

Pimecrolimus (ELIDEL[®]) zur Behandlung des Lichen planus mucosae

M. Scheer · N. Kawari-Mahmoodi · J. Neugebauer · A. C. Kübler

Online veröffentlicht: 19 Oktober 2006
© Springer-Verlag 2006

Zusammenfassung Im Rahmen der Studie wurden insgesamt fünf Patienten mit histologisch gesichertem oralem Lichen planus (OLP) angewiesen, über vier Wochen zweimal täglich 1%ige Pimecrolimus-Creme auf die betroffenen Areale aufzutragen. Vor Beginn der Behandlung und nach 7, 14, 28 und 42 Tagen wurden die Schleimhautareale klinisch beurteilt und fotografiert. Anhand einer visuellen Analog-Skala (VAS) sollten die Patienten wöchentlich das Ausmaß der Beschwerden bewerten. Die eingeschlossenen Patienten (Durchschnittsalter 65,6 Jahre) waren alle weiblich und litten an einem OLP des Planum buccale. Der Vergleich der VAS-Scores unter der Behandlung zeigte eine signifikante Reduktion der Beschwerden ($p = 0,0014$). Klinisch war eine deutliche Abnahme der Rötung der betroffenen Areale erkennbar. Von 4 der 5 Patientinnen wurde die mangelnde Haftung der Pimecrolimus-Creme beklagt. Obgleich keine vollständige Remission erreicht werden konnte, gingen die entzündlichen Beschwerden und die Rötung der betroffenen Schleimhautareale durch die Lokalbehandlung mit Pimecrolimus zurück. Im Rahmen weiterer, kontrollierter Studien sollte die Wirksamkeit im Vergleich zur topischen Kortikoidtherapie evaluiert werden. Für die intraorale Anwendung sollte die Haftung auf der Schleimhaut verbessert werden.

Schlüsselwörter Oral lichen planus · Pimecrolimus · Behandlung

Pimecrolimus (Elidel[®]) for therapy of lichen ruber mucosae

Abstract Oral lichen planus (OLP) is a common chronic inflammatory disorder with criteria of auto-reactive disease. Treatment consists on topical application of corticosteroids, vitamin A derivatives or cyclosporin. Calcineurin inhibitors as tacrolimus and pimecrolimus decrease the production of cytokines and inhibit T-cell proliferation. These substances have recently been introduced for local therapy of chronic inflammatory skin disorders. The aim of our study was to evaluate the effectiveness and side effects of local pimecrolimus in OLP. A group of five patients with histological proven OLP were treated with topical pimecrolimus 1% ointment twice daily to the affected area. Prior to treatment and after 7, 14, 28 and 42 days the lesions were assessed clinically and by photographs. The discomfort scores were evaluated by visual analogue scale (VAS) weekly. All five patients (median age 65.6 years) were female and showed involvement of the buccal mucosa. All lesions showed a reduction of inflammation activity during the treating period. The VAS scores decreased significantly under treatment ($p = 0,0014$). Pimecrolimus ointment was tolerated well with no signs of itching or burning. However, 4 out of 5 patients complained about the reduced adherence properties of the cream. Although no complete remission of OLP has been observed in our series, signs of inflammatory activity of OLP as redness and burning sensations were reduced by topical pimecrolimus. Further controlled randomized studies have to be conducted to compare topical pimecrolimus with topical corticosteroid as

M. Scheer (✉) · J. Neugebauer · A. C. Kübler
Klinik und Poliklinik für Zahnärztliche Chirurgie und für Mund-,
Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie der Universität zu Köln,
Kerpener Strasse 62, 50931 Köln, Germany
E-Mail: m.scheer@uni-koeln.de
Tel.: +49-221-4785791
Fax: +49-221-4787360

N. Kawari-Mahmoodi
Praxis für Dermatologie,
Oberstrasse 159, 56154 Boppard, Germany

standard therapy. The adherence properties of pimecrolimus 1% cream should be improved for intra-oral application.

Keywords Oral lichen planus · Pimecrolimus · Treatment

Einleitung

Der orale Lichen ruber (OLP) ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung des mittleren Lebensalters mit unklarer Ätiologie und einer Prävalenz zwischen 0,1–4% [20]. Die betroffenen Patienten sind zu 60% Frauen, zwischen 30 und 60 Jahren alt und klagen meist über schmerzhaft Erosionen und brennende Sensationen bei der Nahrungsaufnahme [9, 22]. Pathogenetisch liegen dem OLP autoimmune Vorgänge in Form einer T-Zell-vermittelten Immunantwort gegen Keratinozyten zugrunde, die durch Medikamente, Restaurationen sowie durch bakterielle oder andere Infekte getriggert werden kann [9]. Vom klinischen Aspekt her lassen sich atrophische, papilläre, bullöse, retikuläre, ulcerative und plaqueartige Formen unterscheiden, wobei die retikuläre und erosive Form am häufigsten auftreten [13, 19]. Untersuchungen zur malignen Transformation des OLP zeigten bislang ein uneinheitliches Bild. Im Rahmen einer aktuellen prospektiven Untersuchung wurde bei 1,7% der eingeschlossenen 173 Patienten ein invasives Plattenepithelkarzinom diagnostiziert [23]. Für die Transformationswahrscheinlichkeit scheint jedoch entscheidend zu sein, ob es sich um ein OLP oder eine orale lichenoid Reaktion (OLR) handelt, da Transformationen häufiger bei der OLR und nicht beim OLP zu beobachten sind [17].

Zur Behandlung des OLP wurden neben der chirurgischen Entfernung bislang Glukokortikoide, Vitamin-A-Derivate, Cyclosporin, Griseofulvin, Dapson, Phenitoin, Levamizol und Azathioprine eingesetzt [11, 24].

Pimecrolimus gehört mit Tacrolimus und Ciclosporin in die Gruppe der Calcineurin-Inhibitoren. Über die Bindung von Makrophilin-12 (FK506 bindendes Protein) in T-Zellen und Mastzellen wird die Proliferation und die Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen, wie IL-2, IL-4 IFN- γ , TNF- α , Histamin und Eikanosiden gehemmt [8]. In einigen kontrollierten Studien konnte unter topischer Behandlung mit Tacrolimus eine klinische Verbesserung des OLP erzielt werden [14].

Seit Oktober 2002 ist Pimecrolimus als 1%ige Creme (ELIDEL[®]) zur externen Behandlung der atopischen Dermatitis in Deutschland zugelassen. Einige Studien berichten auch über positive Effekte bei der Lokalbehandlung des anogenitalen Lichen mit Pimecrolimus [2, 10].

Ziel der Pilotstudie war es, die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer vierwöchigen Lokaltherapie mit Pimecrolimus

in Form einer 1%igen Creme bei Patienten mit bioptisch gesicherten Lichen planus mucosae zu erproben.

Patientengut und Methode

Für die Untersuchung wurden Patienten aus der Mundschleimhautsprechstunde der Poliklinik für Zahnärztliche Chirurgie der Universität zu Köln mit bereits gesicherten OLP ausgewählt, die über Beschwerden in Form von Schleimhautbrennen oder Schmerzen klagten. Nach Aufklärung und schriftlicher Einwilligung wurden die Patienten angewiesen, für die Dauer von vier Wochen zweimal täglich nach der Zahnreinigung 1%ige Pimecrolimus-Creme (ELIDEL[®]) auf die betroffenen Schleimhautareale mit dem Finger oder einem Watteträger aufzubringen und anschließend für 30 Minuten keine Nahrung oder Flüssigkeit zu sich zu nehmen.

Nach 7, 14, 28 und 42 Tagen wurden die Probanden angehalten, auf einer 100 mm messenden visuellen Analog-Skala (VAS) ihre aktuellen Beschwerden graphisch darzustellen [18] (Abb. 1). Zusätzlich wurden die Patientinnen gebeten, auftretende Probleme bei der Applikation und Schmerzen bei der Anwendung zu dokumentieren. Zwei Wochen nach Beendigung der vierwöchigen Therapie wurde die Abschlussuntersuchung durchgeführt.

Ergebnisse

Insgesamt wurden zwischen Januar und Mai 2006 fünf Patientinnen mit einem Durchschnittsalter von 65,6 Jahren in die Studie eingeschlossen (Tabelle 1). In allen Fällen lagen die betroffenen Areale im Wangenbereich. Bei keiner Patientin war ein chronischer Tabak- oder Alkoholabusus bekannt. Über den Beobachtungszeitraum kam es in allen Fällen zu einem deutlichen Rückgang der Beschwerden laut VAS-Skala (Tabelle 2). Die statistische Auswertung mittels ANOVA ergab einen signifikanten Unterschied der VAS-Werte vor (Tag 0) und nach (Tag 42) der Behandlung ($p = 0,0014$) (Abb. 2).

Jedoch waren nach sechs Wochen noch dezente Restbefunde in Form von retikulären Schleimhautveränderungen nachweisbar (Abb. 3). Die Behandlung wurde von allen Probandinnen gut vertragen. In keinem Fall wurden allergische

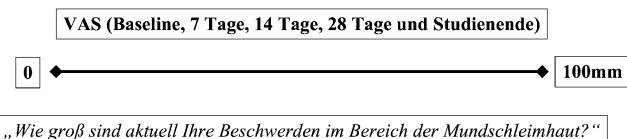


Abb. 1 VAS-Skala zur Bewertung der lokalen Beschwerden

Tabelle 1 Charakteristika der eingeschlossenen Patientinnen

#	Alter [Jahre], Geschlecht	Lokalisation	Erstdiagnose, bioptische Sicherung [ja/nein]	Tabakabusus	Vorbehandlung	Klinisches Ansprechen	Follow up [Monate]
1	65,w	Planum buccale und Zunge re.	2/05, ja	Nein	Triamcinolon topisch	PR	4
2	66,w	Planum buccale li.	6/04, ja	Nein	Vitamin-Tx	PR	3
3	65,w	Planum buccale re.	12/05, ja	Nein	Keine	PR	2
4	60,w	Planum buccale re.	12/04, ja	Nein	Keine	PR	2
5	72,w	Planum buccale li.	5/03, ja	Nein	Triamcinolon topisch	PR	3

Tabelle 2 VAS-Ergebnisse

Zeit [Tage]	#1	#2	#3	#4	#5	Mittelwert ± SEM
0	59	13	40	66	12	38 ± 11,2
7	22	11	35	32	5	21 ± 5,8
14	31	9	34	11	7	18,4 ± 5,8
28	12	4	21	21	2	12 ± 4
42	5	0	24	13	0	8,4 ± 4,6

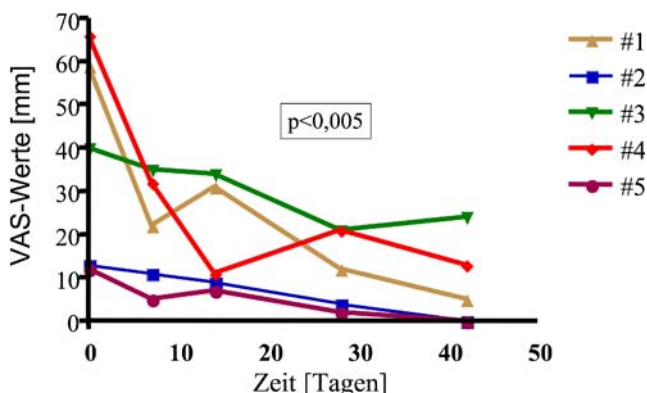


Abb. 2 VAS-Ergebnisse der untersuchten Patienten

oder brennende Reaktionen nach dem Auftragen beobachtet. Als Hauptkritikpunkt wurde von vier der fünf Patientinnen die schlechte Haftung der Creme auf der Schleimhaut beklagt.

Diskussion

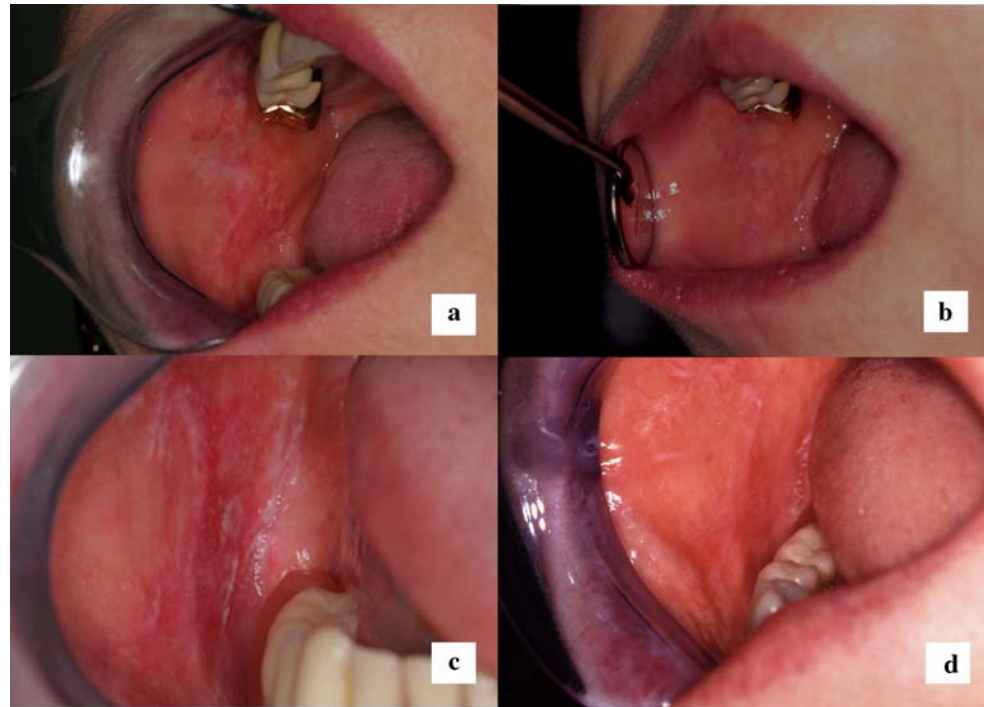
Die Behandlung des symptomatischen OLP ist häufig langwierig und von Rezidiven gekennzeichnet [24]. Zur Therapie des OLP werden überwiegend Kortikosteroide eingesetzt, die in den meisten Fällen zu einer Symptomkontrolle, nicht jedoch zu einer vollständigen Remission führen [5]. In einer aktuellen Untersuchung konnte mit einer 8-wöchigen Lokalthherapie mit Triamcinolon nur eine klinische Ansprechrate von 58% erreicht werden [24]. Aufgrund der Nebenwirkungen bei der Lokalthherapie

der atopischen Dermatitis wurden in den letzten Jahren verstärkt Calcineurin-Inhibitoren eingesetzt. Aufgrund der hohen Ansprechraten beim genitalen Lichen ruber durch den Einsatz von Tacrolimus und Pimecrolimus bieten sich diese Substanzen auch für die Behandlung des OLP an [10].

Bei der topischen Behandlung sind neben lokalen Effekten durch Resorption auch systemische Wirkungen zu erwarten. Im Vergleich zu Tacrolimus zeichnet sich Pimecrolimus durch eine geringere Rate an lokalen Nebenwirkungen in Form von brennenden Sensationen aus [4]. Ferner wurden nach lokaler Therapie mit Tacrolimus oder Kortikosteroiden höhere Serumspiegel nachgewiesen als mit Pimecrolimus [1]. Als Ursache wurde das höhere Molekulargewicht und Hydrophilie von Pimecrolimus angeführt [7]. In Bezug auf Risiken durch die langfristige Anwendung beeinflussen Calcineurin-Inhibitoren weder Endothelzellen noch Fibroblasten, wodurch die Gefahr von Teleangiektasien oder einer Hautatrophie gegenüber Kortikosteroiden deutlich vermindert wird [16]. Hingegen steigt bei längerfristiger Therapie die Gefahr von Herpes-Simplex-Infektionen durch die verminderte zellvermittelte Immunität [12].

Insgesamt wurden bislang drei Untersuchungen zur Behandlung des OLP mit Pimecrolimus publiziert [3, 6, 21]. In zwei Fallbeschreibungen mit insgesamt vier Patienten konnten die Autoren in allen Fällen einen Rückgang sowohl der Symptome als auch der klinisch nachweisbaren Schleimhautveränderungen feststellen. Die Behandlungsdauer lag zwischen 3 Wochen und 14 Monaten [3, 6]. Die Ergebnisse der einzigen Placebo-kontrollierten Studie zeigten eine Abnahme der erosiven und erythematösen Areale sowie der VAS-Werte nach vierwöchiger Pimecrolimus-Therapie im Vergleich zur Placebogruppe [21]. In Über-

Abb. 3 Klinische Bilder vor und nach Therapie. **a** Patient #2 vor Therapie, **b** Patient #2 nach 4 Wochen Pimecrolimus, **c** Patient #3 vor Therapie, **d** Patient #3 nach 4 Wochen Pimecrolimus



einstimmung mit den eigenen Daten war eine Zunahme der retikulären Schleimhautveränderungen in den behandelten Arealen nachweisbar [21]. Eine Erklärung für diese Beobachtung könnte sein, dass durch die lokale Wirkung auf die T-Zellen die Entzündungsaktivität abnimmt und die hyperkeratotischen Anteile des OLP bestehen bleiben.

Auf der Basis der vorliegenden Untersuchung zeigt sich die vierwöchige Anwendung von Pimecrolimus wirksam und sicher bei der Behandlung des OLP, wenngleich in allen Fällen noch Restbefunde nachweisbar waren. Die subjektiven Beschwerden der Patienten konnten jedoch deutlich gebessert werden. Bei einer Therapie mit Pimecrolimus sollte obligat eine bioptische Sicherung erfolgen sowie eine engmaschige Kontrolle des Lokalbefundes sichergestellt werden. Inwieweit eine längere Behandlungsdauer, zum Beispiel über 2–3 Monate, zu einer vollständigen Remission führt, sollte in weiterführenden Studien untersucht werden. In diesem Zusammenhang bliebe auch zu klären, ob das Behandlungsergebnis nach Absetzen der Lokaltherapie auch Bestand hat, da in einer Studie an acht Patienten mit OLP und topischer Behandlung mit Tacrolimus nach sechs Monaten bei allen Patienten ein behandlungsbedürftiges Rezidiv nachweisbar war [15]. Zur Verbesserung der Compliance und der Wirksamkeit könnte die Haftung auf der Schleimhaut durch eine 1:1-Mischung mit einem hydrophilen Haftgel verbessert werden [3].

Literatur

1. Billich A, Aschauer H, Aszodi A, Stuetz A (2004) Percutaneous absorption of drugs used in atopic eczema: pimecrolimus permeates less through skin than corticosteroids and tacrolimus. *Int J Pharm* 269:29–35
2. Boms S, Gambichler T, Freitag M, Altmeyer P, Kreuter A (2004) Pimecrolimus 1% cream for anogenital lichen sclerosus in childhood. *BMC Dermatol* 4:14
3. Dissemmond J, Schroter S, Franckson T, Herbig S, Goos M (2004) Pimecrolimus in an adhesive ointment as a new treatment option for oral lichen planus. *Br J Dermatol* 150:782–784
4. Eichenfield LF, Lucky AW, Boguniewicz M, Langley RG, Cherrill R, Marshall K, Bush C, Graeber M (2002) 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* 46:495–504
5. Eisen D (2003) The clinical manifestations and treatment of oral lichen planus. *Dermatol Clin* 21:79–89
6. Esquivel-Pedraza L, Fernandez-Cuevas L, Ortiz-Pedroza G, Reyes-Gutierrez E, Orozco-Topete R (2004) Treatment of oral lichen planus with topical pimecrolimus 1% cream. *Br J Dermatol* 150:771–773
7. Gisondi P, Ellis CN, Girolomoni G (2005) Pimecrolimus in dermatology: atopic dermatitis and beyond. *Int J Clin Pract* 59:969–974
8. Graham-Brown RA, Grassberger M (2003) Pimecrolimus: a review of pre-clinical and clinical data. *Int J Clin Pract* 57:319–327
9. Jungell P (1991) Oral lichen planus. A review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 20:129–135
10. Lonsdale-Eccles AA, Velangi S (2005) Topical pimecrolimus in the treatment of genital lichen planus: a prospective case series. *Br J Dermatol* 153:390–394

11. McCreary CE, McCartan BE (1999) Clinical management of oral lichen planus. *Br J Oral Maxillofac Surg* 37:338–343
12. Meurer M, Fartasch M, Albrecht G, Vogt T, Worm M, Ruzicka T, Altmeyer PJ, Schneider D, Weidinger G, Braeutigam M (2004) Long-term efficacy and safety of pimecrolimus cream 1% in adults with moderate atopic dermatitis. *Dermatology* 208:365–372
13. Mollaoglu N (2000) Oral lichen planus: a review. *Br J Oral Maxillofac Surg* 38:370–377
14. Morrison L, Kratochvil FJ, 3rd, Gorman A (2002) An open trial of topical tacrolimus for erosive oral lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 47:617–620
15. Olivier V, Lacour JP, Mousnier A, Garraffo R, Monteil RA, Ortonne JP (2002) Treatment of chronic erosive oral lichen planus with low concentrations of topical tacrolimus: an open prospective study. *Arch Dermatol* 138:1335–1338
16. Queille-Roussel C, Paul C, Duteil L, Lefebvre MC, Rapatz G, Zagula M, Ortonne JP (2001) 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* 144:507–513
17. Reichart PA (2003) Oral precancerous conditions—an overview. *Mund Kiefer GesichtsChir* 7:201–207
18. Scott J, Huskisson EC (1976) Graphic representation of pain. *Pain* 2:175–184
19. Scully C, el-Kom M (1985) Lichen planus: review and update on pathogenesis. *J Oral Pathol* 14:431–458
20. Silverman S, Gorsky M, Lozada-Nur F, Giannotti K (1991) A prospective study of findings and management in 214 patients with oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 72:665–670
21. Swift JC, Rees TD, Plemons JM, Hallmon WW, Wright JC (2005) The effectiveness of 1% pimecrolimus cream in the treatment of oral erosive lichen planus. *J Periodontol* 76:627–635
22. Thorn JJ, Holmstrup P, Rindum J, Pindborg JJ (1988) Course of various clinical forms of oral lichen planus. A prospective follow-up study of 611 patients. *J Oral Pathol* 17:213–218
23. van der Meij EH, Schepman KP, van der Waal I (2003) The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 96:164–171
24. Yoke PC, Tin GB, Kim MJ, Rajaseharan A, Ahmed S, Thongprasom K, Chaimusik M, Suresh S, Machin D, Bee WH, Seldrup J (2006) A randomized controlled trial to compare steroid with cyclosporine for the topical treatment of oral lichen planus. *102102 1528-395X* 1 1:47–55
25. Yoke PC, Tin GB, Kim MJ, Rajaseharan A, Ahmed S, Thongprasom K, Chaimusik M, Suresh S, Machin D, Bee WH, Seldrup J (2006) A randomized controlled trial to compare steroid with cyclosporine for the topical treatment of oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 102:47–55