

Tacrolimus und Pimecrolimus bei atopischem Ekzem

Der Stellenwert der Kalzineurin-Inhibitoren

KLEMENS RAPPERSBERGER

Die atopische Dermatitis ist eine genetisch determinierte Erkrankung, gekennzeichnet durch eine lebenslange Disposition zu Ekzemen. Sie kann in jedem Lebensalter (Säugling bis Greis) klinisch manifest werden und nimmt einen chronisch persistierenden oder schubhaften Verlauf. Den Goldstandard der Therapie stellten bislang topische Kortikoide dar. Mit den Kalzineurin-Inhibitoren Tacrolimus und Pimecrolimus steht uns nun die erste Generation vollkommen neuer, kortisonfreier, entzündungshemmender Medikamente zur topischen Behandlung zur Verfügung.

Die Freisetzung inflammatorisch wirksamer Zytokine durch aktivierte T-Lymphozyten spielt eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der atopischen Dermatitis. Unterbricht man diesen Prozess, kann man damit die Erkrankung quasi bei der Wurzel packen. Nach Stimulierung des T-Zell-Rezeptors wird intrazelluläres Kalzium mobilisiert. Freies Kalzium aktiviert wiederum ein Schlüsselenzym im Entzündungsprozess: die Phosphatase Kalzineurin. Denn Kalzineurin sorgt letztendlich über eine Genaktivierung im Zellkern dafür, dass Entzündungsmediatoren (Interleukin-2) von den T-Zellen produziert und freigesetzt werden.

Die Verhinderung dieses Entzündungsvorgangs durch Hemmung des Schlüsselenzyms Kalzineurin ist erstmals durch das Immunsuppressivum Ciclosporin A gezeigt worden, ein Medikament, welches heute aus der Transplantationsmedizin, aber auch aus der Therapie von verschiedenen entzündlichen Erkrankungen, nicht mehr wegzudenken ist. Versuche, Ciclosporin A in einer topischen Therapieform einzusetzen, sind bislang jedoch sehr unbefriedigend verlaufen. Es scheint aufgrund seiner molekularen Struktur die Epidermis nicht penetrieren zu können.

Auf der Suche nach ähnlich wirkenden Substanzen, welche allerdings die Haut durchdringen können, sind Wissenschaftler auf die Familie der Makrolaktam-Immunsuppressiva beziehungsweise Immunmodulatoren gestossen (1, 2). Deren wichtigste Vertreter sind Tacrolimus/FK506 und das Ascomycinderivat Pimecrolimus. Diese beiden chemisch eng verwandten Strukturen binden nach Aufnahme in die Zelle an ein zytoplasmatisches Protein, das so genannte Makrophilin 12. Der Komplex aus Medikament (Tacrolimus/Pimecrolimus) und Makrophilin hemmt, ähnlich

Merk-sätze

- Die Kalzineurin-Inhibitoren Pimecrolimus und Tacrolimus sind eine sehr gute Ergänzung zur herkömmlichen externen Ekzemtherapie, und können wahrscheinlich Kortison einsparen helfen.
- Die Substanzen eignen sich vor allem zur intermittierenden Behandlung der atopischen Dermatitis und bei milden bis mittelschweren Krankheitsschüben.

wie Ciclosporin A, die Phosphatase Kalzineurin. Dadurch bleibt die Aktivierung von Interleukin-Genen – zumindest über diesen Mechanismus – aus, und der Entzündungsvorgang wird unterbrochen oder nicht eingeleitet.

Kalzineurin-Inhibitoren im Tierversuch

Experimentelle Untersuchungen am Hauschwein, dessen Haut eine grosse Ähnlichkeit mit der menschlichen Haut hat, konnten für Tacrolimus und Pimecrolimus



Therapie des atopischen Ekzems



eine gute Wirksamkeit bei der akuten Kontaktdermatitis belegen. Allerdings gab es Hinweise darauf, dass Pimecrolimus im Vergleich zu Tacrolimus zu einer geringeren systemischen Immunsuppression führt. Vermutlich wirkt Pimecrolimus bevorzugt auf Lymphozyten in der Haut. Tacrolimus durchdringt die Haut zudem in wesentlich grösserem Ausmass als Pimecrolimus. Dieser Umstand könnte mit dafür verantwortlich zeichnen, dass die grossflächige topische Anwendung von Tacrolimus mit deutlichen Serumspiegeln der Substanz korreliert (1).

Klinische Erfahrungen mit Pimecrolimus und Tacrolimus

Umfangreiche klinische Studien bei Säuglingen, Kleinkindern, Schulkindern und Erwachsenen haben in den letzten Jahren die Wirksamkeit der Kalzineurin-Inhibitoren bewiesen. Dies gilt sowohl für ihre entzündungshemmenden wie auch für ihre antipruriginösen Effekte. Die Daten zeigen aber auch, dass die neuen Substanzen zwar auch bei schweren, akuten Exazerbationen des atopischen Ekzems wirken, dabei jedoch den Glukokortikosteroiden (Stärkeklasse 3) unterlegen sind. Dies ist auch nicht verwunderlich, da Kortikoide den Entzündungsvorgang im

Gegensatz zu den Makrolaktamen auf verschiedenen Ebenen der Entzündungsreaktion hemmen. Kortikoide beschränken sich nicht nur auf T-Lymphozyten, sondern beeinflussen auch die Funktion anderer Zellen, die in den Entzündungsvorgang involviert sind. Dazu zählen etwa Keratinozyten, Endothelzellen oder Fibroblasten.

Im Gegensatz dazu haben umfassende Untersuchungen mit beiden Makrolaktamen gezeigt, dass deren Wirkung auf Keratinozyten, Endothelzellen und Fibroblasten wesentlich geringer ist als jene von Kortison.

Tacrolimus, das etwas stärker wirksam ist als Pimecrolimus, ist entsprechend den Vereinbarungen mit den offiziellen Organen auch zur Behandlung schwerer Verlaufsformen zugelassen (3, 4).

Anwendung in der Praxis

Für die Praxis bedeutet dies, dass es sinnvoll ist, akute Schübe des atopischen Ekzems zunächst mit einem topischen Kortisonpräparat zu behandeln. Sobald die akute Entzündung beherrscht ist, sollte man die Therapie dann mit Tacrolimus oder Pimecrolimus bis zur Erscheinungsfreiheit fortsetzen. Es ist bekannt, dass nach Umstellung auf eine blande Pflege-therapie die Patienten immer wieder ein «Aufflackern» ihrer Entzündung beklagen. Auch diese milden Rezidive der atopischen Dermatitis können mit den topischen Kalzineurin-Inhibitoren hervorragend beherrscht werden.

Bei der Behandlung sollte ausserdem die Galenik der Zubereitungen von Tacrolimus (Protopic®-Salbe) und Pimecrolimus (Elidel®-Creme) ins Kalkül gezogen werden: Protopic® ist eine Wasser-in-Öl-Emulsion und daher fettig, während Elidel® eine Öl-in-Wasser-Emulsion darstellt und mehr Wasserbestandteile aufweist. Beide Substanzen stellen eine hervorragende Ergänzung zur lokalen Kortisontherapie dar. Das heisst aber nicht, dass wir auf topische Kortikoidpräparationen in der Behandlung der atopischen Dermatitis künftig verzichten können. Allerdings bieten die neuen Substanzen eine hervorragende

Möglichkeit, Kortison einzusparen und damit auch die Kortisonnebenwirkungen zu minimieren. Besonders wichtig ist dieser Aspekt bei der Behandlung jener Körperareale, die besonders empfindlich für die Ausbildung einer Hautatrophie sind, wie das Gesicht, die Körperbeugen und die Leisten- und Genitalregion. Insbesondere für diese Areale scheinen sich die Kalzineurin-Inhibitoren als Medikamente der ersten Wahl zu etablieren.

Nebenwirkungen von Pimecrolimus und Tacrolimus

Über Nebenwirkungen liegen vorläufig nur wenig Beobachtungen vor: Manche Patienten beklagen ein lokales Hitzegefühl und Brennen nach der Applikation. Diese Missemfindungen können in seltenen Fällen so unangenehm werden, dass auf eine weitere Verwendung verzichtet wird. Die Vermutung, dass Tacrolimus und Pimecrolimus lokale Hautinfektionen fördern könnte, wurde in neuesten Studien nicht bestätigt. Allerdings gibt es vereinzelte Berichte über Infektionen mit Demodex und Herpesviren, deren Wertigkeit allerdings noch zu prüfen ist, da solche Infektionen zu den typischen Problemen der Atopiker gehören (5, 6).

Zusammenfassung

Soweit wir es heute beurteilen können, stellen die Kalzineurin-Inhibitoren eine hervorragende Ergänzung zu den gängigen Therapieschemata der atopischen Dermatitis dar. Es wird daher in der Zukunft sicherlich möglich werden, topische



Therapie des atopischen Ekzems

Indikationen für Tacrolimus/Pimecrolimus in der Schweiz

(lt. Arzneimittel-Kompendium)

Protopic® ist indiziert zur Behandlung akuter Exazerbationen von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, falls die herkömmliche Behandlung nicht genügend wirksam ist oder Nebenwirkungen auftreten.

Elidel®: Kurzzeit- und intermittierende Langzeitbehandlung der leichten bis mittelschweren atopischen Dermatitis ab einem Alter von 2 Jahren in Situationen, in denen eine konventionelle Therapie mit Emollienten und topischen Kortikosteroiden nicht angewendet werden kann.

Kortikosteroide einzusparen und damit das Problem von Kortison-Nebenwirkungen zu minimieren. Last but not least sei erwähnt, dass wir mit den neuen Medikamenten der in weiten Kreisen der (atopischen) Bevölkerung immer stärker werdenden «Kortisonphobie» gut begegnen können.

Literaturverzeichnis

1. Stütz A, Grassberger M, Meingassner JG (2003): Entstehungsgeschichte und präklinisches Profil von Pimecrolimus. *Hautarzt* 54: 405–412.
2. Ruzicka T, Bieber T, Schöpf E et al. (1979): A short-term trial of tacrolimus

ointment for atopic-dermatitis. *European Tacrolimus multicenter atopic dermatitis study group N Engl J Med* 337: 816–821.

3. Ständer S, Luger TA (2003): Antipruritische Wirkung von Pimecrolimus und Tacrolimus. *Hautarzt* 54: 413–417.

4. Meurer M, Wozel G (2003): Behandlung des atopischen Ekzems bei Erwachsenen mit topischen Calcineurininhibitoren. *Hautarzt* 54: 424–431.

5. Fleischer AB Jr, Ling M, Eichenfield L et al. (2002): Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis is not associated with an increase in cutaneous infections. *J Am Acad Dermatol* 47: 562–570.

6. Ho V, Gupta A, Kaufmann R et al. (2003): Safety and efficacy of nonsteroid pimecrolimus cream 1% in the treatment of atopic dermatitis in infants. *J Pediatr* 142: 155–162.

Univ. Prof. Dr. Klemens Rappersberger
Dermatologische Abteilung
Krankenanstalt Rudolfstiftung
Juchgasse 25
A-1030 Wien
Tel. 0043-1-71165-2707
Fax 0043-1-71165-2709

E-Mail:
klemens.rappersberger@kar.magwien.gv.at

Interessenkonflikte: keine deklariert

Diese Arbeit erschien zuerst in
«Der Allgemeinarzt» 16/2003.

Die Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autor.

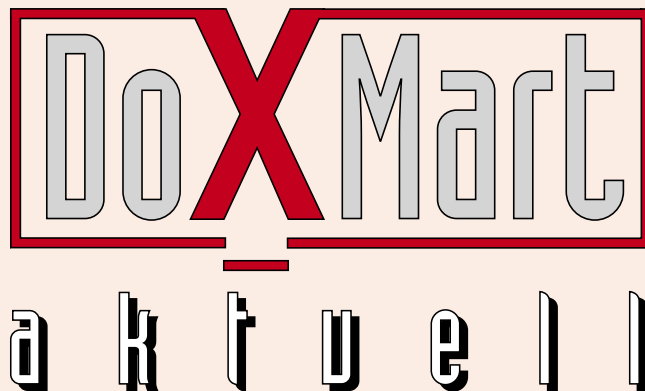
Corrigendum

Zum Beitrag «Praktische Umsetzung der Folsäureprophylaxe» im ARS MEDICI Dossier 1/2004, Seite 8.

Ein aufmerksamer Leser, Herr Dr. J. Riediker aus Effretikon, hat uns auf einen Fehler im ARS MEDICI Dossier 1/2004, das zusammen mit AM 2/04 ausgeliefert wurde, aufmerksam gemacht. Er schreibt: «Zum Artikel Folsäureprophylaxe: Dies würde beim durchschnittlichen Verbraucher einen FS-Zusatz von zirka 300 mg pro Tag bringen». So viel Brot kann keiner essen, das 1000-fache weniger wäre vernünftig.» Tatsächlich ist uns bei der Datenübertragung ein eklatanter Fehler unterlaufen – aus 300 µg (Mikrogramm) Folsäure wurden so 300 mg. Wir bitten um Nachsicht.

Redaktion

**Die Einkaufsgemeinschaft
von Ärzten für Ärztinnen
und Ärzte mit Patientenapotheke**



- Gemeinsam Medikamente günstiger beziehen!
- Von exklusiven Angeboten profitieren!
- Logistikkosten minimieren!
- Die Dienstleistungen eines grossen Lieferanten nutzen!

Und was sonst noch wichtig ist:

- Kein finanzielles Risiko
- Keine Genossenschaftsanteile

- Kein Aktionariat
- Keine Clubmitgliedschaft
- Keine Verpflichtungen
- Jederzeitiges formloses Aufkündigen der Teilnahme
- Konditionen wie beim Direkteinkauf
- Dennoch nur eine einzige Rechnungsstelle

Und alle Vorteile eines grossen und effizienten Lieferanten

**Sie möchten mehr über Do-X-Mart erfahren?
Dann fordern Sie unverbindlich unsere Informationen an!**



- ☐ Ja, ich würde gerne noch mehr über Do-X-Mart erfahren. Bitte schicken Sie mir alle notwendigen Informationen und die entsprechenden Vereinbarungformulare.

Name Vorname

Strasse

PLZ/Ort

Tel. Fax E-Mail

Senden Sie bitte den Talon an: **Do-X-Mart, Schaffhauserstrasse 13, 8212 Neuhausen a/Rhf.**
oder faxen an: **052-672 23 89**

Gerne erwarten wir Ihre Anmeldung auch per E-Mail: **doxmart@rosenfluh.ch**