

# MEDahead

## report

## Protopic® – Update 2009

Ein Symposiumsbericht vom Protopic®-Update am 4.12.2009 in Wien

- Unter dem Vorsitz von Univ.-Prof. Dr. Peter Fritsch diskutierten führende Dermatologen den Wissenstand zur Atopischen Dermatitis und die Möglichkeiten der Therapie mit dem topischen Calcineurin-Inhibitor (TCI) Tacrolimus (Protopic®). Neben den Zulassungsstudien zur Erhaltungstherapie liegen mittlerweile auch Daten bei Kleinkindern sowie beachtliche Langzeitdaten vor.

### Barriere und Atopische Dermatitis

Univ.-Prof. Dr. Matthias Schmuth, Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, Innsbruck

#### <Portrait>

Als primärer Pathogenesefaktor der Atopischen Dermatitis (AD) gilt heute die verminderte Barrierefunktion der Haut. Als bekannte Zeichen der Barriestörung kennt man bei der AD die feinlaminiäre Schuppung, die Keratosis pilaris und die palmare Hyperlinearität.

Die Verminderung der Lipidbarriere (mit einer Reduktion an Ceramiden und Sphingomyelin-Metaboliten) ist bereits seit den 1980er-Jahren bekannt. Neuere Studien aus 2002 zeigen auch eine Störung der antimikrobiellen Barriere mit einer deutlichen Verminderung der antimikrobiellen Peptide wie  $\beta$ -Defensin und Cathelicidin, was mit einer erhöhten Infektionsanfälligkeit (etwa für Staph. aureus, Herpes simplex und Malassezia) korreliert. Dritter wichtiger Aspekt ist die Barriestörung im Bereich der Corneozyten mit einer Verminderung des Filaggrin-Proteins, eines Schlüsselproteins der epidermalen Barriere. Der Paukenschlag gelang 2006/2007, als bei AD Mutationen im für Filaggrin kodierenden Gen nachgewiesen werden konnten und damit die Filaggrin-Störung als primäres Barriereproblem (und nicht sekundäres Phänomen) identifiziert werden konnte. Diese Filaggrin-Mutationen, die einen Mangel an Filaggrin bedin-



nach 1 Jahr



Baseline



nach 6 Jahren

© Reitamo, 2009

gen, prädisponieren für ein frühes Auftreten der AD, für eine Persistenz der AD bis ins Erwachsenenalter und für eine höhere Assoziation mit Asthma, wenn gleichzeitig auch ein Ekzem vorliegt.

**Polygenetische Ursache der AD?** Der einzige und letzte Stein der Weisen scheint mit dem Filaggrin-Mangel jedoch auch noch nicht gefunden. Denn ein solcher liegt nicht nur der AD, sondern auch der Ichthyosis vulgaris zugrunde. Somit stellt sich die Frage: Warum entwickeln 2/3 aller Patienten mit Ichthyosis keine AD? Die Filaggrin-Mutation stellt nach derzeitigem Erkenntnisstand zwar den „stärksten“ – und in Studien abgesicherten – genetischen Faktor dar (immerhin zeigen verschiedene Untersuchungen unabhängig von der Arbeitsgruppe die Assoziation der Filaggrin-Defizienz mit der AD), darüber hinaus konnten aber auch schon etliche andere genetische Faktoren, die für immunologische Faktoren kodieren, untersucht und von mehreren Gruppen repliziert werden.

Am wahrscheinlichsten scheint daher eine polygenetische

- Ursache der AD. Er geht von einer Interaktion von Corneozyten-Genen und Immun-Genen aus, die in der Interaktion mit Umweltfaktoren in einen Phänotyp münden. Aufgabe der nächsten Jahre wird es sein, die Interaktionen herauszuarbeiten. Möglicherweise wird man Subgruppen der AD identifizieren, bei denen der primäre Barrieredefekt, und andere, bei denen die immunologische Reaktion im Vordergrund steht.

### Rolle der T<sub>H</sub>17-Zellen beim Atopischen Ekzem

Prof. Dr. Claudia Traidl-Hoffmann, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, München

#### <Portrait>

War die T-Zellen-Welt im 20. Jahrhundert mit den T<sub>H</sub>1-Zellen und T<sub>H</sub>2-Zellen noch relativ einfach und überschaubar, so weiß man heute, dass es für jede Art der Entzündung spezifische T-Zellen gibt. Diese sind nicht nur spezifisch für das Pathogen, sondern

auch für das Mikromilieu und den Ort der Entzündung. Ursprünglich wurden T<sub>H</sub>17-Zellen bei Infektionen, v.a. bei Pilzinfektionen gefunden, mittlerweile kennt man eine Reihe von Erkrankungen, bei denen T<sub>H</sub>17-Zellen eine zentrale Rolle spielen, wie etwa chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Rheumatoide Arthritis, MS, Psoriasis und Atopisches Ekzem. T<sub>H</sub>17-Zellen produzieren IL-17 und sind hoch proinflammatorisch. In einer Studie 2008 konnte gezeigt werden, dass beim atopischen Ekzem (AE) sowohl in der chronischen, aber noch viel stärker in der akuten Phase T<sub>H</sub>17-Zellen in der Haut nachweisbar sind. Beispiel für das Mikromilieu, das die Ausbildung von T<sub>H</sub>17-Zellen fördert, ist die Anwesenheit *Staphylococcus aureus*. Es ist schon länger bekannt, dass der Schweregrad des Atopischen Ekzems mit der Anwesenheit von *Staph. aureus* (auch der bloßen Kolonisation!) korreliert. Mittlerweile konnte als Grund dafür gezeigt werden, dass *Staph.-aureus*-Superantigen zur Ausbildung von T<sub>H</sub>17-Zellen führt und damit zur Aggravierung des Atopischen Ekzems führt.

Warum jedoch liegt nach Hochregulation von T<sub>H</sub>17-Zellen, die eigentlich die Produktion von antimikrobiellen Peptiden zur Folge haben müsste, überhaupt noch *Staph. aureus* vor? Die Pathogenese des Atopischen Ekzems ist also noch weit komplexer: So wird durch IL4 die Induktion von antimikrobiellen Peptiden reduziert. Darüber hinaus besteht ein Zusammenhang zwischen immunologischer und physiologischer Barriere in der Haut, weil einerseits durch IL4 die Filaggrin-Produktion reduziert wird, andererseits die Filaggrin-Defizienz zur T<sub>H</sub>17-Predominanz führt. Durch die Anwesenheit von Mikroben wird wiederum die T<sub>H</sub>17-Produktion angekurbelt, die Situation aggraviert. Aufgrund der zentralen Rolle, die T<sub>H</sub>17-Zellen in der Chronifizierung des Atopischen Ekzems zukommt, bieten sie sich als mögliche Zielstrukturen für therapeutische Strategien an.

### Die Frage der (Photo)Karzinogenese

Univ.-Prof. Dr. Adrian Tanew, Universitätsklinik für Dermatologie, Wien



Seit Dezember 2000 steht mit Tacrolimus-Salbe (Protopic®) erstmals ein topischer Calcineurin-Inhibitor (TCI) zur Behandlung der AD zur Verfügung. Bei topischer Applikation ist die systemische Absorption fehlend bis gering (<1ng/ml), es gibt keine Akkumulation

im Serum und keine Hinweise auf eine systemische Immunsuppression oder auf Photosensibilisierung. Dennoch sprach die FDA 2005 auf Betreiben der Pädiater eine Black-Box-Warnung aus. Diese Warnung muss vor dem Hintergrund eines unglaublichen Verschreibungsbooms insbesondere in den USA verstanden werden, der auch zum vermehrten Erstlinien- und zum Off-Label-Einsatz bei Kleinkindern führte (bei 2 Millionen pädiatrischen Verschreibungen: >500.000 für Kinder unter 2 Jahren). Die FDA folgte der Empfehlung der Pädiater und weist in dieser Black-Box-Warnung auf das mögliche Tumorrisiko und die fehlenden Langzeitdaten hin, beschränkt den Einsatz auf die Zweitlinientherapie und auf das Alter ≥ 2 Jahren. Was folgte, waren Diskussionen und Stellungnahmen diverser Fachgesellschaften ebenso wie eine gewisse Verunsicherung bei Verschreibern wie auch bei Patienten.

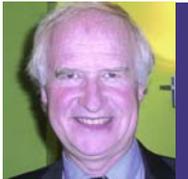
**Was ist tatsächlich belegt?** In in-vitro-Studien gibt es keinen Hinweis auf Mutagenität, Genotoxizität und DNS-Schäden. Ebenso haben Tierstudien mit sehr hohen Tacrolimus-Dosen keine erhöhte Rate an Hautkarzinomen gezeigt. Zur Photokarzinogenese wurden ebenfalls Tierstudien durchgeführt, die kein erhöhtes Risiko unter Tacrolimus-Anwendung ergaben. Rezente Studien im Tiermodell zur Photokarzinogenese haben bei unterschiedlichen Ansätzen (zuerst CNI oder gleichzeitig mit UV-Bestrahlung oder Anwendung auf photogeschädigter Haut) in keinem dieser Ansätze eine Beschleunigung der Photokarzinogenese gezeigt.

An klinischen Daten liegen 2 große Studien vor. Naylor et al. (1) haben in ihrer 2005 publizierten Studie die Daten von fast 10.000 Patienten bei einer mittleren Therapiedauer von 208 Tagen erfasst. In dieser Studie mit einer max. Beobachtungszeit von 1.479 Tagen und in Summe den Daten von insgesamt 1.718 Patientenjahren konnte keine erhöhte Rate für Non-Melanoma-Skin-Cancer unter TCI gefunden werden. In einer großen Fallkontrollstudie (2) mit knapp 3.000 Patienten konnte keine Assoziation zwischen Anwendung von TCI und Hautkrebs festgestellt werden. Im Gegenteil: Die Tumorinzidenz war bei höherem TCI-Verbrauch und stärkerer antiinflammatorischer Potenz des TCI (Tacrolimus vs. Pimecrolimus) sogar geringer. Bislang konnte also kein Zusammenhang mit einer höheren Krebsinzidenz (weder Haut, noch Lymphome) bestätigt werden. In einer postmarketing Überwachungsstudie (3), die seitens der Firma vergangenes Jahr gestartet wurde, werden

nun die Langzeit-Sicherheitsdaten evaluiert: In die prospektive Longitudinalstudie sollen 8.000 pädiatrische Patienten aufgenommen werden.

**2009: Was ist neu?**

Univ.-Prof. Dr. Sakari Reitamo, Hospital for Skin and Allergic Diseases, Department of Dermatology, Helsinki



Das Jahr 2009 hat eine Reihe von neuen Entwicklungen in der topischen Tacrolimus-Behandlung gebracht. (Tab.1)

**Zulassung zur Erhaltungstherapie.**

Die EU hat im vergangenen Jahr Tacrolimus auch zur Erhaltungstherapie zugelassen. Basis der Zulassung sind zwei große Studien, eine bei Erwachsenen (4), eine bei Kindern (5). Nach der offenen Eingangsphase und der Randomisierung wurde Tacrolimus (0,1% bei Erwachsenen, 0,03% bei Kindern) zur Erhaltungstherapie für 12 Monate 2x wöchentlich gegeben. Im Falle von Flares wurde auf eine offene Behandlung mit Tacrolimus (2x täglich) gewechselt, solange bis wieder ein IGA-Score  $\leq 2$  erreicht war.

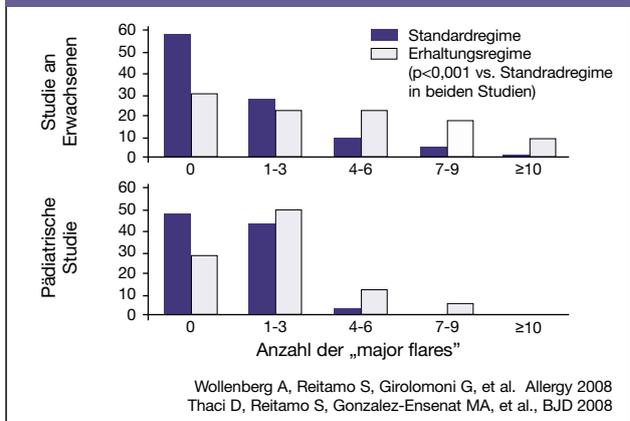
Die Anzahl der „major flares“ war unter Erhaltungstherapie signifikant geringer als in der jeweiligen Vergleichsgruppe (nur Salbengrundlage), (Abb.1). Die Dauer bis zum ersten Flare war mit der Erhaltungstherapie signifikant länger (142 vs. 15 Tage bei Erwachsenen, 144 vs. 26 Tage bei Kindern). Die Studie zeigte auch, dass unter Erhaltungstherapie nicht mehr Tacrolimus verbraucht wird als in der Vergleichsgruppe, wo ja viel häufiger Exazerbationen behandelt werden müssen. Ähnliche Studien gibt es auch bei Steroiden, allerdings nur über einen Zeitraum von 4 Monaten.

Die EMA ist der überzeugenden Datenlage gefolgt und hat Tacrolimus 2009 auch zur Erhaltungstherapie zugelassen – besonders erfreulich: auch bei Kindern (ab 2 Jahren).

**Neue Daten zu TCI und Krebs.** Wie erwähnt hatte die FDA zwar die Black-Box-Warnung ausgesprochen, die Datenlage war aber nicht konsistent. So stellen Lymphome eine der häufigsten altersabhängigen Krebserkrankungen dar. Auf Basis der verfügbaren Daten hat die TCI-Taskforce der American Academy und des American College of Allergy, Asthma and Immunology geschlossen, dass das Risiko-Nutzen-Verhältnis der TCI-Therapie mit anderen konventionellen Behandlungen für chronisches Ekzem vergleichbar sei. (6)

Daten zum Lymphomrisiko kommen durchwegs von systemischen Therapien bei immunsupprimierten Transplant-Patienten. Daten zu einer möglichen Assoziation zwischen

**Abb.1: Erhaltungstherapie: Signifikant weniger „major flares“**



AD und Lymphomen sind nicht konsistent, einzelne Studien zeigen ein gering erhöhtes, andere ein niedrigeres Risiko unter TCI-Therapie. Zur Frage des generellen Karzinomrisikos gibt es zwei Langzeituntersuchungen: eine Analyse des schwedischen Krebsregisters (7) mit über 15.000 wegen AD hospitalisierten Patienten über einen Zeitraum von 34 Jahren und die Analyse des dänischen Registers (8) mit über 6.000 AD-Patienten über einen Zeitraum von 21 Jahren. In der schwedischen Untersuchung war das Gesamtkrebsrisiko um 13% erhöht, in erster Linie aber bei Pancreas, Ösophagus und Lungenkrebs, gering auch bei Lymphomen. Die statistische Signifikanz ist als „borderline“ zu bezeichnen. Die dänische Studie zeigte ebenfalls ein leicht erhöhtes Risiko, in der Hälfte der zusätzlichen Krebsfälle handelte es sich allerdings um Keratinozyten-Karzinome – die möglicherweise UV-Therapie assoziiert sein könnten. Wie Arellano et al. (9), die das Lymphom-Risiko in Abhängigkeit von der vorangehenden Therapie untersuchten, zeigen konnten, besteht ein erhöhtes Risiko für Steroid-Therapien bzw. Therapien, die in Kombination mit Steroiden gegeben wurden. Je schwerer das Ekzem und je schärfer therapiert werden musste, umso größer war das Risiko. Der Schweregrad des Ekzems ist als wichtigster Risikofaktor zu bezeichnen. Im vergangenen Jahr wurden 2 neue Studien publiziert. In der Analyse von über 3 Millionen Patienten in UK zeigte sich eine Assoziation von Lymphomen mit topischen Steroiden (10), für TCI waren die Fallzahlen zu gering. Eine Californische Auswertung (950.000 Patienten) zeigt keinen Effekt auf die Gesamtkrebsrate, möglicherweise aber auf T-Zell-Lymphome (11).

**Neue Vergleichsdaten mit Kortikosteroiden.** Therapieziele sind die Behandlung der Entzündung, die Wiederherstellung der Hautbarriere – zwei Ziele, die eng verbunden sind, da die Barriere nur intakt sein kann, wenn keine Entzündung vorliegt – und die Elimination der Mikroben, die ebenfalls in direktem Zusammenhang mit der Barrierefunktion steht. Der aufgrund der Black-Box-Warnung zurückhaltende Einsatz von TCI hat zu einer ähnlichen Situation geführt wie wir sie von früher bei der Steroidtherapie bei

**Tab.1: 2009: Protopic® – Was ist neu?**

- Maintenance Therapie von der EMA akzeptiert
- Neue Studien über TCI und Krebs
- Neue Vergleichsdaten von Tacrolimus mit Steroiden
- Neue Langzeitdaten bei Kindern und Erwachsenen

Asthma kennen: AD wird heute eher untertherapiert.

Was sind die Vorteile und Risiken der TCI bzw. der topischen Kortikoidtherapie bei AD? Mit Kortikoiden liegen mittlerweile 50 Jahre Erfahrung vor, sie sind effektiv, allerdings um den Preis von Langzeit-Nebenwirkungen wie etwa Hautatrophien. Zu TCI bestehen mittlerweile 15 Jahre Erfahrung, sie sind effektiv und mittlerweile liegen ebenfalls Langzeitdaten vor.

Tacrolimus wurde in mehreren Kurzzeitstudien gegenüber Steroiden getestet. Tacrolimus (0,1%) bei Erwachsenen hatte vergleichbare Ergebnisse wie Hydrocortison-Butyrat gebracht und Tacrolimus (0,03%) bei Kindern war besser als Hydrocortison-Azetat (12).

2009 wurden Vergleichsstudien mit modernen Kortikoiden publiziert: Tacrolimus (0,1%) bei Erwachsenen war besser als Fluticason-Propionat (13), bei Kindern konnte mit Tacrolimus (0,03%) gleiche Ansprechraten erzielt werden wie mit Fluticason-Propionat (14).

**Langzeitdaten bei Kindern.** Die systemische Exposition ist bei topischer Anwendung äußerst gering: So ist die systemische Exposition bei Transplant-Patienten 40-fach höher, zusätzlich kommen noch andere immunsuppressive Substanzen dazu. Entsprechende Vergleichsuntersuchungen liegen schon länger bei Erwachsenen und auch für Kinder im Alter von 6–12 Jahren vor (15). 2009 hat Reitamo auch eine vergleichende Expositions-messung bei Kleinkindern (<2 Jahre) im Rahmen einer Langzeitstudie durchgeführt (16). Die aufgenommenen Mengen sind auch bei Kleinkindern äußerst gering. In dieser Studie wurden Kinder ab 3 Monaten mit Tacrolimus behandelt. Der Erfolg war besser als in Erwachsenenstudien. Sie hatten nach 2 Jahren kein Ekzem, und das, obwohl bei Impfungen Therapiepausen eingelegt werden mussten. Die mittleren Blutspiegel waren äußerst niedrig, sie sanken sogar während der Behandlungsdauer geringfügig (17) – im Unterschied zu historischen Daten mit Kortikoiden.

**Abb.2: Behandlung 0,1% Tacrolimus bei Erwachsenen vor und nach Therapie**



Vor Therapiebeginn

Nach 8 Jahren

© Sakari Reitamo

**Erfahrungswerte außerhalb der AD**

Univ.-Doz. Dr. Georg Klein, Leiter der Abteilung für Dermatologie, KH der Elisabethinen Linz



Tacrolimus wird heute Off-Label bei einer Vielzahl anderer Indikationen evaluiert. Vielversprechende Ergebnisse liegen beispielsweise bei Psoriasis, Lichen planus, Lichen sclerosus, Morphea, Pyoderma gangränosum und Vitiligo vor. Bei Vitiligo im Gesicht scheint Tacrolimus eine ausgezeichnete Option zu sein, man erreicht fast ein komplettes Ansprechen. Bemerkenswerterweise wirke es auch bei Patienten mit segmentaler Vitiligo.

**Das Wichtigste in Kürze**

- Die FDA-Black-Box Warnung ist vor dem Hintergrund des Off-label-Verschreibungsbooms in den USA bei Kleinkindern – trotz damals fehlender Langzeitdaten – zu verstehen.
- Ein erhöhtes Karzinomrisiko für die Behandlung kann aufgrund der bislang vorliegenden Studien nicht belegt werden. Wichtigster Risikofaktor dürfte vielmehr die Schwere des Ekzems sein.
- Die jüngst vorliegenden Langzeitdaten haben den sicheren und effektiven Einsatz von Protopic® bei Erwachsenen, Kindern und Kleinkindern bestätigt.
- Bei Vergleichsstudien gegenüber neueren Kortikosteroiden war Protopic® in der Wirkung gleichwertig beziehungsweise überlegen.
- Aufgrund der guten Studiendaten wurde Protopic® im vergangenen Jahr zur Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Kindern durch die EMA zugelassen.

**Quellen:** 1) Naylor. J Dermatol Treat 2005. (2) Margolis. Dermatology 2007. (3) Paller et al., Pediatric Dermatology 2009. (4) Wollenberg et al., Allergy 2008. (5) Thaci et al., BJD 2008. (6) Fonacier et al., JACI 2005. (7) Hagströmer et al., Arch Dermatol. 2005. (8) Olesen et al., J Invest Dermatol 2005. (9) Arellano et al., J Invest Dermatol 2006. (10) Arellano et al., JACI 2009. (11) Hui et al., Ann Pharmacother. 2009. (12) Reitamo et al., JACI 2002. (13) Doss et al., BJD 2009. (14) Doss et al., Ped Allergol Immunol 2009. (15) Harper et al., J Invest Dermatol 2005. (16) Reitamo et al., International Journal of Dermatology 2009. (17) Mandellin et al., J Derm Treat, in press.

**Fachkurzinformation:** Protopic 0,03% und 0,1% Salbe. **2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 g Protopic 0,03% Salbe enthält 0,3 mg Tacrolimus als Tacrolimus-Monohydrat (0,03%), 1 g Protopic 0,1% Salbe enthält 1 mg Tacrolimus als Tacrolimus-Monohydrat (0,1%). **3. Anwendungsgebiete:** Behandlung des mittelschweren bis schweren atopischen Ekzems bei Erwachsenen, die auf herkömmliche Therapien wie z.B. topische Kortikosteroide nicht ausreichend ansprechen oder diese nicht vertragen. Behandlung des mittelschweren bis schweren atopischen Ekzems bei Kindern (ab 2 Jahren), die nicht ausreichend auf eine herkömmliche Therapie wie z.B. topische Kortikosteroide angesprochen haben. Erhaltungstherapie des mittelschweren bis schweren atopischen Ekzems bei Patienten mit häufigen Exazerbationen (d.h.: viermal oder öfter pro Jahr), die initial auf eine Behandlung mit zweimal täglicher Applikation von Tacrolimus Salbe nach spätestens 6 Wochen ansprechen (Ekzeme abgeheilt, fast abgeheilt oder nur noch leichte Läsionen). **4. Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Makrolide im Allgemeinen, gegen Tacrolimus oder einen der sonstigen Bestandteile. **5. Pharmakologische Eigenschaften:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Dermatika, ATC-Code: D11AX14. **6. Pharmazeutische Angaben (Hilfsstoffe):** Weißes Vaseline, Dickflüssiges Paraffin, Propylencarbonat, Gebleichtes Wachs, Hartparaffin. **7. Pharmazeutischer Unternehmer:** Astellas Pharma GmbH, München, Deutschland; örtlicher Vertreter in Österreich: Astellas Pharma Ges.m.b.H., Linzerstrasse 221/E02, 1140 Wien. **8. Verschreibungspflicht / Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, NR; „Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.“

**Impressum:** Report ist eine Publikation von MEDahead GmbH, Gesellschaft für medizinische Information m.b.H., A-1070 Wien, Seidengasse 9/Top 1.1, office@medahead.at. Für den Inhalt verantwortlich: MEDahead, Chefredaktion: Susanne Hinger. Hinweis: Angaben über Dosierungen, Applikationsformen und Indikationen von pharmazeutischen Spezialitäten entnehmen Sie bitte der aktuellen österreichischen Fachinformation. Trotz sorgfältiger Prüfung übernimmt der Medieninhaber keinerlei Haftung für inhaltliche oder drucktechnische Fehler. Mit freundlicher Unterstützung der Firma Astellas Pharma GmbH.