

MKG-Chirurg 2009 · 2:117–118
DOI 10.1007/s12285-009-0090-5
Online publiziert: 7. Mai 2009
© Springer Medizin Verlag 2009

Redaktion
M. Kunkel, Bochum

A. Eckardt
Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie,
Medizinische Hochschule Hannover

Topische Applikation von Pimecrolimus 1% bei erosivem oralen Lichen planus

Eine prospektive, randomisierte Doppelblindstudie

Originalpublikation

Volz T, Caroli U, Lütke H et al (2008) Pimecrolimus cream 1% in erosive oral lichen planus – a prospective randomized double-blind vehicle-controlled study. *Br J Dermatol* 159:936–941

Der orale Lichen planus (OLP) zählt zu den häufigsten Mundschleimhauterkrankungen mit unklarer Ätiologie. Dabei handelt es sich um eine chronische entzündliche mukokutane Erkrankung, die ca. 1–9% der Bevölkerung befällt [3]. Pathogenetisch spielen zytotoxische CD8⁺-T-Zellen, die eine Apoptose basaler Keratinozyten der Mukosa induzieren, eine zentrale Rolle [7]. Das klinische Spektrum des oralen Lichen umfasst unterschiedliche Varianten, wobei der erosive Lichen aufgrund der stark ausgeprägten klinischen Symptomatik mit schmerzhaften erosiven Läsionen am bedeutsamsten ist. Bedingt durch diese ausgeprägte Symptomatik sind die betroffenen Patienten erheblich in ihrem Wohlbefinden beeinträchtigt. Der erosive orale Lichen planus persistiert häufig jahrelang, spontane Remissionen sind selten und die Behandlungskonzepte unbefriedigend. Die Mehrzahl der Therapien sind empirisch und basieren auf der lokalen Applikation von Glukokortikoiden; placebokontrollierte, randomisierte Therapiestudien werden selten durchgeführt. Aufgrund der geringen Effektivität dieser Behandlung wurde in den

vergangenen Jahren die lokale Applikation von Calcineurininhibitoren als potenzielle Option getestet [4, 5, 6]. In der vorliegenden Publikation wird im Rahmen einer prospektiven, randomisierten Studie an einem Patientenkollektiv mit erosivem oralen Lichen planus die Wirksamkeit einer 1%igen Pimecrolimus-Creme (Elidel[®]) überprüft.

Studiendesign und Methodik

Zwanzig Patienten (15 Frauen, 5 Männer) mit einem mittleren Alter von 59 Jahren wurden für die vorliegende Studie rekrutiert. Einschlusskriterien waren: ein klinisch und histologisch bestätigter erosiver oraler Lichen planus, schmerzhafte orale Läsionen, keine lokale Therapie innerhalb der letzten zwei Wochen sowie keine systemische Therapie des OLP vier Wochen vor Studienbeginn. Bei der Studie handelt es sich um eine prospektive, randomisierte, vehikelkontrollierte Doppelblindstudie. Mithilfe eines validierten Randomisierungsverfahrens erfolgte die Zuordnung der Patienten zur jeweiligen Behandlungsgruppe. Die Studienmedikation (1%ige Pimecrolimus-Creme bzw. Vehikelcreme) wurde vom Studienponsor bereitgestellt. Nach einer initialen Untersuchung und Instruktion applizierten die Patienten die Studienmedikation über einen Zeitraum von 30 Tagen zweimal täglich im Bereich der betroffenen oralen

Läsionen. Patienten, bei denen therapiebedingt eine Reduktion erosiver Mukosaareale um mehr als 50% sowie Schmerzreduktion eintraten, wurden für weitere 30 medikamentenfreie Tage hinsichtlich therapiebedingter Langzeitwirkungen kontrolliert. Patienten ohne Befundverbesserung wurden für weitere 30 Tage mit Pimecrolimus-Creme behandelt. Therapiebegleitend wurde zu Beginn sowie nach 30 Tagen der Pimecrolimus-Blutspiegel bestimmt. Klinische Untersuchungen der Patienten erfolgten an Tag 0, 30 und 60. Veränderungen der Schmerzsymptomatik wurden anhand einer visuellen Analogskala (VAS) erfasst. Zusätzlich erfolgte die Berechnung eines klinischen Punktescores („composite score“), der die Parameter betreffende erosive Areale, spontaner Schmerz sowie Schmerz durch Nahrungsaufnahme einschloss. Die Wirksamkeit aus Sicht des Untersuchers wurde durch die Beurteilung des Gesamtzustandes der oralen Mukosa mit den Attributen „Verschlechterung“, „keine Verbesserung“, „leichte Verbesserung“, „moderate Verbesserung“ und „starke Verbesserung“ ermittelt.

Ergebnisse

Nach 30 Therapietagen zeigten die Patienten der Pimecrolimus-Gruppe (n=10) eine signifikante Reduktion erosiver Mukosaareale (p=0,019), demgegenüber hat-

ten sich bei den Patienten der Vehikelgruppe (n=10) die erosiven Areale nicht verringert ($p=0,586$). Lediglich die mit Pimecrolimus behandelten Patienten erfuhren eine signifikante Schmerzreduktion sowohl des durch die Nahrungsaufnahme bedingten Schmerzes ($p=0,027$) wie auch des Dauerschmerzes ($p=0,049$). Ebenso ergab die Gesamtbeurteilung der Mukosa aus Untersuchersicht signifikante Unterschiede zwischen der Pimecrolimus- und der Vehikelgruppe ($p=0,032$). Hinsichtlich des Nebenwirkungsspektrums wurde in der Pimecrolimus-Gruppe bei 4 Patienten Mundschleimhautbrennen und bei einem Patienten eine Parästhesie der Schleimhaut beobachtet. Insbesondere traten während der Behandlungsperiode keine interkurrenten viralen Infektionen auf. Bei 5 von 10 Patienten zeigten sich therapieinduzierte messbare mittlere Serumspiegel von 2,0 ng/ml (1,48–3,81 ng/ml). Nach Abschluss der Behandlung wurden keinerlei Blutbildveränderungen beobachtet.

Die Autoren schlussfolgern aus ihren Ergebnissen, dass sich bei allen Patienten der Pimecrolimus-Gruppe die Symptome (Schmerzreduktion, Reduktion erosiver Mukosaareale) signifikant verbesserten und somit die topische Pimecrolimus-Applikation als neue Therapieoption für den erosiven oralen Lichen planus angesehen werden kann.

Kommentar

Gegenwärtig existiert keine kurative Therapiemöglichkeit des erosiven oralen Lichen planus. Sämtliche Behandlungsoptionen sind symptomatisch und häufig hinsichtlich Wirksamkeit und Dauer der Remissionen unbefriedigend. Die vorliegende Studie reiht sich in eine Vielzahl von Therapieoptimierungsstudien ein [4, 5, 6], die dem Konzept der lokalen Immunmodulation folgend versuchen, durch topische Applikation eines Calcineurininhibitoren die T-Zell-vermittelte Immunantwort mit entzündlicher Schädigung basaler Keratinozyten zu blockieren. Mit ihrer Studie stellen die Autoren jedoch erstmals eine prospektive, randomisierte, vehikelkontrollierte Doppelblindstudie zur Wirkung von 1%iger Pimecrolimus-Creme (Elidel®) vor, allerdings mit

einem zahlenmäßig sehr begrenzten Studienkollektiv. Die symptomatische Verbesserung der Schmerzempfindung wird anhand der visuellen Analogskala (VAS), einem etablierten und validierten Instrument, kontrolliert. Kritisch anzumerken ist, dass die Wirksamkeit der Prüfmedikation hinsichtlich der Reduktion erosiver Schleimhautareale lediglich durch subjektive Quantifizierung prozentual betroffener Schleimhautareale ermittelt wird. Ein objektiver Wirknachweis einer lokalen Immunmodulation wäre durch wiederholte Mukosabiopsien zum Nachweis der rückgängigen Expression lichenassoziierter Zytokine möglich gewesen [6].

■ Eine topische Anwendung von Calcineurininhibitoren ist für die Mehrzahl der Patienten gut verträglich.

Befürchtungen der FDA hinsichtlich einer erhöhten Inzidenz von Lymphomen und Hautkarzinomen nach topischer Applikation von Pimecrolimus oder Tacrolimus bei Patienten mit atopischer Dermatitis wurden bislang nicht bestätigt [2].

Fazit für die Praxis

Die vorliegenden Studienergebnisse zeigen dem Kliniker, dass für den schwierig zu therapierenden erosiven oralen Lichen planus nach Ausschöpfung aller Therapiekonzepte mit der topischen Applikation eines Calcineurininhibitors möglicherweise eine wirksame Therapieoption zur Verfügung steht. Berücksichtigt werden muss jedoch die Tatsache, dass es sich bei der topischen Anwendung eines Calcineurininhibitors im Bereich der Mundhöhle um einen Off-Label-Use handelt, der, falls er medizinisch geboten ist, einen erhöhten Sorgfaltsmaßstab erfordert. Der Arzt ist angehalten, sich auch mit der aktuellen Rechtsprechung des Bundessozialgerichts und des Bundesverfassungsgerichts vertraut zu machen [1].

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Dr. A. Eckardt



Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1,
30625 Hannover
eckardt.andre@mh-hannover.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Andreas M (2007) Off-Label-Use – Haftungsrisiken und Haftungsprophylaxe. *ArztR* 42:288–291
2. Arellano FM, Wentworth CE, Arana A et al (2007) Risk of lymphoma following exposure to calcineurin inhibitors and topical steroids in patients with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 127:808–816
3. Axéll T, Rundquist L (1987) Oral lichen planus – a demographic study. *Community Dent Oral Epidemiol* 15:52–56
4. Byrd JA, Davis MD, Bruce AJ et al (2004) Response of oral lichen planus to topical tacrolimus in 37 patients. *Arch Dermatol* 140:1508–1512
5. Dissemmond J, Schröter S, Franckson T et al (2004) Pimecrolimus in an adhesive ointment as a new treatment option for oral lichen planus. *Br J Dermatol* 150:782–784
6. Eckardt A, Völker B, Starke O et al (2005) Topical tacrolimus in erosive oral lichen planus: an effective treatment approach. *Oral Biosci Med* 2:235–240
7. Sugerma PB, Savage NW, Walsh LJ et al (2002) The pathogenesis of oral lichen planus. *Crit Rev Oral Biol Med* 13:350–365