

Kassenärztliche Bundesvereinigung  
Herbert-Lewin-Platz 2  
10623 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Auf dem Seidenberg 3a  
53721 Siegburg

**KLINIK FÜR DERMATOLOGIE,  
VENEROLOGIE UND ALLERGLOGIE**  
Direktor: Prof. Dr. med. W. Sterry



Klinik mit zertifiziertem  
Qualitätsmanagementsystem nach  
DIN EN ISO 9001:2000

**ALLERGIE-CENTRUM-CHARITÉ**  
Prof. Dr. med. T. Zuberbier



**Sprechstunden für Atopische Dermatitis, Nahrungsmittelallergie  
und Berufsdermatologie/Umweltmedizin**  
Prof. Dr. med. M. Worm

**Sprechstunden für Urtikaria, Angioödem und Mastozytose**  
Prof. Dr. med. M. Maurer

**Interdisziplinäre allergologisch-pneumologische Sprechstunde**  
Prof. Dr. med. K.-C. Bergmann

Tel. +49 30 450 518 058 Fax +49 30 450 518 958  
[www.allergie-centrum-charite.de](http://www.allergie-centrum-charite.de)  
[www.ecarf.org](http://www.ecarf.org)

Zeichen: Zu

Berlin, den 24.01.2008

**Betreff: Offener Brief an die KBV und G-BA zum Einsatz der topischen Calcineurininhibitoren als  
Stellungnahme bezüglich der Juli-Ausgabe von „Wirkstoff Aktuell“**

Sehr geehrte Damen und Herren,

in einem gemeinsamen Verbund mit niedergelassenen Kinderärzten, Hautärzten und der Charité haben wir uns über längere Zeit mit Ihren Hinweisen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Pimecrolimus und Tacrolimus auseinandergesetzt.

Aus unserer Sicht ist Ihnen bei der Abfassung des Berichtes 1. ein methodischer Fehler zur wirtschaftlichen Verordnungsweise unterlaufen und 2. müssen die von Ihnen genannten Empfehlungen zur Berechnung und sicheren Anwendung durch neue Daten durchaus noch ergänzt werden.

1. Der methodische Fehler liegt eindeutig in der Berechnung der Kosten. Der Vergleich stützt sich ausschließlich auf die korrekt dargegebenen Kosten pro Gramm Präparat. Dies ist jedoch ein in der

Dermatologie grundsätzlich nicht zulässiges Verfahren zum Vergleich verschiedener Wirkstoffe, da es nicht die tatsächlich verwendete Menge eines Präparates in der täglichen Anwendung widerspiegelt.

Entscheidend ist zum einen die Wirkstärke an den Zielrezeptoren, analog dem Verbrauch bei intern angewandeter Medikation (um ein Beispiel aus der Allergologie zu nehmen, 120 mg Fexofenadin entsprechen 10 mg Loratadin). Zum anderen ist in der Dermatologie jedoch sehr entscheidend, wie groß die behandelbare Hautfläche pro Gramm Präparat ist. Diese Fläche ist sehr unterschiedlich und hängt von der Galenik des Präparates ab. Während es als Faustregel gelten kann, dass eine Creme oder Lotion deutlich leichter verteilbar ist als eine Salbe, gibt es jedoch auch unter den verschiedenen Cremes deutliche Unterschiede.

Wir haben bei unseren eigenen Patienten beispielsweise festgestellt, dass bei einer atopischen Dermatitis im Gesichtsbereich mit der klassischen periorbikulären und perioralen Betonung die verwendeten Pimecrolimusmengen im Alltag oft nur 0,1 g/Tag betragen, während von kortikosteroidhaltigen Cremes wie z. B. Dermoxin oder Dermatop-Creme im Durchschnitt mit 0,5 g/Tag auf den gleichen Arealen verteilt werden.

Dies liegt an der unterschiedlichen Struktur der Cremes. Unsere eigenen Erfahrungen decken sich mit Angaben aus der Literatur, so haben Backer et al. In einer Studie in Belgien unter Alltagsbedingungen 416 Patienten über 12 Monate verfolgt. Bei dieser Studie an leicht bis schwer von atopischer Dermatitis Betroffenen durften die Patienten alle betroffenen Körperbereiche ad libitum mit der Pimecrolimuscreme behandeln. Hierbei zeigt sich, dass der durchschnittliche Verbrauch 104,4 g/Jahr betrug. Dies entspricht einem täglichen Verbrauch von 0,28 g. Experimentell benötigt man zur einmaligen Anwendung bei typischem Befall der periorbitalen und Wangenregion nur 0,044g Pimecrolimuscreme (eigene Daten, Allergie-Centrum-Charité).

Im Gegenzug hierzu gibt es Studien zur täglichen Verbrauchsmenge von Kortisonpräparaten, z. B. unter ähnlichen Bedingungen wie Backer et al. einen Steroidcreme-Verbrauch von 304 g/6 Monate, dies bedeutet 1,67 g/d. [1]

Zusammenfassend kann der Schlusssatz in Ihrer Mitteilung, dass die Kosten-Nutzen-Analysen eine Überlegenheit von TCS gegenüber Pimecrolimus und Tacrolimus prinzipiell haben, keineswegs aufrecht erhalten werden.

2. In Ihrer Mitteilung beruht die Empfehlung zur zeitlichen Anwendungsbeschränkung auf unzureichenden Erkenntnissen über die Langzeitsicherheit bei den neuen Wirkstoffen Pimecrolimus/Tacrolimus im Vergleich zu den altbekannten Steroiden. Grundsätzlich ist ein erhöhtes Malignitätsrisiko bei systemischer Immunsuppression sowohl bei Calcineurin-Inhibitoren als auch Kortikosteroiden bekannt. Ebenso gibt es jedoch bisher keinerlei Hinweise durch Studien, dass bei topischer Anwendung von Calcineurin-Inhibitoren dieses Malignitätsrisiko besteht. Gegenwärtig werden die Präparate daher von den Fachgesellschaften allgemein als sicher eingestuft. Hervorzuheben ist hierbei, dass ausgiebige Studiendaten zur Sicherheit der Calcineurin-Inhibitoren bereits vorliegen. Im Gegensatz liegen für die topischen Kortikosteroide, für die ein höheres Malignitätsrisiko vom Wirkprinzip zu erwarten ist, (neben der Suppression der T-Zellen unterdrücken Kortikosteroide noch multiple andere Prozesse in der dermalen Abwehr) keine Sicherheitsstudien vor.

Neue Ergebnisse einer Untersuchung an fast 300.000 exponierten Personen ergaben bezüglich des Lymphom-Risikos eine OR von 0,8 für Tacrolimus und Pimecrolimus, jedoch ein erhöhtes Risiko für Steroide (OR 1,5 für orale Gabe, 1,2 für stark wirksame, 1,1 für schwach wirksame topische Steroide).

Aus diesem Grund müsste die Schlussfolgerung lauten, dass die Sicherheit von Pimecrolimus und Tacrolimus auf Grund der bisherigen Studienlage deutlich höher einzuschätzen ist als für Kortikoidsteroidpräparate.

In der praktischen Handhabung wäre es daher sehr viel sinnvoller, nicht nur auf eine zeitliche Anwendungsbeschränkung hinzuweisen, sondern die Empfehlung auszusprechen, dass grundsätzlich topische immunsupprimierende Therapien als Intervalltherapie verwendet werden sollten. Hierbei gilt es herauszustreichen, dass es sich bei der Angabe von bis zu 6 Wochen um das Intervall, nicht jedoch um die Jahres- oder gar Lebenstherapiezeit handelt.

Der wesentliche Punkt ist hierbei klar zu stellen, dass eine Erkrankung, die chronisch ist, auch eine chronische Therapie erfordert.

Die rechtzeitige Intervalltherapie ist insbesondere zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von hoher Bedeutung. Aus Studien [2] kann man ersehen, dass Neurodermitispatienten oft beim Auftreten eines Schubes (Im Durchschnitt erleiden sie ca. 13 pro Jahr) zunächst abwarten (in median 6,1 Tage). Durch diese Verzögerung wird insgesamt mehr wirkstoffhaltige Creme benötigt als bei einer frühzeitigen Therapie eines Schubes, durch die das Einwandern von Infiltratzellen frühzeitig gestoppt werden kann.

Da uns sowohl die Gesundheit unserer Patienten als auch das ethische ärztliche Handeln sehr am Herzen liegt, wären wir Ihnen sehr dankbar, wenn sie unseren Beitrag auch als Leserbrief mit Ihrer Stellungnahme zur Einladung einer erneuten Diskussion drucken könnten. Wir denken, dass es hier eine gemeinsame Verantwortung der KBV, der Kommission der deutschen Ärzteschaft als auch der in Praxis und Universität tätigen Ärzte ist, den Dialog aufrecht zu erhalten. Nur hierdurch kann eine sowohl optimal medizinische als auch wirtschaftliche Verordnungsweise erreicht werden. Um diesen Diskussionsprozess möglichst schnell und flächendeckend umzusetzen, senden wir dieses Schreiben bewusst als offenen Brief in Kopie an die betroffenen Fachgesellschaften und den BPI.

Gern stehen wir für Rückfragen jederzeit zur Verfügung.



Prof. Dr. T. Zuberbier  
Allergie-Centrum Charité,  
Klinik für Dermatologie,  
Venerologie und Allergologie,  
Berlin



Dr. med. C. Möllering  
niedergelassener Facharzt  
für Kinder- und Jugendmedizin,  
Berlin



Dr. med. U. Hein  
niedergelassener Facharzt  
Dermatologie und Venerologie,  
Allergologie / Psychotherapie  
Berlin

elektronischer Brief mit eingescannten Unterschriften, gesendet an:

- Kassenärztliche Bundesvereinigung
- Gemeinsamer Bundesausschuss
- Deutsche Dermatologische Gesellschaft
- Ärzteverband Deutscher Allergologen e.V.
- Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie
- Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.
- Bundesverband der Deutschen Dermatologen
- Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V.
- Deutsches Ärzteblatt
- Firma Novartis
- Firma Astellas

Literatur:

1. De Backer M. et al, Belgian Drug Utilisation Study of Pimecrolimus Cream 1% in Routine Practice in Atopic Dermatitis. J Amer Acad Dermatol 2007; 56(2) Suppl 2: AB 70.
2. Zuberbier T. et al, Patient perspectives on the management of atopic dermatitis (ISOLATE- International Study of Life with Atopic Eczema). J Clin Immunol Allergy 2006; 118: 226-232.
3. Furue M. et al., Clinical dose and adverse effects of topical steroids in daily management of atopic dermatitis. British Journal of Dermatology 2003; 148: 128-133.
4. Arellano FM. et al., Risk of Lymphoma Following Exposure to Calcineurin-Inhibitors and Topical Steroids in Patients with Atopic Dermatitis. J Invest Dermatol 2007; 127(4): 808-16.