

# Tacrolimus für die Atopische Dermatitis



*Tacrolimus (Protopic®), ein Makrolid-Lacton gebildet von Streptomyces Tsukubaensis, ist die erste zur lokalen Therapie des atopischen Ekzems zugelassene Verbindung aus der rasch wachsenden Gruppe der Calcineurin-Inhibitoren. Andere Vertreter sind Cyclosporin A und Pimecrolimus, einige weitere „me too“ Präparate sind ebenfalls in Vorbereitung. Cyclosporin A wird schon seit geraumer Zeit in der Dermatologie verwendet, „off label“ und topisch für verschiedene Krankheitsbilder, und bei ansonsten therapieresistentem atopischem Ekzem oder Psoriasis auch systemisch. Die Unwirksamkeit von Cyclosporin A bei lokaler Anwendung beruht auf der Molekülgröße (rMG 1203), die sich erheblich von Tacrolimus (rMG 809) unterscheidet.*

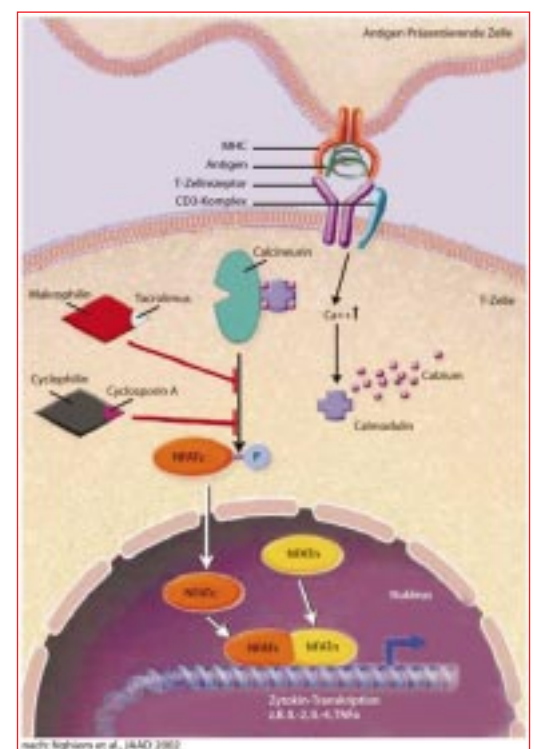
## Was ist neu an diesem Behandlungsprinzip?

Ein kleiner Ausflug in die Pathogenese des atopischen Ekzems ist zur Erklärung notwendig. Die atopische Diathese ist das komplexe Krankheitsbild von allergischem Ekzem, Asthma und Rhinitis. Das atopische Ekzem, häufig einfach als Neurodermitis bezeichnet, ist gekennzeichnet durch stark juckende, schubweise auftretende, entzündliche Hautveränderungen, die je nach Lebensalter an typischen Körperstellen auftreten. Säuglinge und Kinder leiden unter Befall der Gesichtshaut, den Streckseiten der Extremitäten und dem so genannten Milchschorf am Kopf. Bei Erwachsenen sind dagegen die großen Beugen besonders betroffen, auffällig an den Ellenbeugen, die oft charakteristische Kratzspuren zeigen. Es kann der ganze Körper befallen sein, die Haut ist extrem trocken (sog. Sebestase), die Hautlinien bzw. Hautfalten sind vergrößert (Lichenifikation).

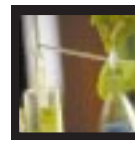
Wesentliche Faktoren der Pathogenese sind eine genetische Prädisposition, d.h. es finden sich häufig mehrere, auch unterschiedlich stark betroffene Familienmitglieder immunologische Störungen (Atopiker sind besonders empfindlich für Staphylokokken- und Herpesvirus-Infekte) und definierte Allergien, die in verschiedenen Tests identifiziert werden können. Zusätzlich finden sich Unverträglichkeiten (z.B. gegen Wolle oder Detergentien) und Provokationsfaktoren (Pollenallergene, bestimmte Nahrungsmittel, Klimabedingungen). Der Begriff Neurodermitis basiert schließlich auf der Tatsache, dass die Psyche (und Stress) häufig zur Verschlechterung des Krankheitsbildes beitragen (Zusammenfassung z.B. in (1)).

Das Verwirrspiel von Faktoren passt zur andauernden Debatte um „Nature versus Nurture“, d.h. wieviel steckt in unseren Genen oder wie weit geht der Einfluss der Umwelt (z.B. (2)). Ein interessantes „Experiment“ hierzu stellt der Vergleich der Prävalenz von Atopie in West- und Ostdeutschland dar. Die Veränderungen dieser Verteilung im Anschluss an die deut-

sche Wiedervereinigung sind gewissermaßen der Cross-over Arm dieser „Studie“ (3–5). Danach sind im Westen Heuschnupfen und Asthma weiterhin häufiger, gegenüber dem atopischen Ekzem im Osten. Dennoch sind Patienten mit allergisch bedingtem atopischem Ekzem im Westen stärker vertreten, woraus nur gefolgert werden kann, dass das atopische Ekzem im Osten durch andere Faktoren entsteht. Darüber hinaus erscheint aber die Atopie im Allgemeinen eine Krankheit der Industrieländer, mit höherer Prävalenz in Familien mit höherem sozialen Status (siehe (6)). Basierend auf diesen Untersuchungen muss man die



EIN REFERAT  
AUS DER  
PHARMAZEUTISCHEN  
WISSENSCHAFT



## Tacrolimus für die Atopische Dermatitis

Entstehung der Atopie leider weiterhin als komplex und nur unvollständig geklärt betrachten, mit unterschiedlichen Einflüssen aus Lebensstil und Umwelt.

Das Wissen um die Entstehung der Atopie auf zellulärer Ebene hat in den vergangenen Jahren demgegenüber rapide zugenommen: Die Atopie besteht in einer krankhaft verstärkten IgE-assoziierten Immunantwort auf ubiquitär vorkommende Umweltantigene, in der Regel Proteinantigene aus Pollen oder Nahrungsmitteln (obgleich auch Atopiker mit normalen IgE-Spiegeln häufig sind). Viele Details der Pathogenese sind weiter unklar, wesentlich aber sind Veränderungen der T-Lymphozyten-Differenzierung zu Th1- oder Th2-Lymphozyten, deren unterschiedliche Funktionen in allergischen Reaktionen vom Sofort- und Spättyp durch verschiedene Zytokin-Muster bewirkt werden. Die multigenetisch vererbte Dysregulation der Immunantwort von Atopikern besteht dann in einer zu starken Gewichtung von Th2-Antworten (z.B. (7)).

### Die Pharmakologie von Tacrolimus (Abbildung)

Die Bindung eines Antigens aktiviert T-Lymphozyten, intrazelluläres Calcium wird freigesetzt, das Calcineurin aktiviert, welches wiederum Proteine dephosphoryliert. Ein wichtiges Zielprotein ist der nuclear factor of activated T cells (NFAT), dessen zytoplasmatische Untereinheit (NFATc) dephosphoryliert in den Nukleus wandert, die nukleäre Untereinheit (NFATn) aktiviert und dann als Transkriptionsfaktor für eine Vielzahl von Zytokinen fungiert, die für den Ablauf einer Immunantwort wichtig sind. Cyclosporin A hat in Cyclophilin und Tacrolimus in Macrophilin 12 einen spezifischen Bindungspartner, die diese Kaskade unterbrechen können, indem sie Calcineurin binden und dadurch die Aktivierung von NFATc verhindern: Der nukleäre Transkriptionsfaktor bleibt inkomplett. Tacrolimus beeinflusst so beispielsweise die Transkription von IL-2 10-200 fach stärker als Cyclosporin A (andere Zytokine werden

ebenfalls beeinflusst: IL-3, IL-4, IL-5, GM-CSF, TNF $\alpha$ , INF $\alpha$ ). Neben T-Zellen beeinflusst Tacrolimus aber auch Langerhanszellen, Mastzellen und Granulozyten (8-10).

### Unerwünschte Wirkungen

Die antiinflammatorische Wirkung von Tacrolimus ist vergleichbar mit Steroiden der Klassen III und IV, das Wirkungsmaximum wird innerhalb von 3 Tagen erreicht, und die am häufigsten beobachtete Nebenwirkung ist Brennen am Applikationsort, das im Laufe der Behandlung abnimmt. In Studien wurde nur minimale systemische Absorption beobachtet, Plasmaspiegel liegen dabei weit unter therapeutischen Konzentrationen. Dennoch gilt zu bedenken, das die Absorption an erkrankter Haut verstärkt ist, zu Bedenken bei großflächiger Anwendung oder bei Erythrodermie. Die systemische Aufnahme geht mit dem Abheilen der Läsionen zurück, theoretisch bis auf Null (11). Tacrolimus ist plazentagängig und wurde in der Muttermilch nachgewiesen. Inter- >>



EIN REFERAT  
AUS DER  
PHARMAZEUTISCHEN  
WISSENSCHAFT

# Fax-Formblatt



Ihre Anliegen, Kommentare, Anregungen und Fragen sind uns wichtig. Um die Kommunikation zu erleichtern, können Sie das mit dem Apothekenstempel versehene Formblatt an den entsprechenden Gesprächspartner des Herausgeberbeirates faxen. Für jede der vier pharmazeutischen Disziplinen steht Ihnen ein Kollege zur Verfügung. Wir werden unser Bestes tun, Ihnen schnellstmöglich zu antworten.

Ihr Anliegen: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_



### Chemie

PD Dr. K.-J. Schleifer  
Fax: 0211-81-13847  
Tel. 0211-81-12532  
Email: kjs@pharm.uni-duesseldorf.de

### Biologie

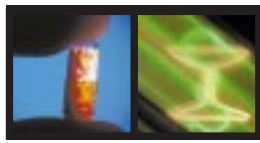
PD Dr. C. Passreiter  
Fax: 0211-81-11923  
Tel. 0211-81-14172  
Email: passreit@uni-duesseldorf.de

### Technologie

Prof. Dr. C. Leopold  
Fax: 0341-4123007  
Tel. 0341-4229745  
Email: cleopold@uni-leipzig.de

### Pharmakologie

PD Dr. G. Kojda  
Fax: 0211-81-14781  
Tel: 0211-81-12518  
Email: kojda@uni-duesseldorf.de



## &gt;&gt; FORTSETZUNG von SEITE 9

aktionen bei systemischer Absorption sind zu bedenken mit anderen ebenfalls stark Plasmaprotein-gebundenen Wirkstoffen, besonders die auch dermatologisch verwendeten Erythromycin und Ketokonazol.

Die topischen Nebenwirkungen sind also leichter Natur, während bei systemischer Anwendung (oder topischer Absorption in wirksamer Menge) aufgrund der ubiquitären Rolle von Calcineurin ein weites Spektrum von (Neben-)Wirkungen erwartet werden kann. Bei Verwendung als Immunsuppressivum zur Verhinderung der Transplantatabstoßung treten auf: Nephrotoxizität, Neurotoxizität, gastro-intestinale Effekte (Diarrhoe), kardiovaskuläre Effekte (Hypertension, myokardiale Hypertrophie), Hyperglykämie, Hyperkaliämie, Hypercholesterinämie, und infektiöse Komplikationen; die Liste der weniger häufigen unerwünschten Wirkungen wäre zu lang für diesen Artikel. Dennoch muss hervorgehoben werden, dass Tacrolimus weniger häufig zu Komplikationen führt und Cyclosporin A in dieser Hinsicht überlegen ist. Langzeitvergleiche zeigen Gleichwertigkeit bei systemischer Therapie, ggf. bessere Verträglichkeit von Tacrolimus (12–14). Seit Beginn der Organtransplantations-Ära vor ca. 30 Jahren haben sich Lymphome (15) und Hautkrebs (16) als häufigste mit systemischer Immunsuppression verbundene Krebsformen erwiesen. Verschiedene Transplantatformen, unterschiedlichste immunsuppressive Therapien und der lange Beobachtungszeitraum machen die Interpretation der erhöhten Inzidenzen verschiedener Tumoren schwer. Dennoch häufen sich Berichte, in denen beispielsweise Cyclosporin A oder auch HIV direkt mit dem Auftreten von Tumoren in Zusammenhang gebracht wird (17,18). Das Auftreten von malignen Veränderungen scheint deshalb nicht von der speziellen Therapie, sondern von der mangelnden Immunantwort begünstigt zu werden (19), und abhängig von Stärke und Dauer solcher Behandlung zu sein.

Wie bei anderen immunsuppressorischen Verbindungen ist deshalb auch bei lokal angewendetem Tacrolimus grundsätzlich von erhöhtem Risiko für Photokarzinogenese auszugehen. Dies ist aus zweierlei Hinsicht von besonderem Interesse: Zunächst stellt Lichttherapie einen wichtigen Bestandteil des Therapiearsenals bei atopischer Dermatitis dar, die Gefahr akkumulierender Schäden ist hier also offensichtlich. Weiterhin muss das atopische Ekzem bei vielen Patienten dauerhaft behandelt werden, ebenfalls mit der Gefahr kumulativer Schäden. Letztlich wird häufig schon in früher Kindheit mit der Behandlung begonnen, mit bisher nicht ausreichend erforschten Konsequenzen (20). Die besondere Gefahr in der topischen Behandlung mit Tacrolimus liegt demnach in der (falschen) Annahme, dass aufgrund der mangelnden systemischen Wirkung keine nennenswerte Immunsuppression erfolgt, die sich erst langfristig negativ manifestieren kann oder könnte. Auch hier gilt wohl: Keine Wirkung ohne Nebenwirkung!

### Pharmakotherapie des atopischen Ekzems

Das subjektiv dominierende Symptom Juckreiz stellt eine besondere Herausforderung dar. Kratzen, der

mechanische Reiz und resultierende kleine Verletzungen der Haut führen zur Ausbildung des typischen lichenifizierten Ekzems auf extrem trockener und risiger Haut, durch die externe Reizstoffe leichter eindringen können, so den Juckreiz weiter verstärken und die Neurodermitis verschlechtern. Ziel der Behandlung ist deshalb die Vorbeugung von Juckreiz, und dadurch die Verminderung der Häufigkeit von Krankheitsschüben und des Einsatzes von potenten Wirkstoffen. Behandelt wird üblicherweise mit antiinflammatorischen Externa, Glukokortikoiden der Klassen I und II in der Erhaltungstherapie, und den Klassen III und IV für akute Krankheitsschübe, ggf. Bufexamac, Teerprodukten und zusätzlich systemischen und topischen Antihistaminika. Die Behandlung der trockenen Haut ist Kernbestandteil jeder Therapie, muss dem jeweiligen Krankheitsbild angepasst und häufig im Verlauf variiert werden.

### Zusammenfassung

Tacrolimus stellt aufgrund seines Wirkungs-/Nebenwirkungsprofils eine vorteilhafte Bereicherung dieser Therapiemöglichkeiten und eine Alternative zur Anwendung von Glucocorticoiden dar. Als wesentliche Anwendungsbeschränkung im engeren Sinn, d.h. im direkten Zusammenhang mit der zu behandelnden Erkrankung, sind nur Infektionen der Haut anzusehen. Da Tacrolimus nicht zu Hautatrophie führt, die bei langdauernder Steroidbehandlung befürchtet werden muss, ist mit deutlicher Zunahme der Verwendung von Tacrolimus und seinen Nachfolgepräparaten in den kommenden Jahren zu rechnen, zunehmend auch mit so genannten „off label“ Anwendungen, und über Zeiträume deren Sicherheit nicht geklärt ist, denn leider ist eine definitive Einschätzung der langfristigen Risiken von Tacrolimus bisher noch nicht möglich. Darüber hinaus droht in der derzeit vorherrschenden Euphorie über diese neue Behandlungsmöglichkeit mit ihren erheblichen Vorteilen gegenüber bisherigen Therapien die Gefahr, der Immundefizienz-Karzinogenese aus dem Blick zu geraten. Wenn dann noch geschicktes Marketing (!) neue Indikationen schafft (auf dem kürzlich stattgefundenen World Congress of Dermatology entstand der Eindruck, dass Tacrolimus et al. bestens zur Behandlung des atopischen Gesichtserytems im Kindesalter geeignet sei)...

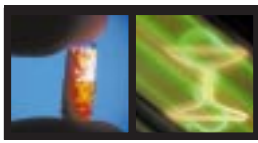
Es steht zu hoffen, dass langfristige Studien bereits im Gange sind, die behandelnden Ärzte und Apotheker ein Wort der Warnung ihren Patienten gegenüber nicht vergessen, und ein böses Erwachen ausbleibt.

### Literatur:

1. Ruzicka, T. and Wuethrich, B. (1997) Deutsches Ärzteblatt **94**(26), C-1327-C1331
2. Lichtenstein, P., Holm, N. V., Verkasalo, P. K., Iliadou, A. Kaprio, J., Koskenvuo, M., Pukkala, E., Skythe, A., and Hemminki, K. (2000) N Engl J Med **343**(2), 78-85.
3. von Mutius, E., Weiland, S. K., Fritsch, C., Duhme, H. and Keil, U. (1998) Lancet **351**(9106), 862-6.
4. von Mutius, E., Fritsch, C., Weiland, S. K., Roll, G., and Magnussen, H. (1992) Bmj **305**(6866), 1395-9.



EIN REFERAT  
AUS DER  
PHARMAZEUTISCHEN  
WISSENSCHAFT



## &gt;&gt; FORTSETZUNG von SEITE 10

5. Weiland, S. K., von Mutius, E., Hirsch, T., Duhme, H., Fritzsche, C., Werner, B., Husing, A., Stender, M., Renz, H., Leupold, W. and Keil, U. (1999) Eur Respir J **14**(4), 862-70.
6. Eedy, D. J. (2001) Br J Dermatol **145**(3), 380-4.
7. Krutmann, J. and Grewe, M. (1996) Allergologie **19**(10), 449-451
8. Nghiem, P., Pearson, G. and Langley, R. G. (2002) J Am Acad Dermatol **46**(2), 228-41.
9. Zabawski, E. J., Costner, M., Cohen, J. B. and Cockerell, C. J. (2000) Int J Dermatol **39**(10), 721-7.
10. Nasr, I. S. (2000) Clin Exp Dermatol **25**(3), 250-4.
11. Bos, J. D., and Meinardi, M. M. (2000) Exp Dermatol **9**(3), 165-9.
12. Henry, M. L. (1999) Clin Transplant **13**(3), 209-20.
13. Groetzner, J., Meiser, B. M., Schirmer, J., Koglin, J., vScheidt, W., Klaus, V., Cremer, P., Reichenspurner, H. and Reichart, B. (2001) Transplant Proc **33**(1-2), 1461-4.
14. Vincenti, F., Jensik, S. C., Filo, R. S., Miller, J. and Pirsch, J. (2002) Transplantation **73**(5), 775-82.
15. Opelz, G. and Henderson, R. (1993) Lancet **342**(8886-8887), 1514-6.
16. Berg, D. and Otley, C. C. (2002) J Am Acad Dermatol **47**(1), 1-17; quiz 18-20.
17. Kirby, B., Owen, C. M., Blewitt, R. W. and Yates, V. M. (2002) J Am Acad Dermatol **47**(2 Suppl), S165-7.
18. Nguyen, P., Vin-Christian, K., Ming, M. E. and Berger, T. (2002) Arch Dermatol **138**(6), 758-63.
19. Otley, C. C. (2002) Arch Dermatol **138**(6), 827-8.
20. Gesundheit, B., Cividalli, G., Freeman, A., Yatziv, S., Koren, G. and Baruchel, S. (2001) Eur J Haematol **66**(5), 347-51.



EIN REFERAT  
AUS DER  
PHARMAZEUTISCHEN  
WISSENSCHAFT

**Apotheker Dr. med. Martin Behne**

Geboren 1959 in Rheine, Westfalen. Nach Schule und Militärdienst Beginn des Pharmaziestudiums an der Westfälischen Wilhelms Universität in Münster; Approbation als Apotheker 1986. Medizinstudium an der Heinrich-Heine Universität in Düsseldorf; Promotion zum Dr.med. bei Prof. Eike Noack am Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 1996. AiP bei Prof. Noack in Düsseldorf und Prof. Breitbart, Dermatologisches Zentrum Buxtehude; Approbation als Arzt 1997. Danach Post-doctoral Research Fellow bei Prof. Elias, UCSF. Derzeit Assistant Professor, Department of Dermatology, University of California San Francisco

**Kurz notiert****Kneipp-Bund NRW Lehr- und Informationstagung in Tecklenburg**

Im reizvoll gelegenen, aufstrebenden Kneipp-Kurort Tecklenburg hatte der Kneipp-Landesverband NRW die Führungskräfte seiner Vereine zur diesjährigen Lehrtagung am 14. und 15.9. eingeladen. Der Landesverband NRW ist mit seinen 33000 Mitgliedern der größte im Kneipp-Bund. „Kneipp – Kommunikation – Kooperation“ war das Motto der Tagung und gleichzeitig das Einführungsreferat von Prof. Dr. A.W. Meyer. Der Landesvorsitzende Günter Puhe begrüßte Gäste aus Politik, Kneipp-Bund und Sport wie den stellvertretenden Landrat, den Bürgermeister die Vertreterin des Kneipp-Präsidiums, Mitglieder des Landessportbundes und die Delegierten der Vereine. In fünf Arbeitskreisen wurde auf den verschiedensten Gebieten praktisches Wissen für die Vereine vermittelt.

**I Kneipp von A bis Z**

Stellte anhand der fünf Säulen der Kneipp-Lehre (Wasser – Bewegung – Kräuter – Ernährung – Innere Ordnung) dar. Alle vermittelten Themen wurden mit praktischen Übungen, Wassertreten, Gymnastik, Kräutergarten, Ernährungsbeispielen und Ordnungstherapie belegt.

**II Wanderführer**

Eine Kompaktschulung mit Wanderung und allen dazugehörigen Gebieten, von der Planung bis zu Sicherheitsfragen.

**III Kommunikation**

Hier wurde vom Landessportbund das Internetportal sowie das Informations- und Schulungssystem vorgestellt.

**IV Präventionsangebote, Qualitätssiegel, Qualitätsmanagement, Zusammenarbeit mit den Krankenkassen**

Mit verwendbaren Beispielen für eine aktuelle Hilfe für die Vereine.

**V Rechts- und Finanzfragen im Kneipp-Verein**

Unter dem Motto: „Sie fragen – wir antworten“ Antworten auf immer wieder auftauchende Fragen.

Wissenschaftliche Grundlagen von Kneipp-Anwendungen bei Rheuma und Arthrose waren das Thema von Dr. Ulrich Cordes – Orthopädie Osnabrück –, der seinen Zuhörern in spannender Weise das Thema näher brachte und erstaunlich viele naturheilkundliche Anwendungen wissenschaftlich belegen konnte. Hier sprach der begeisterte Kneipp-Arzt mit Kompetenz und praktischem Wissen.

In seiner Schlussrede fasste der Landesvorsitzende der Arbeitstagung zusammen, berichtete über die Reaktivierung von Kneipp-Vereinen und wies auf das im nächsten Jahr stattfindende 40-jährige Bestehen des Landesverbandes, das in Porta Westfalica gefeiert werden soll, hin.

Eine gelungene Tagung, die auch bei gemeinsamen Mahlzeiten und einem gemütlichen Abendessen Gelegenheit zum Informations- und Gedankenaustausch gab.

gez. Hans Joachim Keller