



Ivermectin

Die wichtigsten Fakten auf einen Blick (Drug Facts)

Indikation: Topische Behandlung von entzündlichen Läsionen der (papulopustulösen) Rosazea bei Erwachsenen.

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise: Ivermectin-Creme kann wie die bereits zur Verfügung stehenden topischen Zubereitungsformen von Metronidazol und Azelainsäure zur Behandlung der Rosazea papulopustulosa eingesetzt werden. Studiendaten belegen im Vergleich zu Placebo die Wirksamkeit und im Vergleich zu Metronidazol eine mäßige (wenn auch statistisch signifikante) Überlegenheit und gleiche Verträglichkeit bei der papulopustulösen, nicht aber bei der nur erythematösen Form.

Wirkungsweise: Ivermectin ist ein makrozyklisches Lacton (Makrolid) und gehört zur Klasse der Avermectine. Ivermectin entfaltet antientzündliche Wirkungen durch Hemmung der Lipopolysaccharid-induzierten Produktion entzündlicher Zytokine.

Kontraindikationen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels.

Warnhinweise: Ivermectin wurde bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen nicht untersucht. Das Arzneimittel enthält: Cetylalkohol und Stearylalkohol, Methyl-4-hydroxybenzoat (E 218), Propyl-4-hydroxybenzoat (E 216) und Propylenglycol, die selten örtlich begrenzte Hautreaktionen (z. B. Kontaktdermatitis) hervorrufen können.

Kosten: Die Kosten für Ivermectin betragen 77 € für drei Monate.

| | Studie 18170 | | Studie 18171 | |
|---|----------------------|-------------------------|----------------------|-------------------------|
| | Placebo (n = 232) | Ivermectin (n = 451) | Placebo (n = 229) | Ivermectin (n = 459) |
| Investigator Global Assessment (IGA) (Gesamturteil des Prüfarztes) | | | | |
| Anzahl der auf der IGA-Skala in Woche 12 als abgeheilt oder fast abgeheilt eingestufteten Patienten | 27 (11,6 %) | 173 (38,4 %) | 43 (18,8 %) | 184 (40,1 %) |
| p-Wert vs. Placebo | – | < 0,001 | – | < 0,001 |

Topische Behandlung von entzündlichen Läsionen der (papulopustulösen) Rosazea bei Erwachsenen

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise (1-6)

- Die Klassifikation der kutanen Rosazea umfasst ein Vorstadium (Rosazea-Diathese) und drei Hauptstadien (Stadium 1: Rosazea erythematososa; Stadium 2: Rosazea papulopustulosa; Stadium 3: glandulär-hyperplastische Rosazea).
- Bei allen kutanen Rosazea-Subtypen sollten milde Reinigungsmittel (ph-neutral), Feuchtigkeitsspender und Breitspektrum-Sonnenschutzmittel (Sonnenschutzfaktor ≥ 30) verwendet werden.
- First-line-Therapie für die Rosazea erythematososa sind topische Zubereitungen von Metronidazol 0,75 % oder Azelainsäure-Gel 15 %.
- Zur Behandlung eines persistierenden Gesichtserythems (Rosazea erythematososa-teleangiectatika) kann Brimonidin, ein Vasokonstriktor, eingesetzt werden.
- Für die Therapie der Rosazea papulopustulosa stehen topisches Metronidazol 0,75 %, Azelainsäure-Gel 15 % und Ivermectin-Creme zur Verfügung.
- Schwere und leichte, aber therapieresistente Formen der Rosazea papulopustulosa können den Einsatz von Doxycyclin erforderlich machen.
- Bei Nichtansprechen einer topischen (Metronidazol, Azelainsäure oder Ivermectin) oder systemischen (Doxycyclin) Therapie kann bei der Rosazea papulopustulosa eine Kombination beider Therapiestrategien versucht werden.

Frühe Nutzenbewertung von Ivermectin nach § 35a SGB V (7)

- Für die frühe Nutzenbewertung von Ivermectin hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) Azelainsäure oder Metronidazol (topisch) oder Doxycyclin (oral) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Gemäß G-BA-Beschluss vom 27.11.2015 gilt der Zusatznutzen als nicht belegt. Der pharmazeutische Unternehmer hatte kein Dossier eingereicht.

Wirkungsweise (1;8)

Ivermectin ist ein makrozyklisches Lacton (Makrolid) und gehört zur Klasse der Avermectine. Ivermectin entfaltet anti-entzündliche Wirkungen durch Hemmung der Lipopolysaccharid-induzierten Produktion entzündlicher Zytokine. In Tiermodellen der Hautentzündung wurden anti-entzündliche Eigenschaften von kutanem Ivermectin beobachtet. Ivermectin tötet auch Parasiten, hauptsächlich durch selektive und hochaffine Bindung an Glutamat-aktivierte Chloridkanäle, die sich in Nerven und Muskelzellen Wirbelloser befinden. Der Wirkmechanismus von

Ivermectin bei der Behandlung entzündlicher Läsionen der Rosazea ist aber noch nicht endgültig geklärt, beruht vermutlich sowohl auf den anti-entzündlichen Wirkungen von Ivermectin als auch auf der Abtötung von Demodex-Milben, die bei der Pathogenese der Rosazea eine Rolle spielen könnten. Der Effekt von Ivermectin auf Demodex-Milben wurde in keiner der vorgelegten Studien untersucht. Die Behandlungszeit bis zu einem relevanten Wirkungseintritt kann drei Monate und länger dauern.

Wirksamkeit (1;8)

In zwei placebokontrollierten Zulassungsstudien mit identischem Studiendesign (Studie 18170, n = 683; Studie 18171, n = 688) erreichten in Woche 12 mit 38,4 % (n = 173) bzw. 40,1 % (n = 184) signifikant mehr Patienten unter Ivermectin den primären Endpunkt Investigator-Global-Assessment(IGA)-Score von 0 (erscheinungsfrei) oder 1 (fast erscheinungsfrei) als unter Placebo (11,6 % in Studie 18170 und 18,8 % in Studie 18171; jeweils $p < 0,001$).

In einer randomisierten, verblindeten Parallelgruppenuntersuchung (Studie 40173) wurde die Wirksamkeit von einmal täglich Ivermectin gegenüber zweimal täglich Metronidazol (topisch)

über einen Zeitraum von 16 Wochen verglichen. Die Behandlung mit Ivermectin erwies sich im Vergleich mit Metronidazol hinsichtlich der mittleren prozentualen Veränderung der Anzahl entzündlicher Läsionen (primärer Endpunkt) als signifikant überlegen (83,0 % vs. 73,7 %; $p < 0,001$). In dem sekundären Endpunkt IGA-Score war Ivermectin in Woche 16 Placebo signifikant überlegen (IGA 0 oder 1: 84,9 % vs. 75,4 %; $p < 0,001$). Die Inzidenz der Nebenwirkungen unterschied sich zwischen beiden Behandlungsarmen nicht (32,4 % im Ivermectin-Arm vs. 33,1 % im Metronidazol-Arm).

Tabelle 1

| | Studie 18170 | | Studie 18171 | |
|---|----------------------|-------------------------|----------------------|-------------------------|
| | Placebo (n = 232) | Ivermectin (n = 451) | Placebo (n = 229) | Ivermectin (n = 459) |
| primärer Endpunkt Investigator Global Assessment (IGA) (Gesamturteil des Prüfarztes) | | | | |
| Anzahl der auf der IGA-Skala in Woche 12 als abgeheilt oder fast abgeheilt eingestufteten Patienten | 27 (11,6 %) | 173 (38,4 %) | 43 (18,8 %) | 184 (40,1 %) |
| p-Wert vs. Placebo | – | < 0,001 | – | < 0,001 |
| sekundärer Endpunkt entzündliche Läsionen | | | | |
| mittlere Anzahl entzündlicher Läsionen vor Therapiebeginn | 30,5 | 31,0 | 32,2 | 33,3 |
| mittlere Anzahl entzündlicher Läsionen in Woche 12 | 18,5 | 10,6 | 18,8 | 11,0 |
| mittlere absolute Veränderung der Anzahl entzündlicher Läsionen ab Therapiebeginn bis Woche 12 | –12,0 (–41,6 %) | –20,5 (–64,9 %) | –13,4 (–43,4 %) | –22,2 (–65,7 %) |
| p-Wert vs. Placebo | – | < 0,001 | – | < 0,001 |

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen aus allen Studien waren brennendes Gefühl auf der Haut (1,3 %), Hautreizung (1,0 %), Pruritus (0,8 %) und trockene Haut (0,7 %).

Anzahl der Patienten, bei denen mindestens eine Nebenwirkung auftrat:

- Studie 18170: Ivermectin (40,5 %) vs. Placebo (39,4 %)
- Studie 18171: Ivermectin (36,5 %) vs. Placebo (36,5 %)
- Studie 40173: Ivermectin (32,4 %) vs. Metronidazol (33,1 %).

Anzahl der Patienten, bei denen mindestens eine schwerwiegende Nebenwirkung auftrat:

- Studie 18170: Ivermectin (0,7 %) vs. Placebo (0,4 %)
- Studie 18171: Ivermectin (1,5 %) vs. Placebo (1,7 %)
- Studie 40173: Ivermectin (1,7 %) vs. Metronidazol (1,0 %).

Anzahl der Patienten, die aufgrund einer Nebenwirkung die Therapie abbrachen:

- Studie 18170: Ivermectin (1,5 %) vs. Placebo (2,6 %)
- Studie 18171: Ivermectin (1,3 %) vs. Placebo (2,6 %)
- Studie 40173: Ivermectin (1,3 %) vs. Metronidazol (2,7 %).

Kontraindikationen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- Ivermectin wurde bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen nicht untersucht. Das Arzneimittel enthält: Cetylalkohol und Stearylalkohol, Methyl-4-hydroxybenzoat (E 218), Propyl-4-hydroxybenzoat (E 216) und Propylenglycol, die örtlich begrenzte Hautreaktionen (z. B. Kontaktdermatitis) hervorrufen können.

Wechselwirkungen

- Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.
- Die gleichzeitige Anwendung von Ivermectin mit anderen topischen oder systemischen Arzneimitteln zur Rosazea-Behandlung wurde nicht untersucht.
- In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Ivermectin primär über CYP3A4 metabolisiert wird. Daher ist Vorsicht geboten, wenn Ivermectin gleichzeitig mit potenten CYP3A4-Inhibitoren angewendet wird, da der Plasmaspiegel signifikant erhöht werden könnte.

Nebenwirkungen

häufig
($\geq 1/100$, $< 1/10$)

brennendes Gefühl auf der Haut

gelegentlich
($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Hautreizung, Pruritus, trockene Haut

Hinweise zu besonderen Patientengruppen

Ältere Patienten

Keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Keine Zulassung.

Patienten mit eingeschränkter
Nierenfunktion

Keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit eingeschränkter
Leberfunktion

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ist Vorsicht geboten.

Schwangerschaft und Stillzeit

Nicht empfohlen.

Kosten

| Wirkstoff | Präparat | DDD-Angaben ¹ | Dosis (mg/Tag) ² | Kosten für 3 Monate [€] ³ |
|----------------|---|-----------------------------|--|--------------------------------------|
| topisch | | | | |
| Azelainsäure | Skinoren® 15 % Gel | – | 1 g Gel (150 mg Azelainsäure) | 40,42 ⁴ |
| Ivermectin | Soolantra® 10 mg/g Creme | Standarddosis: 1 g Creme | 1g Creme (10 mg Ivermectin) | 82,59 |
| Metronidazol | Rosiced® 7,5 mg/g Creme | 15 mg | 2 g Creme (15 mg Metronidazol) | 60,39 ⁴ |
| Metronidazol | Metrocreme®, Metro lotion®, Rozex® Gel ⁵ | 15 mg | 2 g Creme/Gel/Lotion (15 mg Metronidazol) | 86,12 86,96 76,92 ⁴ |
| Metronidazol | Generikum 7,5 mg/g Gel | 15 mg | 2 g Gel (15 mg Metronidazol) | 80,92 |

| Wirkstoff | Präparat | DDD-Angaben ⁶ | Dosis (mg/Tag) ² | Kosten für 6 Wochen [€] ³ |
|-------------------|---|--------------------------|--|--------------------------------------|
| systemisch | | | | |
| Doxycyclin | Oraycea® 40 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung | 100 mg | 40 mg | 34,78 |
| Doxycyclin | Generikum 100 mg Tabletten | 100 mg | 100 mg/3 Wochen, dann 50 mg/3 Wochen ⁷ | 9,54 |

Stand Lauertaxe: 01.03.2017

¹Nach (9) für topische Darreichungsformen; ²Dosierung gemäß Fachinformation; bei großflächigem Befall kann sich die zur Behandlung benötigte Menge entsprechend erhöhen; ³Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt; ⁴preisgünstiger Import; ⁵preisgünstiger Import des Originalpräparates Metrogel® 0,75 %; ⁶nach (9) für orale/parenterale Darreichungsformen; ⁷Dosierung für schwere Formen der Rosazea: 1 x 100 mg für 7–21 Tage, dann 1 x 50 mg für 2–3 Wochen (Erhaltungstherapie).

Neben den dargestellten Wirkstärken/Darreichungsformen stehen noch weitere zur Verfügung. Weitere Angaben zu Dosierungen sind den Fachinformationen zu entnehmen. Die Kostendarstellung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

1. Läkemedelsverket: Public Assessment Report (PAR): Soolantra (ivermectin): <https://docetp.mpa.se/LMF/Soolantra%20cream%20ENG%20PAR.pdf>. Stand: 22. März 2015. Letzter Zugriff: 21. November 2016.
2. National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Inflammatory lesions of papulopustular rosacea: <https://www.nice.org.uk/advice/esnm68/chapter/Key-points-from-the-evidence>. Published date: 19 January 2016. Letzter Zugriff 21. November 2016.
3. Taieb A, Ortonne JP, Ruzicka T et al.: Superiority of ivermectin 1% cream over metronidazole 0.75% cream in treating inflammatory lesions of rosacea: a randomized, investigator-blinded trial. *Br J Dermatol* 2015; 172: 1103-1110.
4. Stein L, Kircik L, Fowler J et al.: Efficacy and safety of ivermectin 1% cream in treatment of papulopustular rosacea: results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled pivotal studies. *J Drugs Dermatol* 2014; 13: 316-323.
5. Scottish Medicines Consortium: Ivermectin (Soolantra®) – Rosacea: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/ivermectin__Soolantra__FINAL_Nov_2015_for_website.pdf. Date Advice Published: 06112015. Letzter Zugriff: 21. November 2016.
6. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health: CADTH Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0429_complete_Rosiver_Nov-23-15_e.pdf. November 2015. Letzter Zugriff: 21. November 2016.
7. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV): Frühe Nutzenbewertung – Ivermectin: <http://www.kbv.de/html/17902.php>. Letzter Zugriff: 21. November 2016.
8. Galderma: Fachinformation "Soolantra 10mg/g Creme". Stand: August 2016.
9. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO): Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (Hrsg.): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2016. Berlin: DIMDI, 2016.

Sie finden das Fortbildungsportal der KBV im sicheren Netz der Kassenärztlichen Vereinigungen. Sollten Sie dafür noch keinen Anschluss haben, wenden Sie sich bitte an Ihre KV. Nähere Informationen finden Sie auch online unter http://www.kbv.de/html/sicheres_netz.php.