Die Therapie der Vitiligo mit topischem Tacrolimus – Einflussfaktoren auf den Therapieerfolg

Topical Tacrolimus for the Treatment of Vitiligo – Factors of Influence for a Successful Treatment

Autor R. Rüger[1], C. Weiss[2], C. Bayerl[3]

Institut
[1] Universitätsklinikum Leipzig AöR, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
[2] Universitätsklinikum Mannheim, Institut für Statistik und Biomathematik
[3] Klinik für Dermatologie und Allergologie, HSK, Wilhelm-Fresenius-Klinik GmbH, Städtisches Klinikum Wiesbaden, Lehrkrankenhaus der Universität Mainz

Bibliografie
DOI 10.1055/s-2007-966702
Online-Publikation: 23. 7. 2007
Akt Dermatol 2007; 33: 428–431 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse
Robin Rüger
Universitätsklinikum Leipzig AöR
Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Philipp-Rosenthal-Straße 23 – 25
04103 Leipzig
robin.rueger@medizin.uni-leipzig.de

Zusammenfassung

Der Grund für den selektiven Untergang von Melanozyten in Vitiligoläsionen ist immer noch unklar; ein autoimmunologisches Geschehen wird diskutiert. Die Erkrankung ist entstellend und schwer zu behandeln. In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden 30 mit Tacrolimus behandelte Patienten evaluiert. Sie wurden zweimal täglich mit topischem Tacrolimus für mindestens 4 Monate (Spannweite 4 bis 52 Monate, Median: 16 Monate) behandelt. Des Weiteren untersuchten wir anhand statistischer Methoden den Einfluss ausgewählter Faktoren auf das Therapieergebnis. Zuletzt verglichen wir die bei der Tacrolimustherapie erzielten Erfolgsraten mit denen einer PAUVA(Phenylalanin-UVA)-Bestrahlungstherapie. Bei 19 Patienten (63 %) konnten wir eine beginnende Repigmentierung beobachten. In unserer Patientengruppe verringerte eine vorhandene Atopie die Aussicht auf erfolgreiche Behandlung signifikant im Vergleich zu Patienten ohne Atopieneigung ($p = 0{,}0419$; Fishers exakter Test). Auch mit steigender Anzahl von betroffenen Körperarealen verringerte sich die Aussicht auf einen Therapieerfolg ($p = 0{,}0375$; Cochrane-Armitage-Trend-Test). Hinsichtlich der Erfolgsraten im Vergleich mit einer systemischen PAUVA Therapie schnitt die Tacrolimustherapie besser ab ($p = 0{,}0138$; Chi^2-Vierfeldertest). Vor Therapiebeginn sollten der Atopiestatus sowie die Anzahl der betroffenen Körperareale des Patienten eruiert werden.

Einleitung

Die Behandlung der Vitiligo stellt den Dermatologen vor Probleme. Einerseits existieren keine einheitlichen Therapierichtlinien und die Vitiligo wird gerne als ein rein kosmetisches Problem bagatellisiert, anderseits besteht auf Seiten der Patienten ein relativ hoher Leidensdruck einhergehend mit einer ebenso hohen Erwartung an eine effiziente und schnelle Therapie.

Die Pathogenese der Vitiligo ist noch immer ungeklärt. Verschiedene Pathomechanismen werden diskutiert:

- Die Autoimmunhypothese
- Die Selbstzerstörungshypothese
- Die Neuralhypothese

Ausgehend von diesen Hypothesen steht eine Vielzahl an Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Topische Therapieverfahren beinhalten die lokale sowie systemische Applikation von Glukokortikoiden [1] sowie – bei besonders ausgedehnten Befunden im Sinne einer universellen Vitiligo – die Depigmentation der restlichen, gesunden pigmentierten Haut mithilfe von Hydrochinonmonobenzylether [2].

Einen relativ hohen klinischen Stellenwert hat die Gruppe der physikalischen Therapien, allen voran die Bestrahlungstherapie. Hier unterscheidet man im Wesentlichen zwischen der Schmalspektrum UVB-Bestrahlung mit 311 nm sowie der UVA-Bestrahlung in Kombination mit Psoralenen oder Phenylalanin [3].

An operativen Interventionen sind das epidermale Grafting, das autologe Minigrafting und die Transplantation von In-vitro-Epidermis zu erwähnen [4].

Tacrolimus in Salbenform kommt als individueller Heilversuch seit geraumer Zeit vermehrt zur Anwendung. Einzelne Fallberichte und Studien zur Wirksamkeit liegen vor [5 – 7].

In der vorliegenden Studie untersuchten wir den Erfolg einer solchen Therapie mit topischem Tacrolimus; anhand geeigneter statistischer Methoden war es weiterhin Ziel herauszufinden, ob es charakteristische Eigenschaften seitens der Patienten gibt, die das Therapieergebnis beein-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

flussen. Abschließend verglichen wir die Erfolgsraten dieser Therapie mit denen einer PAUVA(Phenylalanin-UVA)-Bestrahlungstherapie.

Material und Methoden

Zwischen den Jahren 2001 bis 2004 wurden n = 30 Patienten in einer dermatologischen Ambulanz der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie Mannheim behandelt. Die Erhebung der Daten erfolgte retrospektiv aus deren Patientenakten. **Tab. 1** gibt die Geschlechterverteilung, das Stadium sowie die innerhalb des Patientenkollektives vorhandenen Formen der Vitiligo (nach Ortonne) zu Behandlungsbeginn wieder [8].

Tab. 1 Geschlechterverteilung, Stadium und Vitiligoform

Merkmal		Häufigkeit
Geschlecht	Frauen	19 (63 %)
	Männer	11 (37 %)
Generalisierte Vitiligo	Vitiligo vulgaris	17 (57 %)
	Vitiligo akrofazialis	7 (23 %)
Lokalisierte Vitiligo	Vitiligo fokalis	6 (20 %)
Stadium	Aktiv	29 (97 %)
	Passiv	1 (3 %)

Ergänzend zu dieser klassischen Einteilung der Vitiligo ordneten wir die Läsionen den jeweiligen Körperbereichen Gesicht, Rumpf sowie Akren zu. Somit konnte ein Patient in mindestens einem Bereich oder maximal 3 Bereichen seines Körpers Läsionen aufweisen.

Die Behandlungsdauer und das Erkrankungsalter sind in nachfolgender Tabelle aufgeführt (**Tab. 2**).

Acht der insgesamt 30 Patienten hatten vor Beginn der Therapie mit topischem Tacrolimus bereits andere Therapieversuche unternommen. Alle diese Therapieversuche wurden jedoch mindestens 6 Monate vor der ersten Anwendung mit topischem Tacrolimus beendet. Angaben betreffend einer positiven Familienanamnese für Vitiligo fanden sich bei insgesamt 27 Patienten; bei 2 Patienten war diese positiv für eine Vitiligo vulgaris. Zusätzlich wurden vor Behandlungsbeginn der Atopiestatus erhoben, eine allgemeine klinisch-dermatologische Untersuchung durchgeführt sowie Begleiterkrankungen dokumentiert.

Alle Patienten wurden mit topischem Tacrolimus der Wirkstoffkonzentration 0,1 % behandelt. Das Präparat wurde zweimal täglich, morgens und abends, auf die depigmentierten Areale aufgetragen. In regelmäßigen, zweimonatigen Abständen erfolgte die Wiedervorstellung in der dermatologischen Ambulanz zur Therapiekontrolle.

Die Erfolgsraten einer ebenfalls am Klinikum Mannheim durchgeführten Studie zur Wirksamkeit einer PAUVA-Therapie zur Behandlung der Vitiligo wurden mit Einverständnis der Autoren zum Vergleich zur Verfügung gestellt. Das Patientenkollektiv dieser Untersuchung umfasste n = 66 Patienten. Die Patienten erhielten 2- bis 3-mal pro Woche zwischen 50 bis 100 mg/kg Körpergewicht Phenylalanin oral verabreicht. Nach 30 bis 60 Minuten erfolgte dann die Bestrahlung mit langwelligem Ultraviolettlicht (UVA) in Bestrahlungskabinen vom Typ UV 7001 K der Firma Waldmann. Die Bestrahlungsdosis betrug 5,0 Joule/cm^2.

Hinsichtlich der statistischen Auswertung der vorliegenden Daten wurde zunächst zwischen qualitativen Einflussgrößen sowie quantitativen Einflussgrößen auf die Variable „Therapieerfolg" unterschieden.

Die Variable Therapieerfolg hat zwei Ausprägungen, „Ja" für eine dokumentierte Repigmentierung, „Nein" bei vollständigem Fehlen einer Repigmentierung.

Um einen Zusammenhang zwischen den Variablen Therapieerfolg und einer qualitativen Einflussgröße nachzuweisen, wurde der Chi^2-Test verwendet; waren dessen Voraussetzungen nicht erfüllt, kam der exakte Test nach Fisher zur Anwendung. Um zu überprüfen, ob sich die Gruppen (Therapieerfolg „ja" bzw. „nein") bezüglich einer quantitativen Einflussgröße unterschieden, wurden in Abhängigkeit des zu untersuchenden Merkmals verschiedene Tests gewählt: Zum Vergleich des Alters wurde der t-Test für zwei unverbundene Stichproben verwendet; zum Vergleich der Behandlungsdauern wurde der U-Test von Mann und Whitney herangezogen; die Anzahl der betroffenen Areale (die zwischen 1 und 3 schwankte) wurde mit dem Cochrane-Armitage-Trend-Test evaluiert.

Ergebnisse

Ein Erfolg der Therapie konnten wir bei insgesamt 19 Patienten feststellen (63 %). Bei den übrigen 11 Patienten (37 %) kam es zu keiner Repigmentierung unter Therapie. Bei der nachfolgenden statistischen Überprüfung möglicher Einflussfaktoren auf das Therapieergebnis konnte eine signifikante Korrelation zwischen einer bestehenden Atopie der Patienten und dem Therapieerfolg nachgewiesen werden ($p = 0{,}0419$). Patienten in unserem Kollektiv, welche an einer Atopie leiden, haben eine schlechtere Prognose hinsichtlich einer Repigmentierung unter topischem Tacrolimus als Patienten ohne Atopie (33 % vs. 76 % Erfolgsrate).

Weiterhin versuchten wir, mögliche Korrelationen bezüglich der quantitativen Einflussgrößen Behandlungsdauer, Alter zu Behandlungsbeginn sowie Anzahl der betroffenen Körperareale und einem Therapieerfolg herauszufinden. In der folgenden Tabelle sind die Mittelwerte und Standardabweichungen sowie in Klammern die jeweiligen Minima und Maxima angegeben. Bei der Anzahl der betroffenen Areale sind die Häufigkeiten aufgelistet (**Tab. 3**).

Für die Variable „Anzahl der Areale" wurde ein Cochrane-Armitage-Trend-Test durchgeführt. Dabei wurde eine Signifikanz zwischen der Anzahl der betroffenen Hautareale (eingeteilt in die 3 Körperregionen Gesicht, Akren und Rumpf) sowie dem Therapieerfolg nachgewiesen bei einem p-Wert von 0,0375. Das

Tab. 2 Behandlungsdauer und Erkrankungsbeginn

Merkmal	MW	Median	Minimum	Maximum	Stdabw
Behandlungsdauer (Monate)	17,33	16,00	4,00	52,00	9,28
Erkrankungsalter (Jahre)	27,96	26,00	1,00	75,00	19,41

MW = Mittelwert; Stdab = Standardabweichung.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Merkmal	Therapie erfolgreich (n = 19)	Therapie nicht erfolgreich (n = 11)	Test	p-Wert
Alter (Jahre)	26,7 ± 20,3 (5 – 75)	30,6 ± 18,3 (1 – 60)	t-Test	0,6329
Behandlungsdauer (Monate)	14,95 ± 6,48 (4 – 24)	21,45 ± 12,04 (8 – 52)	U-Test	0,1329
Anzahl der betroffenen Areale	1 : 7 2 : 10 3 : 2	1 : 1 2 : 6 3 : 4	Cochrane-Armitage-Trend-Test	0,0375

Tab. 3 Quantitative Einflussgrößen

bedeutet, dass mit steigender Anzahl betroffener Körperareale ein Therapieerfolg unwahrscheinlicher wird.
Im Vergleich dieser ermittelten Erfolgsraten mit denen einer PAUVA-Bestrahlungstherapie (orale Gabe von Phenylalanin in Kombination mit UVA-Bestrahlung) konnten wir ein besseres Abschneiden der Therapie mit topischem Tacrolimus validieren: im Chi²-Test ergab sich ein p-Wert von 0,0138 (▶ **Tab. 4**).

Tab. 4 Erfolgsraten PAUVA vs. Tacrolismus

Therapieform	Therapieerfolg (%)	
	Ja	Nein
PAUVA (n = 66)	24 (33 %)	42 (64 %)
Tacrolimus (n = 30)	19 (63 %)	11 (37 %)

Diskussion

Über die Hälfte der behandelten Patienten profitierte von der Behandlung mit topischem Tacrolimus und es kam zu einer beginnenden Repigmentation. In der Literatur finden sich ebenfalls Hinweise für die gute Wirksamkeit von topischem Tacrolimus bei der Behandlung der Vitiligo; bezüglich der erzielten Erfolgsraten unterscheiden sie sich jedoch teilweise erheblich: Grimes veröffentlichte die Ergebnisse seiner Arbeit 2002, behandelt wurden 6 Patienten, deren betroffene Körperoberfläche unter 20 % lag. Er konnte ein Ansprechen der Behandlung bei allen Patienten dokumentieren, bei einem Patienten kam es sogar zu einer vollständigen Repigmentierung [6]. Almeida konnte ebenfalls eine gute Wirksamkeit der Tacrolimus-Therapie belegen. Behandelt wurden zwölf Patienten über einen Zeitraum von 8 Wochen. Bei 50 % der Patienten ließ sich eine Repigmentierung beobachten. Hervorzuheben ist, dass es bei allen Patienten, deren Läsionen sich im Gesichts- und Halsbereich befanden, zu einer Repigmentierung von über 50 % kam. Dies ist ein weiterer Hinweis auf die besonders gute Wirksamkeit von Tacrolimus in diesem Körperbereich [7]. Tanghetti führte als einer der ersten 2003 eine prospektive Studie hinsichtlich der Wirkung von topischem Tacrolimus in der Vitiligotherapie durch, einen Therapieerfolg konnte er bei 87 % der Patienten (n = 15) beobachten [5]. Ostovari hingegen konnte keine Wirksamkeit von Tacrolimus in der Vitiligo-Therapie beobachten [9]. Ebenfalls stark schwankend sind die in der Literatur vorhandenen Angaben zur Erfolgsrate einer PAUVA-Bestrahlungstherapie, sie wird zwischen 20 – 70 % angegeben [10,11]. Eine andere Therapieoption ist die PUVA-Therapie (= Psoralen-UVA): Obwohl bis zu 70 % der behandelten Patienten mit einer einsetzenden Repigmentierung rechnen können, so können doch weniger als 20 % der Patienten eine vollständige Repigmentation aufweisen. Teilweise Repigmentierung wird bei 30 bis 40 % der Patienten erreicht [12,13]. Topische Glukokortikoide sind ebenfalls als Behandlungsoption zu erwähnen: Die Ansprechraten liegen zwischen 30 bis 50 %. Limitierend sind jedoch die lokalen Nebenwirkungen, welche auch eine Langzeitbehandlung einschränken [12].
Innerhalb des von uns untersuchten Patientenkollektives konnten wir eine höhere Erfolgsrate mit der Tacrolimustherapie gegenüber der PAUVA-Therapie erzielen. Für die Anwendung von topischem Tacrolimus gegenüber der PAUVA innerhalb der Vitiligotherapie sprechen weiterhin die einfachere Anwendung, die – auch von uns beobachtete – gute Wirksamkeit im Gesichts- und Halsbereich sowie die Möglichkeit der Anwendung im Kindesalter [14]. Weiterhin sollten vor Therapiebeginn bestimmte anamnestische Faktoren in die Therapieentscheidung mit eingebunden werden: Da wir ein unterschiedlich gutes Ansprechen abhängig vom Atopiestatus sowie der Anzahl der betroffenen Areale beobachten konnten, sollten diese spezifischen Merkmale stets erfasst werden.

Abstract

Topical Tacrolimus for the Treatment of Vitiligo – Factors of Influence for a Successful Treatment

The reason for the selective destruction of melanozytes in vitiligo lesions is still unknown. Autoimmunological factors are accused. Vitiligo is disfiguring and difficult to treat. In this retrospective study, we evaluated 30 patients who underwent topical treatment with 0,1 % Tacrolimus ointment. Patients were treated b. i. d. for at least 4 months (range 4 to 52 months, median 16 months). Furthermore, we evaluated statistically the influence of distinctive factors on the therapeutic outcome. Additionally, we compared these results to the results of PAUVA phototherapy. Onset of repigmentation was found in 19 patients (63 %). In this group of patients, we could show that a concomitant atopy lowered the prospect of a successful treatment with topical Tacrolimus ($p = 0.0419$; Fisher's exact test); it was also lowered by increasing numbers of involved body parts ($p = 0.375$; Cochrane-Armitage trend test). Compared to a PAUVA radiation therapy, Tacrolimus therapy showed a statistically better outcome ($p = 0.0138$; Chi²-test). Before the start of the treatment with topical Tacrolimus, the status of atopy as well as the number of involved body parts should be assessed.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Literatur

1 *Tsukada S.* Treatment of vitiligo. Rinsho Derma (Tokyo) 1959; 1: 105
2 *Westerhof W, Njoo MD, Schallreuter KU.* Vitiligo. Hautarzt 1997; 48: 677 – 693
3 *Tjioe M, Gerritsen MJ, Juhlin L, van de Kerkhof PC.* Treatment of vitiligo vulgaris with narrow band UVB (311 nm) for one year and the effect of addition of folic acid and vitamin B12. Acta Derm Venereol 2002; 82: 369 – 372
4 *Falabella R.* What's new in the treatment of vitiligo. European Arch of Derm and Venereol 2001; 15: 287 – 289
5 *Tanghetti EA.* Tacrolimus ointment 0.1% produces repigmentation in patients with vitiligo: results of a prospective patient series. Cutis 2003; 71: 158 – 162
6 *Grimes PE, Soriano T, Doytoc MT.* Topical Tacrolimus for repigmentation of Vitiligo. J Am Acad Dermatol 2002; 47: 789 – 791
7 *Almeida P, Borrego L, Rodriguez-Lopez J, Lujan D, Cameselle D, Hernandez B.* Vitiligo. Treatment of 12 cases with topical tacrolimus. Actas Dermosifiliogr 2005; 96: 159 – 163
8 *Ortonne JP, MosherDB , Fitzpatrick TB.* Vitiligo.Vitiligo and other hypomelanoses of hair and skin. New York: Plenum, 1983
9 *Ostovari N, Passeron T, Lacour JP, Ortonne JP.* Lack of efficacy of tacrolimus in the treatment of vitiligo in the absence of UVB exposure. Arch Dermatol 2006; 142: 252 – 253
10 *Cormane RH, Siddiqui AH, Westerhof W, Schutgens RB.* Phenylalanine and UVA-light for the treatment of vitiligo. Arch Dermatol Res 1985; 277: 126 – 130
11 *Thiele B.* Photochemotherapie mit L-Phenylalanin und UVA-Licht. Akt Dermatol 1991; 17: 53 – 57
12 *Kovacs SO.* Vitiligo. J Am Acad Dermatol 1998; 38: 647 – 666
13 *Ortonne JP.* Psoralen therapy in vitiligo. Clin Dermatol 1989; 7: 120 – 135
14 *Silverberg NB, Lin P, Travis P, Farley-Li J, Mancini AJ, Wagner AM, Chamlin SL, Paller AS.* Tacrolimus ointment promotes repigmentation of vitiligo in children: a review of 57 cases. J Am Acad Dermatol 2004; 51: 760 – 762

Buchbesprechung

Drug Hypersensitivity

Pichler WJ (ed)
Bern: Karger, 2007. 438 S., 58 Farbabb., 78 Tab.
Geb. 195,50 €
ISBN 978-3-8055-8269-8

Medikamentenunverträglichkeiten sind Immunreaktionen, die durch Exantheme, Fieber und Beteiligung der inneren Organe charakterisiert sind. Sie stellen eine große Herausforderung für die Mediziner dar, da Medikamentenunverträglichkeiten eine Vielzahl von klinischen Symptomen durch unterschiedliche Mechanismen hervorrufen, die wir bisher nicht alle detailliert verstanden haben.
Prof. Dr. Werner Pichler, Leiter der Allergie-Poliklinik am Inselspital Bern, Abteilung für Rheumatologie und klinische Immunologie/Allergologie hat als Herausgeber eines Vielautorenwerks ein spannendes Werk in englischer Sprache zum Thema Überempfindlichkeitsreaktionen vorgelegt.
Das Buch ist in 5 verschiedene Abschnitte unterteilt, die sich aus 33 Kapiteln namhafter Autoren zusammensetzen.
Zunächst werden in 2 Kapiteln die Epidemiologie und die Ursachen von Medikamentenallergien und schweren Hautreaktionen nach Medikamenteneinnahme abgehandelt.
Der nächste Abschnitt befasst sich mit Ergebnissen aus der Grundlagenforschung, nämlich den Pathomechanismen und der genetischen Komponente von Unverträglichkeitsreaktionen und stellt hierzu neue Mausmodelle vor.
Das umfangreichste Kapitel behandelt die klinischen Manifestationen der Unverträglichkeitsreaktionen. Typische Probleme des Allergologenalltages werden abgehandelt: perioperative Anaphylaxie, Urtikaria und Anaphylaxie durch Betalactame sowie Überempflindlichkeitsreaktionen auf NSAR und insbesondere Aspirin®.
Im anschließenden Part wird auf die Diagnostik der Unverträglichkeitsreaktionen und verschiedene In-vivo- als auch In-vitro-Tests wie z. B. den Basophilen Degranulationstests eingegangen. Abschließend werden Desensibilisierungsmöglichkeiten bei Antibiotikaunverträglichkeiten und – besonders interessant – bei Unverträglichkeiten gegenüber Chemotherapeutika sowie monoklonalen Antikörpern besprochen.
Zusammenfassend ist zu sagen, dass es sich bei diesem Vielautorenwerk um eine gute Zusammenfassung der häufigsten klinisch allergologisch relevanten Themen unter Berücksichtigung der neuesten Forschungsergebnisse und Theorien handelt. Einige Kapitel sind spezialisiert auf Probleme in Spezialsprechstunden wie Überempfindlichkeitsreaktionen bei HIV-Positiven und gegen antiretrovirale Medikamente oder befassen sich mit Maus-Modellen aus der Grundlagenforschung. Daher wird der wissenschaftlich und der klinisch tätige Kollege in Dermatologie und Allergologie mit Gewinn für sich in das Buch sehen.

Caroline Becker, Wiesbaden

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.