, Fartasch M, Ring J, Scheewe S, Staab D, Szcepanski R, Werfel T, Wahn U, Gieler U. Neurodermitisschulung. *Hautarzt* 2003; 54:946-951.
- (73) Kang YJ, Kusler B, Otsuka M, Hughes M, Suzuki N, Suzuki S, Yeh W-C, Akira S, Han J, Jones PP. Calcineurin Negatively Regulates TLR-Mediated Activation Pathways. *The Journal of Immunology*, 2007, 179: 4598-4607.
- (74) Spergel JM, Mizoguchi E, Brewer JP, Martin TR, Bhan AK, Geha RS. Epicutaneous sensitization with protein antigen induces localized allergic dermatitis and hyperresponsiveness to methacholine after single exposure to aerosolized antigen in mice. *J Clin Invest* 1998; 101: 1614-1622
- (75) Kao JS, Fluhr JW, Man MQ, Fowler AJ, Hachem JP, Crumrine D, Ahn SK, Brown BE, Elias PM, Feingold KR: Short-term glucocorticoid treatment compromises both permeability barrier homeostasis and stratum corneum integrity: inhibition of epidermal lipid synthesis accounts for functional abnormalities. *J Invest Dermatol* 2003; 120(3):456-464.
- (76) Aschoff R, Schwanebeck U, Bräutigam M, Meurer M. Skin physiological parameters confirm the therapeutic efficacy of pimecrolimus cream 1% in patients with mild-to-moderate atopic dermatitis. *Experimental Dermatology*, 2008; online publication; DOI:10.1111/j.1600-0625.2008.00756.x
- (77) Virtanen H, Remitz A, Malmberg P, Ryttilä P, Metso T, Haahtela T, Reitamo S. Topical tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis - does it benefit the airways? A 4-year open follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120 (6): 1464-1466.

Verfahren zur Konsensusbildung

Erarbeitet durch die 2 + 2 Kommission

Autorengrremium:

Luger TA, Hautklinik, Universitätsklinikum Münster

Bieber T, Univ.-Hautklinik Bonn

Meurer M, Univ.-Hautklinik Dresden

Mrowietz U, Schwarz, Abteilung Dermatologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

Simon JC, Univ.-Hautklinik Leipzig

Werfel T, Hautklinik, Medizinische Hochschule Hannover

Zuberbier T, Hautklinik, Charité Berlin

Korrespondenz:

Prof.Dr.med.T.A.Luger
Universitätsklinikum Münster
- Hautklinik -
Von-Esmarch-Str. 58
48149 Münster

Tel.: 0251-835 6504
Fax: 0251-835 6522
E-mail: luger@uni-muenster.de

Erstellungsdatum: Dezember 2004
Letzte Bearbeitung: Januar 2009
Gültigkeit: 31.01.2012
Stufe: 1