

# Topisch pimecrolimus als behandeling voor atopische dermatitis bij zuigelingen, peuters en kleuters

## Achtergrond

Om de opflakkingen en de chronische huidinflammatie bij kinderen met atopische dermatitis te onderdrukken worden topische corticosteroiden als eerste lijnsbehandeling voorgesteld<sup>1,2</sup>. Gezien de bezorgdheid van 80% van de patiënten en zorgverleners over het gebruik van topische corticosteroiden en vermits een derde van de patiënten niet-compliant is omwille van bijvoorbeeld ongewenste effecten<sup>3</sup>, groeit de nood aan een alternatieve behandeling. Hiervoor komen de topische calcineurine inhibitoren zoals pimecrolimus in aanmerking.

## Samenvatting

### Duiding

Marie-Anne Morren, (pediatrisch) dermatoloog, Universitair Ziekenhuis Leuven

### Referentie

Sigurgeirsson B, Boznanski A, Todd C, et al. Safety and efficacy of pimecrolimus in atopic dermatitis: a 5-year randomized trial. *Pediatrics* 2015;135:597-606.

## Bestudeerde populatie

- 2439 zuigelingen tussen 3 en 12 maanden oud met atopische dermatitis, gediagnosticeerd op basis van de voor jonge kinderen aanbevolen **criteria van Seymour**, zich uitbreidend over meer dan 5% van het lichaamsoppervlak en met een **Investigator's Global Assessment (IGA)-score** van 2 tot 3 op 5 (mild tot matig)
- exclusiecriteria: gebruik van systemische corticosteroiden, immunosuppressiva, cytostatica of fotherapie in de voorbije 4 weken; gebruik van tacrolimus of pimecrolimus in de voorbije 2 weken; gebruik van topische corticosteroiden in de voorbije 3 dagen; immuungecompromitteerde patiënten; voorgeschiedenis van maligniteiten; aanwezigheid van virale huidinfecties of klinisch gesurinfecteerd atopisch eczeem.

## Onderzoeksoptzet

- **open-label** multicenter gerandomiseerde studie met twee parallele groepen:
  - ~ groep 1 (n=1 205) kreeg crème met pimecrolimus 1%
  - ~ groep 2 (n=1 213) kreeg crème of zalf met zwak werkzaam corticosteroid (zoals hydrocortison acetaat 1%) of met matig werkzaam corticosteroid (zoals hydrocortison butyraat 0,1%)
- men zette de studiemedicatie verder tot het eczeem volledig verdwenen was of tot zolang de bijsluiter het gebruik toeliet; bij heropflakking van het eczeem herstartte men de studiemedicatie; bij onvoldoende effect mocht men pimecrolimus vervangen door topische corticosteroiden; naast de studiemedicatie kregen alle kinderen een hydraterende onderhoudsbehandeling
- evaluatie van de effectiviteit door bepaling van IGA-score en aangetaste lichaamsoppervlakte; meting van gewicht en lengte tijdens regelmatige consulten in het ziekenhuis
- registratie van ongewenste effecten en opvolging van immuniteit (via meting van antistofniveaus tegen toegediende vaccins, humorale en cellulaire immuunrespons en T-celfunctie)
- duur van de follow-up: 5 jaar.

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: het verschil in voorkomen van klinisch relevante en frequent voorkomende ( $\geq 5\%$ ) ongewenste effecten tussen topisch pimecrolimus en topische corticosteroiden

## Klinische vraag

Wat is gedurende vijf jaar de veiligheid en de effectiviteit van topisch pimecrolimus versus topische corticosteroiden voor de behandeling van milde tot matige atopische dermatitis bij zuigelingen, peuters en kleuters?

- secundaire uitkomstmaat: het verschil in effectiviteit tussen topisch pimecrolimus en topische corticosteroiden
- alle patiënten met minstens één applicatie van de medicatie werden in de analyse opgenomen.

## Resultaten

- geen verschil tussen de pimecrolimus- en de corticosteroiden-groep in de incidentie van de meest frequent voorkomende ongewenste effecten, van klinisch relevante ongewenste effecten (zoals bacteriële en virale infecties) en van ernstige ongewenste effecten (20,5% versus 17,3%) en ernstige infecties (13% versus 12,4%)
- 0,6% van de pimecrolimus- versus 1% van de corticosteroiden-groep stopte de behandeling omwille van ongewenste effecten
- geen verschil tussen beide groepen in antistofrespons na toediening van een derde dosis Hib-vaccin, in stijging van immunoglobulines en daling van perifere T- en B-lymfocyten, in percentage positieve huidtesten voor *Candida* en in T-celfunctie
- geen verschil tussen beide groepen in lengte en groei
- geen verschil tussen de pimecrolimus- en de corticosteroiden-groep in globale en faciale IGA $<2$  ( $>50\%$  in beide groepen) en in aangetaste lichaamsoppervlakte (van 16% naar  $<5\%$ ) na 3 weken en in globale en faciale IGA $<2$  ( $>85\%$  in beide groepen) na 5 jaar
- mediane expositie aan topische corticosteroiden bedroeg 7 dagen in de pimecrolimus- en 178 dagen in de corticosteroiden-groep.

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een langetermijnbehandeling van milde tot matige atopische dermatitis met pimecrolimus of topische corticosteroiden veilig is en het immuunsysteem niet beïnvloedt. Pimecrolimus was corticosteroidsparend. De gegevens suggereren dat pimecrolimus en topische corticosteroiden even effectief zijn en onderbouwen het gebruik van pimecrolimus als eerstelijnsbehandeling bij zuigelingen, peuters en kleuters die lijden aan milde tot matige atopische dermatitis.

Financiering van de studie Novartis Pharmaceuticals en Meda Pharma.

Belangenconflicten van de auteurs verschillende auteurs hadden banden met Novartis, Meda Pharma, Astellas of Valeant.

## Methodologische beschouwingen

Deze pragmatische studie, die zeer goed aanleunt bij de dagelijkse praktijk van de behandeling van atopische dermatitis bij jonge kinderen<sup>4</sup>, heeft een aantal methodologische tekortkomingen. Zo krijgen we weinig informatie over de randomisatieprocedure, behalve dat men **stratificeerde** volgens centrum en leeftijdsgroep (tussen 3 en 6 maanden versus tussen 6 en 12 maanden). Demografische kenmerken en ernst van het eczeem bij de start van de studie zijn echter wel vergelijkbaar tussen beide groepen. De steekproefgrootte is berekend om met  $\geq 80\%$  power een equivalente incidentie van ongewenste effecten tussen beide groepen te kunnen aantonen. Op basis van deze studie is het dus niet mogelijk om uitspraken te doen over de superioriteit op vlak van effectiviteit of veiligheid van één van beide producten<sup>5</sup>. De interventie verliep open label en het is niet duidelijk in hoeverre de effectbeoordelaars geblindeerd waren. Daarom is het niet zeker of de registratie van ongewenste effecten in beide groepen even minutieus verlopen is. Evenmin is het duidelijk of er **crossover** was tussen beide groepen. De evaluatie van de effectiviteit gebeurde wel met objectieve meetinstrumenten. Zowel voor veiligheid als voor effectiviteit werden alle patiënten met minstens één applicatie van de medicatie in de analyse opgenomen. De statistische analyse van de T-celfunctietesten wordt echter niet weergegeven.

## Resultaten in perspectief

In deze gerandomiseerde klinische studie met bijna 2500 kinderen met atopische dermatitis zag men geen verschil in ongewenste effecten, noch in de invloed op het immuunsysteem tussen pimecrolimus en topische corticosteroiden. De resultaten van deze studie liggen daarom in lijn met een analoge studie uitgevoerd bij kinderen ouder dan 2 jaar met matig tot ernstig atopisch eczeem. Ook hier zag men geen verschil in immunologische respons op het pneumokokkenvaccin tussen een groep die tacrolimus en een groep die topische cortico-

steroiden kreeg<sup>6</sup>. De bevestiging dat er geen invloed op het immuunsysteem bestaat, doet de vrees dalen dat deze medicatie carcinogeen zou kunnen zijn. Na 5 jaar zag men in de huidige studie slechts 2 patiënten met een maligne aandoening in de corticosteroiden- en 1 met een goedaardige tumor in de pimecrolimus-groep. Eerdere langetermijnstudies van eczeempatiënten behandeld met topische calcineurine-inhibitoren waren reeds geruststellend<sup>7-9</sup>.

Hoewel hiervoor niet opgezet kon deze studie evenmin een verschil in effectiviteit tussen pimecrolimus en topische corticosteroiden aantonen. Omdat men in de controlegroep niet registreerde in hoeverre men een zwak of matig werkzaam corticosteroid gebruikte, kunnen we de reële sterkte van pimecrolimus niet nauwkeurig inschatten. Kinderen in de pimecrolimus-groep werden wel gemiddeld meer dagen met een actief product (pimecrolimus of topisch corticosteroid) behandeld dan kinderen in de corticosteroiden-groep, wat er misschien toch zou kunnen op wijzen dat pimecrolimus minder goed presteerde. In dit verband vermelden we nog dat een meta-analyse onlangs aantoonde dat de werkzaamheid van tacrolimus beter is dan deze van pimecrolimus<sup>10</sup>. Of dit ook geldt voor jonge kinderen is echter nog niet duidelijk. Wat we wel mogen concluderen uit de hier besproken studie is dat pimecrolimus corticosteroidsparend werkt. Tot slot moeten we ook vermelden dat we geen conclusies mogen trekken over de effectiviteit en de veiligheid van pimecrolimus bij kinderen met ernstig eczeem, waar de nood aan topische corticosteroiden hoger is. Het is anderzijds een gemiste kans om in de hier besproken grote studie geen controlegroep zonder actieve behandeling (bijvoorbeeld alleen met hydraterende crème) op te nemen en het voorkomen van astma niet te bestuderen.

## Referenties

1. Dirven-Meijer PC, De Kock CA, Nonneman MM, et al. NHC-Standaard Eczeem. Huisarts Wet 2014;57:240-52.
2. Atopische dermatitis bij kinderen: klinisch beeld, diagnose en behandeling. Duodecim Medical Publications. Laatste update: 3.12.2009.
3. Aubert-Wastiaux H, Moret L, Le Rhun A, et al. Topical corticosteroid phobia in atopic dermatitis: a study of its nature, origins and frequency. Br J Dermatol 2011;165:808-14.
4. Michiels B. Wat is er zo speciaal aan pragmatische klinische studies? Minerva 2014;13(10):129.
5. Chevalier P. Equivalentiestudies tegenover inferioriteits- en superioriteitsstudies. Minerva 2009;8(7):104.
6. Hofman T, Cranswick N, Kuna P, et al; International Tacrolimus Ointment Study Group. Tacrolimus ointment does not affect the immediate response to vaccination, the generation of immune memory, or humoral and cell-mediated immunity in children. Arch Dis Child 2006;91:905-10.
7. Legendre L, Barnette T, Mazereeuw-Hautier J, et al. Risk of lymphoma in patients with atopic dermatitis and the role of topical treatment: a systematic review and meta-analysis. J Am Acad Dermatol 2015;72:992-1002.
8. Margolis DJ, Hoffstad O, Bilker W. Lack of association between exposure to topical calcineurin inhibitors and skin cancer in adults. Dermatology 2007;214:289-95.
9. Margolis DJ, Abuabara K, Hoffstad OJ, et al. Association between malignancy and topical use of pimecrolimus. JAMA Dermatol 2015;151:594-9.
10. Martins JC, Martins C, Aoki V, et al. Topical tacrolimus for atopic dermatitis. Cochrane Database Syst Rev 2015, Issue 7.

## Besluit van Minerva

Op basis van deze pragmatische open-label gerandomiseerde klinische studie kunnen we besluiten dat topisch pimecrolimus even veilig en waarschijnlijk even werkzaam is als zwakke tot matig werkzame topische corticosteroiden bij zuigelingen, peuters en kleuters met milde tot matige atopische dermatitis.

## Voor de praktijk

De NHC-standaard<sup>1</sup> beveelt aan om vanaf matig ernstig atopisch eczeem (matige roodheid, licht oedeem en krabeffecten) naast een hydraterende crème of zalf te starten met een zwak werkzaam topisch corticosteroid. Het effect van de behandeling wordt na 2 weken geëvalueerd. Bij verbetering moet de behandeling geleidelijk aan afgebouwd worden. Bij verslechtering wordt gestart met een matig werkzaam topisch corticosteroid. De Duodecim-richtlijn beveelt vanaf de leeftijd van 2 jaar pimecrolimus of tacrolimus aan voor therapieresistente atopische dermatitis<sup>2</sup>. De huidige studie toont aan dat topische zwakke tot matig werkzame corticosteroiden en topisch pimecrolimus even veilig en waarschijnlijk even werkzaam zijn bij jonge kinderen met milde tot matige atopische dermatitis. Op dit moment is noch topisch pimecrolimus, noch topisch tacrolimus geregistreerd voor gebruik bij kinderen jonger dan 2 jaar.