

Behandlung des atopischen Ekzems mit topischen Calcineurininhibitoren

T. A. Luger

Treatment of Atopic Eczema with Topical Calcineurin Inhibitors

Zusammenfassung

In den letzten Jahren hat es wie noch nie zuvor in der gesamten Medizin und damit auch in der Dermatologie derart spannende und viel versprechende Entwicklungen in der Therapie gegeben. Ein entscheidender Fortschritt im therapeutischen Arsenal bei der Behandlung des atopischen Ekzems stellen die neuen topischen Calcineurininhibitoren wie Tacrolimus und Pimecrolimus dar. Beide Therapeutika Tacrolimus Salbe (Protopic) und Pimecrolimus Creme (Elidel) sind für die Behandlung des atopischen Ekzems zugelassen. Seit Einführung der topischen Kortikosteroide vor mehr als 50 Jahren stellt dies die erste wirkliche Innovation in der topischen Therapie dar und füllt damit eine große therapeutische Lücke. Beide Substanzen sind entzündungshemmend wirksam und insbesondere Pimecrolimus besitzt nur ein schwaches immunsuppressives Potenzial. Beide Lokaltherapeutika sind bis auf ein vor allem bei Protopic auftretendes kurzfristiges Brennen gut verträglich und auch bei langfristiger Anwendung frei von kortikosteroidtypischen Nebenwirkungen wie Hautatrophie. Die nach lokaler Anwendung mögliche systemische Exposition ist relativ gering und insbesondere bei Pimecrolimus konnten in keinem Fall potenziell toxische Konzentrationen im Blut gemessen werden. Sowohl Protopic Salbe als Elidel Creme haben sich in Kurzzeit- und Langzeitstudien als sehr wirkungsvoll bei der Behandlung des atopischen Ekzems von Kindern und Erwachsenen erwiesen. Im Allgemeinen kommt es innerhalb von wenigen Tagen zu einer deutlichen Besserung der klinischen Symptomatik wie Juckreiz und Ekzem. Erste Beobachtungen belegen auch eine gute Wirksamkeit von topischen Calcineurininhibitoren bei der Behandlung von anderen entzündlichen Dermatosen. Inwieweit bei Patienten mit atopischen Ekzem eine prophylaktische Anwendung von Protopic oder Elidel und damit die Vermeidung eines chronischen Krankheitsverlaufes möglich ist, werden weitere klinische Studien zeigen.

Abstract

During the last years the enormous progress in the understanding of the complex pathomechanisms underlying immune-mediated and inflammatory skin diseases has allowed for the development of novel therapeutic strategies. Among several drugs and biologics being investigated for dermatological use currently calcineurin inhibitors such as tacrolimus and pimecrolimus appear to be the most promising. Recently topical preparations of both tacrolimus (Protopic) and pimecrolimus (Elidel) have been developed and are available for the treatment of atopic dermatitis. Since the introduction of topical corticosteroids more than 50 years ago these novel compounds are the first major development in the topical treatment of inflammatory skin diseases. Both drugs exert a potent antiinflammatory activity and the immunosuppressive potential of pimecrolimus in particular is minimal. Both compounds are well tolerated, do not cause skin atrophy and are safe during long-term application. Application site adverse events mainly consist of a transient sensation of burning which more frequently has been observed after the use of Protopic. The risk of systemic exposure after topical application is low and usually transient. In most of the cases blood levels were below the limit of quantification and in particular Pimecrolimus blood levels never reached a range of potential toxicity. In many short- and long-term studies Protopic ointment as well as Elidel cream has been shown to be highly effective. The symptoms of atopic dermatitis such as pruritus and eczema were found to improve within a few days. According to first reports both Protopic and Elidel also appear to be highly effective in the treatment of other inflammatory skin diseases. Future studies will reveal whether early and perhaps prophylactic application of topical calcineurin-inhibitors may prevent flare progression and improve long-term disease control.

Institutsangaben

Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten, Universitätsklinikum Münster

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. T. A. Luger · Universitäts-Hautklinik Münster · Von-Esmarch-Straße 56 · 48149 Münster · E-mail: luger@uni-muenster.de

Bibliografie

Akt Dermatol 2003; 29: 327–334 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0340-2541

Das bessere Verständnis der Pathomechanismen und die enormen Fortschritte in der Biotechnologie haben eine Fülle von Neuentwicklungen in der Therapie von verschiedenen Hauterkrankungen ermöglicht. Insbesondere zeichnen sich völlig neue therapeutische Ansätze für chronisch entzündliche Erkrankungen der Haut wie Psoriasis oder atopisches Ekzem ab. Diese beinhalten sowohl Chemotherapeutika als auch biologische Substanzen („Biologics“) wie zum Beispiel Zytokine, Antikörper oder verschiedenartige Fusionsproteine. Aus der Gruppe der zahlreichen Chemotherapeutika gelten derzeit insbesondere Calcineurininhibitoren (CI) als viel versprechend [1,2]. Das älteste Produkt aus dieser Gruppe ist Cyclosporin A (CyA), welches sich neben dem erfolgreichen Einsatz in der Transplantationsmedizin auch in der Behandlung von Autoimmunerkrankungen und verschiedenen entzündlichen Dermatosen bewährt hat [3]. Versuche eine topische Präparation für CyA zu entwickeln waren bisher erfolglos. Ein weiterer CI welcher peroral angewandt ein ähnliches Indikationsspektrum wie CyA besitzt, ist Tacrolimus (FK 506). Im Gegensatz zu CyA war die Herstellung von Tacrolimus in Salbenform (Protopic) für die topische Behandlung von entzündlichen Dermatosen möglich [4]. Pimecrolimus (ASM 981) ist ein neuer, Vertreter aus der Gruppe der CI welcher primär als Creme (Eli-del) für die Lokaltherapie des atopischen Ekzems hergestellt wurde [5]. Außerdem wird Pimecrolimus in Tablettenform derzeit für die Behandlung von entzündlichen Hauterkrankungen entwickelt. In den ersten Phase-II-Studien erwies sich Pimecrolimus p.o. verabreicht als äußerst effektive Therapie für schwere bis mittelschwere Formen einer Psoriasis oder eines atopischen Ekzems [6]. Der große Vorteil von oralem Pimecrolimus gegenüber den anderen CI besteht in seiner minimalen Toxizität, da bisher nach 12-wöchiger Gabe keine Nebenwirkungen in Form von Hypertonie, Nephrotoxizität, Hepatotoxizität oder Myelosuppression aufgetreten waren [7]. Neben diesen bereits verfügbaren Therapeutika befinden sich derzeit noch andere CI in Erprobung wie Ascrollimus (ABT 281) und ISA TX 247 [8,9]. Während Ascrollimus primär als topisches Präparat entwickelt werden soll, befindet sich ISA TX 247 derzeit als orale Medikation für die Behandlung der Psoriasis in klinischer Prüfung.

Tacrolimus und Pimecrolimus sind seit kurzer Zeit für die Lokaltherapie des atopischen Ekzems zugelassen und werden seither erfolgreich eingesetzt. Im folgenden Beitrag soll auf die Vor- und Nachteile dieser neuartigen Therapiemaßnahmen eingegangen werden und die Möglichkeit der Entwicklung völlig neuartiger therapeutischer Konzepte durch den gezielten Einsatz dieser Substanzen aufgezeigt werden.

Struktur und Wirkungsmechanismus

Die beiden Calcineurininhibitoren Tacrolimus und Pimecrolimus wurden aus pilzähnlichen Bakterien (*Streptomyces Tsukubaensis* bzw. *Streptomyces hygroscopicus* var. *Ascomyceticus*) isoliert und gehören zur Gruppe der Ascomycine. Hinsichtlich der chemischen Struktur bestehen nur geringe Unterschiede und beide Substanzen binden mit unterschiedlicher Affinität an denselben zytosolischen Rezeptor welcher FKBP-12 oder Makrophilin-12

genannt wird [5,10]. Im Gegensatz dazu besitzt CyA mit Zylophilin einen anderen zytosolischen Rezeptor aus der Gruppe der Makrophiline [11]. Der Makrophilin-12-CI-Komplex hemmt die Phosphatase Calcineurin und damit die Aktivierung bzw. Dephosphorylierung des Transkriptionsfaktors NFAT („nuclear factor of activated T-cell“). Dadurch wird der Transport von NFAT in den Zellkern verhindert und die Synthese von proinflammatorischen und immunmodulierenden Zytokinen wie zum Beispiel: Interleukin-2 (IL-2), IL-4, IL-8, Tumor-Nekrose-Faktor-alpha (TNF α), Interferon gamma (IFN γ) unterbunden. Die Folge davon ist eine Hemmung der Proliferation von T-Lymphozyten sowie die Aktivierung verschiedener am entzündlichen Geschehen beteiligter Zellen. Pimecrolimus hemmt auch die Expression von Korezeptoren welche bei der Differenzierung von Effektor-T-Zellen eine wichtige Rolle spielen sowie die Freisetzung von Mediatoren aus Mastzellen [10,12].

Im Gegensatz zu Kortikosteroiden hat Pimecrolimus keinen Einfluss auf das Wachstum von Keratinozyten oder Endothelzellen und inhibiert weder die Differenzierung noch die Funktion humaner dendritischer Zellen [12,13]. Tacrolimus hemmt die Apoptose von Keratinozyten sowie die Chemokinsekretion von Eosinophilen und unterdrückt die Expression von Rezeptoren für IgE (Fc ϵ -R) auf inflammatorischen dendritischen dermalen Zellen (IDEC) [10,14]. Zum Unterschied von Kortikosteroiden kommt es nach topischer Applikation von Pimecrolimus zu keiner Verringerung der Anzahl von Langerhanszellen (LC) [15]. Die aus diesen In-vitro-Untersuchungen zu erwartende wesentlich geringere immunsuppressive Wirkung von Pimecrolimus im Vergleich zu Tacrolimus konnte auch mit Hilfe von verschiedenen Tiermodellen bestätigt werden [16].

Untersuchungen des Penetrations- und Permeationsverhaltens haben ergeben, dass Pimecrolimus im Gegensatz zu Tacrolimus in wesentlich geringerem Ausmaß in die Haut eindringt und diese durchdringt [12]. Diese Befunde sprechen dafür, dass die lokale Anwendung von Pimecrolimus mit einem geringeren Risiko einer Systembelastung wie zum Beispiel messbaren Konzentrationen im Blut verbunden ist. Diese Vermutung konnte durch klinische Studien bestätigt werden, wonach bei Patienten nach ausgedehnter Applikation von Pimecrolimus, selbst bei mit Schädigung der Barrierefunktion verbundenen schweren Formen von atopischen Ekzemen, keine oder nur minimale Serumspiegel gemessen werden konnten [17]. Im Gegensatz dazu konnten gelegentlich Tacrolimus-Serumspiegel gemessen werden, welche innerhalb eines auch nach systemischer Gabe gemessenen und damit potenziell toxischen Bereichs lagen. Im Allgemeinen waren nach Wiederherstellung der Barrierefunktion innerhalb von wenigen Tagen keine messbaren Tacrolimus-Werte im Blut zu finden [18,19]. Der Grund für das unterschiedliche Verhalten und Wirkungsspektrum von Tacrolimus und Pimecrolimus ist letztlich nicht ganz geklärt. Eine mögliche Begründung könnte der unterschiedliche Gehalt an lipophilen Gruppen sowie die im Vergleich zu Tacrolimus wesentlich höhere Lipophilie von Pimecrolimus sein. Außerdem besitzt Pimecrolimus zum Unterschied von Tacrolimus eine hohe Affinität zu epithelialen Strukturen, aber nur eine geringe Affinität zu lymphoiden Organen [12].

Kurzzeitbehandlung und Langzeitmanagement

Beide Substanzen Tacrolimus und Pimecrolimus wurden zur lokalen Behandlung des atopischen Ekzems entwickelt und sind seit kurzem für diese Indikation in vielen Ländern zugelassen. Tacrolimus liegt als 0,03%ige und 0,1%ige Salbe (Protopic) vor während Pimecrolimus als 1%ige Creme (Elidel) zur Verfügung steht. In Deutschland ist Protopic seit dem Frühjahr 2002 und Elidel seit dem Herbst 2002 erhältlich. Beide Externa sind für die Behandlung des atopischen Ekzems bei Erwachsenen und Kindern ab dem 2. Lebensjahr zugelassen, Protopic für die mittelschweren bis schweren Formen und Elidel für die leichten bis mittelschweren Formen. Die Ergebnisse von zahlreichen klinischen Studien haben gezeigt, dass sich sowohl Protopic als auch Elidel zur Therapie des atopischen Ekzems hervorragend eignen [5,20–22]. Im Folgenden soll der derzeitige Stellenwert dieser beiden neuen Lokaltheraeutika für die Kurzzeitbehandlung und das Langzeitmanagement des atopischen Ekzems bei Kindern und Erwachsenen dargestellt werden.

Tacrolimus (Protopic)

Erste Kurzzeitstudien bei Patienten mit atopischem Ekzem im Alter zwischen 13 und 60 Jahren haben gezeigt, dass Protopic Salbe in allen 3 untersuchten Wirkstärken (0,03%, 0,1% und 0,3%) nach dreiwöchiger Behandlung eine signifikante Besserung des Juckreizes und der klinischen Symptomatik bewirkte [23]. In weiteren 3–12-wöchigen Studien bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem atopischem Ekzem konnten diese Ergebnisse bestätigt werden. Demnach konnte bei ~70% der behandelten Patienten eine signifikante mindestens 75%ige Besserung des Krankheitszustandes erzielt werden [24,25]. Die Wirksamkeit von Protopic im Vergleich zu Kortisonsalben wurde ebenfalls in verschiedenen Studien untersucht. Bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem atopischem Ekzem erwies sich Protopic 0,1% Salbe als vergleichbar gut wirksam wie Hydrokortisonbutyrat 0,1% Salbe [26]. In einer Studie bei Kindern im Alter von 2–15 Jahren war Protopic 0,03% Salbe deutlich besser wirksam im Vergleich zu einer 1%igen Hydrokortisonazetsalbe [27]. Insgesamt haben diese Studien gezeigt, dass Protopic Salbe bei Erwachsenen und Kindern mit atopischem Ekzem in den meisten Fällen bereits nach einer relativ kurzen Behandlungsdauer von 3–7 Tagen eine signifikante Besserung sowohl des Ekzems als auch des quälenden Juckreizes bewirkt [24,28].

Die hohe Effizienz von Protopic Salbe bei der kurzzeitigen Behandlung des atopischen Ekzems war der Ausgangspunkt für klinische Studien zur Untersuchung des Langzeitmanagements von Atopikern mit Hilfe dieses neuen Präparates. Im Rahmen einer multizentrischen offenen nicht vergleichenden Studie wurden 200 Patienten über einen Zeitraum von 6 Monaten und 116 Patienten 12 Monate lang behandelt. In diese Studie wurden Patienten mit mittelschwerem bis schwerem atopischem Ekzem, bei denen 5–60% der Körperoberfläche befallen waren, eingeschlossen. Protopic, 1% Salbe durfte 2-mal täglich auf die befallenen Areale aufgetragen werden bis jeweils 1 Woche nach Abklingen des akuten Ekzems. Unterstützend durften die Patienten wirkstofffreie pflegende Externa verwenden [29]. Die Beurteilung der Krankheitsaktivität erfolgte mit Hilfe eines Summen-

scores, welcher aus der klinischen Symptomatik und der befallenen Hautareale berechnet wurde (EASI, „eczema area and severity index“), sowie durch eine globale Beurteilung durch den Arzt (IGA, „investigator global assessment“) [30]. Eine deutliche Besserung der klinischen Symptomatik konnte bereits in der ersten Behandlungswoche beobachtet werden. In der Folge war eine weiter zunehmende Verbesserung bis zum 3. Behandlungsmonat zu verzeichnen, welche bei den meisten Patienten über den gesamten Verlauf der Studie bestehen blieb. Insgesamt schlossen 77,5% die geplante Studiendauer von 1/2 bzw. 1 Jahr ab. Der mittlere EASI war zu Beginn der Studie bei 23,7, verringerte sich nach einer Woche auf 13,5 und lag am Ende der Studie bei 6,1. Nach 12-monatiger Behandlung wurde bei 68,2% der Patienten eine hervorragende Besserung ($\geq 90\%$) oder Erscheinungsfreiheit festgestellt. Eine mittlere Besserung ($\geq 50\%$) trat bei 90,9% der behandelten Patienten ein [29]. Zum Unterschied von Kortisonsalben konnte kein Nachlassen der klinischen Wirksamkeit bei wiederholter Anwendung (Tachyphylaxie) beobachtet werden. Die hohe Wirksamkeit der Langzeitanwendung von Protopic Salbe wurde durch weitere klinische Prüfungen bei Erwachsenen sowie Kindern bestätigt und wird noch in laufenden Studien weiter untersucht [21,22,31]. In verschiedenen Studien wurde auch eingehend überprüft, ob die langfristige Lokaltherapie mit Protopic auch die bei Atopikern erheblich beeinträchtigte Lebensqualität verbessern kann. Die Ergebnisse zeigen eindeutig, dass es während der Behandlung mit Protopic bei Kindern und Erwachsenen zu einer signifikanten Verbesserung aller untersuchten Parameter der Lebensqualität kommt [32].

Die nach systemischer Applikation von Tacrolimus bekannten Nebenwirkungen, welche bei Konzentrationen im Blut von ≥ 5 ng/ml auftreten können, haben zu zahlreichen ausführlichen Untersuchungen der systemischen Tacrolimus-Exposition während der Behandlung mit Protopic Salbe geführt. Die Ergebnisse aus verschiedenen Studien, bei denen insgesamt 1057 Patienten erfasst wurden, zeigen, dass bei 67,1% keine messbaren Tacrolimus-Konzentrationen im Blut gefunden werden konnten. Niedrige Werte waren bei 19,7% (0,5–1 ng/ml) und 9,2% (1–2 ng/ml) der behandelten Atopiker zu messen. Hohe Werte mit möglicherweise toxischer Relevanz traten bei 3,7% (2–5 ng/ml) und 0,4% (≥ 5 ng/ml) auf [33]. Bemerkenswert ist auch die Beobachtung, dass nach der lokalen Anwendung von Protopic Salbe bei Patienten mit ausgedehnten Ekzemen oder aufgrund einer gestörten Barrierefunktion der Haut wie dies beim Netherton-Syndrom der Fall ist, extrem hohe potenziell auch mit toxischen Nebenwirkungen verbundene Tacrolimus-Konzentrationen im Blut (bis zu 20 ng/ml) gemessen wurden [34]. Abgesehen von diesen besonderen Fällen ist die systemische Exposition nach topischer Applikation von Protopic im Allgemeinen äußerst gering und nimmt deutlich ab, sobald sich der Hautzustand und damit die Barrierefunktion gebessert hat. Außerdem gibt es bisher weder nach kurzfristiger noch nach langfristiger Anwendung Hinweise auf eine systemische Akkumulation oder dadurch bedingte Nebenwirkungen [33].

Die Sicherheit und Verträglichkeit von Tacrolimus Salbe wurde in zahlreichen klinischen Studien bei Kindern und Erwachsenen mit atopischem Ekzem untersucht. Im Allgemeinen war die Behandlung mit Protopic Salbe sehr gut verträglich. Die häufigsten lokalen Hautreaktionen waren Brennen bei 25,9% der Kinder und

bei 46,8% der Erwachsenen. Juckreiz wurde in 23,1% der Fälle bei Kindern und 25,8% bei Erwachsenen beobachtet. Die Mehrzahl dieser lokalen Nebenwirkungen war nur in den ersten Behandlungstagen zu beobachten, und war auch meist nur von leichter bis mäßiger Intensität und kurzer Dauer [31]. Die Erfahrungen aus der Langzeitbehandlung mit Protopic zeigen, dass vor allem bei Jugendlichen mit zur Akne neigender Haut ein erhöhtes Risiko von Follikulitis und Akne gegeben sein könnte [29]. Eine gesteigerte Rate von Hautinfektionen konnte auch bei langzeitiger Anwendung von Protopic sowohl in der niedrigeren als auch in der höheren Konzentration nicht beobachtet werden [29]. Inwieweit das nicht signifikante vermehrte Auftreten von viralen Hautinfektionen (Herpes simplex) ein relevantes Risiko darstellt muss weiter verfolgt werden [35]. Für eine geringe Relevanz dieser Beobachtung sprechen Untersuchungen der zellvermittelten Immunität mit Hilfe von Antigen-Recall-Tests, welche vor und nach Langzeittherapie mit Protopic durchgeführt wurden. Demnach hatte selbst die 12-monatige Behandlung mit Protopic 0,1% Salbe keine Beeinträchtigung der zellulären Immunantwort zur Folge [29]. Interessanterweise führt die langfristige Behandlung mit Protopic 0,1% Salbe auch zu einer anhaltenden Reduktion der Besiedelung der Ekzemherde mit *S. aureus*. Der Abfall der Keimzahl trat bereits innerhalb der ersten Behandlungswoche auf und blieb während der gesamten Therapiedauer von einem Jahr konstant erniedrigt [36]. Da Protopic keine direkten antibakteriellen Eigenschaften besitzt, könnte dieser Effekt auf einer Normalisierung der angeborenen Abwehr durch Protopic beruhen. Der bei Atopikern aufgrund einer erhöhten IL-5- und IL-13-Produktion erniedrigte Gehalt von antimikrobiellen Peptiden (Defensine) in der Haut könnte demnach durch die, auf die Zytokin-Produktion hemmende Wirkung von Protopic wieder normalisiert werden [37].

Eine der unerwünschten Nebenwirkungen von topischen Kortikosteroiden, welche insbesondere eine Einschränkung für die Langzeittherapie darstellt, ist bekanntlich die Hautatrophie. Daher wurde größter Wert auf Untersuchungen hinsichtlich einer möglichen derartigen Nebenwirkung von Protopic gelegt. Eine Studie hat eindeutig ergeben, dass die lokale Anwendung von Tacrolimus in keiner der erprobten Wirkstärken (0,1% und 0,03%) weder die Expression von Kollagenvorstufen noch die Hautdicke beeinflusst. Im Gegensatz dazu bewirkte Betamethasonvalerat eine deutliche Verringerung der Kollagensynthese [38].

Tacrolimus ist nicht kanzerogen und kann, wie im Tierversuch mit Mäusen gezeigt werden konnte, die Entstehung von Phorbol-ester induzierten Hauttumoren hemmen [39]. Die Aktivierung des Tumor Growth Faktor beta 1 (TGF β 1) Rezeptors, welcher bei Wundheilung und Tumorwachstum eine wichtige Rolle spielt, wird ebenfalls durch Tacrolimus gehemmt [40]. Außerdem kann Tacrolimus, wie In-vitro-Untersuchungen ergeben haben, die Apoptose von Keratinozyten hemmen [41]. Kürzlich konnte auch gezeigt werden, dass sowohl Tacrolimus als auch Pimecrolimus die durch ultraviolettes (UV) Licht bedingte Bildung von Thymidin-Dimeren und die damit verbundene DNS-Schädigung verhindern kann [42]. Dennoch sollte derzeit bei Langzeitbehandlung mit Protopic eine gleichzeitige UV-Bestrahlung vermieden werden und geeignete Lichtschutzmaßnahmen ergriffen werden.

Pimecrolimus

Die Wirksamkeit von Elidel 1% Creme bei der Behandlung von Erwachsenen, Kindern und Säuglingen mit atopischem Ekzem konnte durch zahlreiche Studien belegt werden [1,21,22]. Eine erste Kurzzeitstudie bei Atopikern ergab, dass die 2-mal tägliche Behandlung mit Elidel Creme innerhalb von 3 Wochen eine 71,9%ige Besserung der Ekzemherde bewirkte, während bei den nur einmal pro Tag behandelten Arealen nur eine 37,7%ige Besserung zu verzeichnen war. Daher wurde in sämtliche Folgestudien Elidel 1% Creme 2-mal täglich angewendet [43]. In einer Dosisfindungs-Studie bei Patienten mit atopischem Ekzem war nach 3-wöchiger Behandlung die 1% Creme im Vergleich zu anderen Konzentrationen am effektivsten und bewirkte eine 47%ige Reduktion des EASI. Den Ergebnissen dieser Studie zufolge war Elidel 1% Creme schwächer wirksam im Vergleich zu 0,1% betamethasone-17-valerate Creme welche zu einer 78%igen EASI-Verringerung führte. Bereits in dieser Studie wurde eine signifikante Besserung des Juckreizes innerhalb der ersten Behandlungswoche beobachtet [44].

Verschiedene 6- oder 12-monatige Studien wurden durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Elidel Creme im Langzeitmanagement des atopischen Ekzems zu untersuchen [45,46]. Im Rahmen dieser multizentrischen, randomisierten, plazebokontrollierten Doppelblind-Studien wurden 192 Erwachsene [47], 713 Kinder im Alter von 2–17 Jahren [48] sowie 250 Säuglinge und Kleinkinder im Alter von 3–23 Monaten behandelt [49]. Die Patienten sollten die Studienmedikation sofort nach dem Einsetzen der ersten Anzeichen von Juckreiz oder Ekzem 2-mal täglich auftragen. Für den Fall, dass die Ekzemreaktion auf diese Weise nicht beherrscht werden konnte, durften sowohl die Patienten die mit Elidel behandelt wurden als auch die mit Plazebo behandelten Patienten ein mittelstarkes Kortikosteroid bis zum Eintreten einer Besserung verwenden. Nach einer Behandlungsdauer von 6 bzw. 12 Monaten war die Anzahl der Säuglinge und Kleinkinder die unter Elidel keinen schweren Ekzemschub hatten, der die Anwendung von Steroiden notwendig machte, im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant höher (67,6% gegenüber 30,4%). Die deutliche Besserung der klinischen Symptomatik ist auch aus der signifikanten Reduktion des EASI ersichtlich, welcher nach 6 Wochen um 61,8% und nach 12 Monaten um >80% gesunken war [49]. Auch bei Kindern im Alter von 2–17 Jahren führte die Behandlung mit Elidel Creme im Vergleich zur Vehikelgruppe zu einer signifikanten Verringerung der Ekzemschübe (61% gegenüber 34,2% nach 6 Monaten) [48]. Ähnliche Ergebnisse wurden auch in der Studie mit Erwachsenen erzielt. Bei 45% der mit Pimecrolimus behandelten Patienten trat innerhalb der 6-monatigen Studiendauer kein Ekzemschub auf, während in der Vehikelgruppe nur 18,8% der Patienten keinen Schub hatten. Die mittlere Zeit bis zum Auftreten des 1. Ekzemschubes betrug bei den mit Elidel behandelten Patienten 144 Tage. In der Kontrollgruppe betrug die entsprechende Zeit 26 Tage und war damit ungefähr 5-mal kürzer [47]. Die Evaluierung des Juckreizes ergab in Langzeitstudien einen signifikanten Abfall ab dem 2.–3. Tag der bis zum Studienende noch zunahm [47–50]. In verschiedenen Studien wurde auch der Einfluss der Langzeittherapie mit Elidel auf die Lebensqualität von Atopikern beurteilt. Wie zu erwarten war im Gegensatz zur Kontrollgruppe bei den mit Elidel behandelten Patienten eine hoch signifikante Ver-



Abb.1 Atopisches Ekzem vor (a) und 10 Tage nach der Behandlung mit Elidel 1% Creme 2-mal täglich (b).

besserung der Lebensqualität zu verzeichnen [47,51]. Diese Studienergebnisse belegen, dass Elidel Creme bei Säuglingen, Kindern und Erwachsenen mit atopischem Ekzem eine schnelle und lang anhaltende Besserung des Juckreizes und der Hauterscheinungen bewirkt. Elidel ist sowohl bei leichten als auch schweren Formen des atopischen Ekzems wirksam und eignet sich wie eine Studie an Kindern gezeigt hat, besonders gut zur Behandlung der häufig hartnäckigen Ekzemherde im Gesichts- und Nackenbereich (Abb.1) [45]. Ein genereller Trend weist auch darauf hin, dass die Behandlung mit Elidel Creme umso wirksamer ist je jünger die Patienten sind und je kürzer die Dauer des Ekzemschubes ist.

Aufgrund der In-vitro-Untersuchungen des Penetrations- und Permeationsverhaltens von Elidel Creme war von vornherein eine sehr geringe Systembelastung nach topischer Anwendung zu erwarten [12,52]. Dies konnte durch zahlreiche Untersuchungen von Pimecrolimus-Blutkonzentrationen nach Elidel-Behandlung bestätigt werden. Demnach waren in einer Untersuchung von 58 Kindern im Alter von 3 Monaten bis zu 14 Jahren, bei denen 10–92% der Körperoberfläche befallen war, und die mit Elidel Creme 2-mal täglich behandelt wurden, die Wirkspiegel im Blut nicht nachweisbar oder extrem gering. In 60% der untersuchten Proben waren keine Werte messbar ($> 0,5$ ng/ml) und bei 97% der Proben waren die Werte unterhalb von 2 ng/ml. Bei keinem Patienten konnte ein Anstieg der Pimecrolimus-Blutwerte im Verlaufe einer 12-monatigen Anwendung beobachtet werden. Außerdem konnte keine Korrelation zwischen dem Ausmaß der behandelten Körperoberfläche, Schweregrad des Ekzems oder Alter der Patienten gefunden werden [43,53]. Ähnliche niedrige Blutspiegel wurden auch bei einer Studie mit Erwachsenen gemessen, wobei 98% der Werte unterhalb des Detektionslimits von 0,5 ng/ml waren [17]. Auch bei Patienten die wegen eines Netherton-Syndroms im Bereich des gesamten Integuments erfolgreich mit Elidel Creme behandelt wurden, konnten im Gegensatz zu Protopic nur sehr niedrige Blutspiegel im Bereich von 2 ng/ml gemessen werden. Auch nach kontinuierlicher 12-wöchiger Therapie kam es zu keinem weiteren Anstieg der Pimecrolimus-Blutwerte (eigene, unveröffentlichte Beobachtung). Konzentrationen von Pimecrolimus im Blut in diesem Bereich können als äußerst risikoarm betrachtet werden, da aus klinischen Studien bei Patienten mit Psoriasis oder atopischem Ekzem bei

denen Pimecrolimus p.o. verabreicht wurde, bekannt ist, dass mindestens Blutwerte von 10–15 ng/ml erreicht werden müssen um eine klinische Wirkung zu erzielen. Diese Wirkspiegel sind aber den bisherigen 12-wöchigen Studien zufolge mit keinen toxischen Nebenwirkungen verbunden [6,7]. Diese Befunde zeigen ein extrem niedriges Risiko von systemischen Effekten nach lokaler Langzeitanwendung von Elidel. Dies wurde auch durch andere Studien bestätigt wonach bei Säuglingen, Kindern und Erwachsenen nach Langzeittherapie (6–12 Monate) mit Elidel kein erhöhtes Auftreten von Infektionserkrankungen zu verzeichnen war [47–49]. Eine weitere Bestätigung sind die Ergebnisse einer Untersuchung der zellulären Immunität mit Hilfe von Antigen-Recall-Tests, wonach die Langzeittherapie mit Elidel Creme keine Beeinträchtigung verursachte [48].

Die am häufigsten beobachteten lokalen Reaktionen nach der Anwendung von Elidel Creme waren Brennen und Wärmegefühl. In den meisten Fällen wurden diese Empfindungen als leicht und nur kurz (1–3 Tage) anhaltend eingestuft. Außerdem war das Auftreten dieser lokalen Nebenwirkung auch vom Alter der Patienten abhängig, denn bei 2,5% der Säuglinge, 10,5% der Kinder und 14,6% der Erwachsenen wurde nach der Applikation von Elidel Brennen beobachtet [47–49]. Erste Untersuchungen gaben Hinweise, dass das durch Pimecrolimus oder Tacrolimus bedingte Brennen der Haut durch eine Induktion der Freisetzung von Neuromediatoren wie Substanz P bedingt sein dürfte [50].

Zahlreiche Untersuchungen haben sich auch mit der Frage nach einem eventuell erhöhten Risiko des Auftretens von Hautinfektionen nach Elidel-Behandlung befasst. Diesen Studien zufolge ist nach der langzeitigen Anwendung von Elidel Creme weder bei Säuglingen oder Kindern noch bei Erwachsenen mit einem signifikant vermehrten Auftreten von mykologischen, bakteriellen oder viralen Infekten zu rechnen [47–49]. In sämtlichen Untersuchungen war ähnlich wie bei Protopic auch unter Elidel die Inzidenz lokaler viraler Infektionen (hauptsächlich Herpes simplex) etwas erhöht. In keinem der beobachteten Fälle kam es zu Komplikationen und alle Patienten konnten problemlos mit antiviralen Standardtherapien behandelt werden [1]. Dennoch gilt derzeit die Empfehlung die Lokalbehandlung des befallenen Hautareals mit Elidel zu unterbrechen bis eine komplette Abheilung eingetreten ist. Ähnlich wie bei Protopic ist auch unter einer

Therapie mit Elidel Creme das Auftreten von bakteriellen Hautinfektionen verringert. Da auch Elidel nicht antibakteriell wirksam ist, dürfte dieser Effekt ebenfalls auf einer Normalisierung der bei Atopikern defekten angeborenen Immunität (Produktion von Defensinen) beruhen [37]. Die Frage ob ein potenzielles Risiko der Beeinträchtigung einer Impfreaktion insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern besteht, kann derzeit noch nicht eindeutig beantwortet werden. Tierexperimentelle Untersuchungen haben aber gezeigt, dass nach Immunisierung die systemische Verabreichung von Pimecrolimus im Gegensatz zu CyA oder Tacrolimus die Bildung von spezifischen IgM- und IgG-Titern nicht vermindert [54]. Daher und auch aufgrund des extrem schwachen immunsuppressiven Potenzials ist ein Risiko bei passiver oder aktiver Immunisierung nicht zu erwarten. Zur Bestätigung dieser Vermutung werden derzeit klinische Studien durchgeführt.

Weder Tacrolimus noch Pimecrolimus hemmen die Kollagensynthese durch Fibroblasten und verursachen auch nach längerer Applikation im Tierversuch keine Hautatrophie. Auch bei freiwilligen Probanden konnten nach einer 4-wöchigen Behandlung mit Elidel 1% Creme im Gegensatz zu Bethametasonvalerat oder Triamcinolonacetat keine Anzeichen einer Hautatrophie festgestellt werden [55].

Das mögliche Risiko einer vermehrten Inzidenz von UV-induzierten Hauttumoren nach langzeitiger Behandlung mit Elidel Creme muss derzeit noch beachtet werden. Allerdings haben tierexperimentelle Untersuchungen ergeben, dass es nach langzeitiger lokaler Applikation von Pimecrolimus und gleichzeitiger UV-Bestrahlung im Vergleich zur mit Vehikel behandelten Gruppe zu keinem vermehrten Auftreten von Hauttumoren kommt. Diese Befunde werden auch dadurch erhärtet, dass durch die Lokaltherapie mit Pimecrolimus ein UV-bedingter DNS-Schaden unterbunden werden kann. Trotz dieser Indizien wird derzeit noch empfohlen zusammen mit Elidel keine gleichzeitige UV-Bestrahlung durchzuführen und geeignete Lichtschutzmaßnahmen durchzuführen [1, 42].

Schlussfolgerung

Die neu entwickelten topischen Calcineurininhibitoren Protopic und Elidel haben erstmalig seit der Einführung von topischen Kortikosteroiden vor mehr als 50 Jahren die Etablierung moderner und im Gegensatz zu diesen auch risikoarmer Behandlungskonzepte für Patienten mit atopischem Ekzem ermöglicht. Im Vergleich zu Protopic und Elidel besitzen sämtliche derzeit für die Behandlung von insbesondere leichten bis mittelschweren Formen des atopischen Ekzems zur Verfügung stehenden Therapiemaßnahmen ein wesentlich höheres Risiko von Nebenwirkungen. Dadurch wird der Einsatz und auch die langfristige Effizienz von derzeit weit verbreiteten Standardtherapiemaßnahmen wie Kortisonsalben sowie die verschiedenen Formen der UV-Therapie limitiert. Mit diesen neuen Lokaltherapeutika ist erstmals auch eine intensive langzeitige Behandlung schon im frühen Lebensalter beim erstmaligen bzw. frühzeitigen Auftreten dieser Erkrankung möglich. Es ist denkbar, dass durch eine möglichst frühzeitige effiziente Therapie der chronische Verlauf eines atopischen Ekzems, welcher auch durch ein unterschiedli-

ches schwieriger therapierbares Entzündungsmuster charakterisiert ist, vermieden werden kann [1, 4]. Demnach sollte auch jedes Rezidiv möglichst früh schon bei den ersten Anzeichen von Juckreiz oder Ekzem behandelt werden (Abb. 2). Wahrscheinlich wird es möglich sein den Gebrauch von topischen Kortikosteroiden auf die schweren Erscheinungsformen zu beschränken, wobei auch in diesen Fällen unmittelbar nach Besserung der klinischen Symptomatik auf topische Calcineurininhibitoren gewechselt werden kann. Zukünftige klinische Studien werden zeigen inwieweit die frühzeitige kontinuierliche Lokaltherapie eine Änderung des Krankheitsverlaufes („disease modification“) bei Atopikern bewirken wird. Zum heutigen Zeitpunkt ist aber schon eindeutig, dass die Behandlung mit Protopic oder Elidel eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität von Patienten mit dieser beeinträchtigenden und stigmatisierenden Erkrankung sowie deren Angehörigen bewirkt [1, 4].

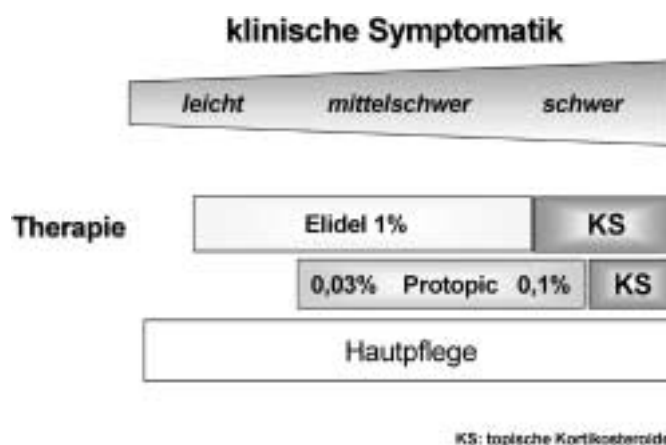


Abb. 2 Neue therapeutische Richtlinien für die Behandlung des atopischen Ekzems.

Die beiden derzeit erhältlichen Calcineurininhibitoren haben aufgrund ihres unterschiedlichen Profils auch verschiedene Einsatzmöglichkeiten. Beide, Protopic und Elidel, sind für die Behandlung des atopischen Ekzems bei Erwachsenen und Kindern ab dem 2. Lebensjahr zugelassen, Protopic für die mittelschweren bis schweren Formen und Elidel für die leichten bis mittelschweren Formen. Protopic ist derzeit in zwei Konzentrationen nur in Salbenform erhältlich, während Elidel nur in einer Konzentration als Creme zur Verfügung steht. Somit stehen den Patienten mit atopischem Ekzem, deren subjektives Empfinden gegenüber Externa mit verschiedenem Fettgehalt sehr unterschiedlich sein kann, derzeit zumindest zwei Möglichkeiten zur Auswahl. Wegen des etwas besseren Sicherheitsprofils von Elidel und insbesondere wegen des extrem geringen Risikos einer systemischen Belastung nach lokaler Applikation, kann Elidel vor allem für Säuglinge und Kinder empfohlen werden [12, 56]. Außerdem ist eine Zulassung von Elidel Creme für die Therapie des atopischen Ekzems bei Säuglingen ab dem 3. Lebensmonat in naher Zukunft zu erwarten. Die Ergebnisse einer ersten kürzlich vorgestellten Vergleichsstudie von Elidel 1% Creme und Protopic 0,03% Salbe bei 141 Kindern mit mittelschwerem atopischem Ekzem im Alter von 2–17 Jahren hat eine vergleichbare Wirksamkeit ergeben. Bei der Behandlung des atopischen Ekzems im Gesicht erwies sich Elidel im Vergleich zu Protopic als überlegen

(Kempers S. und Taieb A., Elidel in Eczema from promise to proof, Cannes 2003). Um den genauen Stellenwert von beiden Substanzen in der Therapie des atopischen Ekzems genauer beurteilen zu können, sind aber noch weitere klinische Studien erforderlich.

Der erfolgreiche und relativ risikolose therapeutische Einsatz von Protopic und Elidel beim atopischen Ekzem hatte natürlich auch die Erprobung dieser beiden Externa für die Behandlung anderer entzündlicher Dermatosen zur Folge. In Fallberichten oder kleineren unkontrollierten klinischen Studien wurde über den erfolgreichen Einsatz beider Substanzen bei der Behandlung der Psoriasis im Gesicht und an intertriginösen Arealen berichtet. Auch über die erfolgreiche Therapie des dishydrotischen Handekzems mit Protopic oder Elidel liegen Berichte vor. Besonders gut lassen sich das seborrhoische Ekzem und die steroidinduzierte Rosacea mit Protopic oder Elidel behandeln. Auch die erosiven Formen eines Lichen sclerosus et atrophicus sowie des Lichen planus sprechen sehr gut auf diese Lokalthherapie an. Viel versprechend scheint auch die Behandlung der Vitiligo mit Protopic zu sein. Im Gegensatz dazu war die Anwendung beider Calcineurininhibitoren bei der Alopecia areata bisher ohne Erfolg. Weitere Indikationen sind Pyoderma gangraenosum, Hauterscheinungen im Rahmen eines systemischen Lupus erythematoses oder einer Dermatomyositis, bullöse Autoimmunerkrankungen, Lichen amyloidosus, und chronische Aktinische Dermatitis [1, 4, 20, 57].

Neue Therapiemaßnahmen müssen auch unter wirtschaftlichen Aspekten betrachtet werden. Dies ist insbesondere bei neuen, aufgrund der hohen Entwicklungskosten teuren Präparaten, oftmals schwierig. Eine sorgfältige Analyse der Kosten hat wie kürzlich berichtet wurde, eindeutig ergeben, dass die Behandlung mit neuen topischen Immunmodulatoren über einen längeren Zeitraum betrachtet unter Berücksichtigung der Nebenkosten einem Preisvergleich mit den derzeitigen therapeutischen Maßnahmen durchaus standhalten kann und möglicherweise sogar preiswerter ist [58]. Bei all diesen Kalkulationen ist der volkswirtschaftliche Aspekt noch gar nicht berücksichtigt worden, wonach eine lang dauernde Erscheinungsfreiheit auch eine vollständige Eingliederung dieser Patienten in den Arbeitsprozess verbunden mit deutlich weniger kostenintensiven krankheitsbedingten Arbeitsausfällen bedeutet.

Mit der Einführung sowie der in Zukunft zu erwartenden Weiterentwicklung dieser neuen Lokalthapeutika wird die Etablierung völlig neuer Strategien für die Behandlung von entzündlichen Hauterkrankungen erstmalig denkbar (Abb. 2). Auch wenn eine Heilung in den meisten Fällen noch nicht möglich ist, erlauben diese neuartigen risikoarmen Substanzen einen frühzeitigen vielleicht sogar prophylaktischen Einsatz. Dadurch könnte auch die Notwendigkeit für die derzeit gebräuchliche Anwendung von mit zum Teil erheblichen Nebenwirkungen belasteten entzündungshemmenden oder immunsuppressiven Medikamenten auf besonders schwere Erkrankungsformen beschränkt werden.

Literatur

- 1 Tomi NS, Luger TA. The treatment of atopic dermatitis with topical immunomodulators. *Clin Dermatol* 2003; 21: 215–224
- 2 Nelson RP, Ballou M. Immunomodulation and immunotherapy: drugs, cytokines, cytokine receptors, and antibodies. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 720–732
- 3 Cather JC, Abramovits W, Menter A. Cyclosporine and tacrolimus in dermatology. *Dermatol Clin* 2001; 19: 119–137
- 4 Gupta AK, Adamiak A, Chow M. Tacrolimus: a review of its use for the management of dermatoses. *JEADV* 2002; 16: 100–114
- 5 Paul C, Graeber M, Stuetz A. Ascomycins: promising agents for the treatment of inflammatory skin diseases. *Exp Opin Invest Drugs* 2000; 9: 69–77
- 6 Rappersberger K, Komar M, Ebelin ME, Scott G, Burtin P, Greig G, Kehlen J, Chibout SD, Cordier A, Holter W, Richter L, Oberbauer R, Stuetz A, Wolff K. Pimecrolimus identifies a common genomic anti-inflammatory profile, is clinically highly effective in psoriasis and is well tolerated. *J Invest Derm* 2002; 119: 876–887
- 7 Wolff K, Caro I, Murell D, Ortonne JP. Safety profile of oral pimecrolimus in atopic eczema and psoriasis: a pooled analysis from two dose-finding studies. *J Invest Derm* 2003; 121: 245A
- 8 Aspeslet L, Freitag D, Trepanier D, Abel M, Naicker S, Kneteman N, Foster R, Yatscoff R. ISA(TX)247: A novel calcineurin inhibitor. *Transplantation Proceedings* 2001; 33: 1048–1051
- 9 Mollison KW, Fey TA, Gauvin DM, Sheets MP, Smith ML, Pong M, Krause R, Miller L, Or YS, Kawai M, Wagner R, Wiedeman PE, Clark RF, Gunawardana IW, Rhoades TA, Henry CL, Tu NP, BaMaung NY, Kopecka H, Liu L, Xie Q, Lane BC, Trevillyan JM, Marsh K, Luly JR. Discovery of ascomycin analogs with potent topical but weak systemic activity for treatment of inflammatory skin diseases. *Curr Pharm Des* 1998; 4: 367–379
- 10 Michel G, Kemeny L, Homey B, Ruzicka T. FK 506 in the treatment of inflammatory skin diseases: promises and perspectives. *Immunol Today* 1996; 17: 106–108
- 11 Mrowietz U. Macrolide immunosuppressants. *Eur J Dermatol* 1999; 9: 346–351
- 12 Stuetz A, Grassberger M, Meingassner JG. Pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981) – preclinical pharmacologic profile and skin selectivity. *Semin Cutan Med Surg* 2001; 20: 233–241
- 13 Kalthoff FS, Chung J, Musser P, Stuetz A. Pimecrolimus does not affect the expression of surface markers and functions of dendritic cells, in contrast to corticosteroids. *J Invest Derm* 2003; 119: 311
- 14 Wollenberg A, Sharma S, von Bubnoff D, Geiger E, Haberstock J, Bieber T. Topical tacrolimus (FK 506) leads to profound phenotypical and functional alterations of epidermal antigen presenting cells in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 519–525
- 15 Meingassner JG, Kowalsky E, Schwendinger H, Stuetz A. Pimecrolimus (SDZ ASM 981) does not affect Langerhans cells in murine epidermis, in contrast to corticosteroids. *J Invest Dermatol* 2003; 119: 347
- 16 Meingassner JG, Fahrngruber H, Bavandi A. Pimecrolimus inhibits the elicitation phase but does not suppress the sensitization phase in murine contact hypersensitivity, in contrast to baclofen and cyclosporine A. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 77–80
- 17 Van Leent EJ, Ebelin ME, Burtin P, Dorobek B, Spuls PI, Bos JD. Low systemic exposure after repeated topical application of Pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981) in patients with atopic dermatitis. *Dermatolog* 2002; 204: 63–68
- 18 Kawashima M, Nakagawa H, Ohtsuki M, Tamaki K, Ishibashi Y. Tacrolimus concentrations in blood during topical treatment of atopic dermatitis. *Lancet* 1996; 348: 1240–1241
- 19 Soter NA, Fleischer AB, Jr., Webster GF, Monroe E, Lawrence I. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients: part II, safety. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 39–46
- 20 Nghiem P, Pearson G, Langley RG. Tacrolimus and pimecrolimus: from clever prokaryotes to inhibiting calcineurin and treating atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 228–241
- 21 Thaçi D. Langzeitmanagement des atopischen Ekzems bei Kindern mit Calcineurininhibitoren. *Hautarzt* 2003; 54: 418–423
- 22 Meurer M, Wozel G. Behandlung des atopischen Ekzems bei Erwachsenen mit topischen Calcineurininhibitoren. *Hautarzt* 2003; 54: 424–431
- 23 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: 816–821
- 24 Hanifin JM, Ling MR, Langley R, Breneman D, Rafal E. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients: part I, efficacy. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 28–38
- 25 Paller A, Eichenfield LF, Leung DY, Stewart D, Appell MA. A 12-week study of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 47–57
- 26 Reitamo S, Rustin M, Ruzicka T, Cambazard F, Kalimo K, Friedmann PS, Schoepf E, Lahfa M, Diepgen TL, Judodihardjo H, Wollenberg A, Berth-Jones J, Bieber T. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone butyrate ointment in adult patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 547–555
- 27 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: 539–546
- 28 Boguniewicz M, Fiedler VC, Raimer S, Lawrence ID, Leung DY, Hanifin JM. A randomized, vehicle-controlled trial of tacrolimus ointment for treatment of atopic dermatitis in children. *Pediatric Tacrolimus Study Group*. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 637–644
- 29 Reitamo S, Wollenberg A, Schopf E, Perrot JL, Marks R, Ruzicka T, Christophers E, Kapp A, Lahfa M, Rubins A, Jablonska S, Rustin M. Safety and efficacy of 1 year of tacrolimus ointment monotherapy in adults with atopic dermatitis. The European Tacrolimus Ointment Study Group. *Arch Dermatol* 2000; 136: 999–1006
- 30 Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, Cherill R, Tofte SJ, Graeber M. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI evaluator group. *Exp Dermatol* 2001; 10: 11–18
- 31 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: 58–64
- 32 Drake L, Pendergast 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: 65–72
- 33 Reitamo S. Topical immunomodulators for therapy of atopic dermatitis. In: Bieber T, Leung DY (eds). *Atopic Dermatitis*. New York: Marcel Dekker Inc, 2002
- 34 Allen A, Siegfried E, Silverman R, Williams ML, Elias PM, Szabo SK, Korman NJ. Significant absorption of topical tacrolimus in 3 patients with Netherton syndrome. *Arch Dermatol* 2001; 137: 747–750
- 35 Lübke J, Pourmaras CC, Saurat JH. Eczema herpeticatum during treatment of atopic dermatitis with 0.1% tacrolimus ointment. *Dermatolog* 2000; 201: 249–251
- 36 Remitz A, Kyllonen H, Granlund H, Reitamo S. Tacrolimus ointment reduces staphylococcal atopic dermatitis lesions. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 196–197
- 37 Ong PY, Ohtake T, Brandt C, Strickland I, Boguniewicz M, Ganz T, Gallo RL, Leung DY. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2002; 347: 1151–1160
- 38 Reitamo S, Rissanen J, Remitz A, Granlund H, Erkko P, Elg P, Autio P, Lauerma Al. Tacrolimus ointment does not affect collagen synthesis: results of a single-center randomized trial. *J Invest Dermatol* 1998; 111: 396–398
- 39 Jiang H, Yamamoto S, Nishikawa K, Kato R. Anti-tumor promoting action of FK506, a potent immunosuppressive agent. *Carcinogenesis* 1993; 14: 67–71
- 40 Yao D, Dore JJ, Jr, Leof EB. FKBP12 is a negative regulator of transforming factor-beta internalization. *J Biol Chem* 2000; 275: 13149–13154
- 41 Trautmann A, Akdis M, Schmid-Grendelmeier P, Disch R, Bröcker EB, Blaser K, Akdis CA. Targeting keratinocyte apoptosis in the treatment of atopic dermatitis and allergic contact dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 839–846
- 42 Tran C, Lübke J, Antille C, Sorg O, Carraux P, Didierjean L, Saurat JH. Calcineurin inhibitors and skin cancer. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 1072A
- 43 Van Leent EJ, Graber M, Thurston M, Wagenaar A, Spuls PI, Bos JD. Effectiveness of the ascomycin macrolactam SDZ ASM 981 in the topical treatment of atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1998; 134: 805–809
- 44 Luger T, 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, Schoepf E, Thestrup-Pedersen K, van der Valk PG, Bos JD. SDZ ASM 981: an emerging safe and effective treatment for atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2001; 144: 788–794
- 45 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: 495–504
- 46 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
- 47 Meurer M, Fölster-Holst R, Wozel G, Jünger M, Bräutigam M, for the-CASM-DE-01 Study Group. Pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in adults: A six-month study. *Dermatolog* 2002; 205: 271–277
- 48 Wahn U, Bos JD, Goodfield M, Caputo R, Papp K, Manjra A, Dobozy A, Paul C, Molloy S, Hulstsch 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
- 49 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
- 50 Ständer S, Luger TA. Antipruritic Wirkung von Pimecrolimus und Tacrolimus. *Hautarzt* 2003; 54: 413–417
- 51 Whalley D, Huels J, McKenna SP, van Assche D. The benefit of pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981) on parents' quality of life in the treatment of pediatric atopic dermatitis. *Pediatrics* 2002; 110: 1133–1136
- 52 Billich A, Aschauer H, Stuetz A. Pimecrolimus permeates less through the skin than corticosteroids and tacrolimus. *J Invest Derm* 2002; 119: 346
- 53 Harper J, Green A, Scott G, Gruendl E, Dorobek B, Cardno M, Burtin P. First experience of topical SDZ ASM 981 in children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2001; 144: 781–787
- 54 Mahl A, Roman D, Court M, Vit P, Ulrich P. Pimecrolimus shows, in contrast to tacrolimus and cyclosporine, only marginal effects on immunization by oral administration in a rat model. *J Invest Derm* 2003; 121: 1226A
- 55 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: 507–513
- 56 Nghiem P, Pearson G, Langley RG. Tacrolimus and pimecrolimus: from clever prokaryotes to inhibiting calcineurin and treating atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 228–241
- 57 Ling MR. Topical tacrolimus and pimecrolimus: future directions. *Semin Cutan Med Surg* 2001; 20: 268–274
- 58 Ellis C, Drake LA, Prendergast MM, Abramovits W, Boguniewicz M, Daniel CR, Leibold 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