

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Prof. Dr. W. Chr. Marsch)



15 Jahre Retinoidtherapie:
Langzeiterfahrungen in einer dermatologischen Spezialsprechstunde

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Von Wibke Irmhild Gabler, geb. Werner
geboren am 21.09.1970 in Lutherstadt Wittenberg

Gutachter:
Prof. Dr. K.-M. Taube
Prof. Dr. P. Presek
Prof. Dr. H. Meffert (Berlin)

Verteidigungsdatum: 19.01.2004

urn:nbn:de:gbv:3-000006529

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000006529>]

Kurzreferat und bibliographische Beschreibung

Die vom Vitamin A abgeleiteten Retinoide haben die Therapie einzelner Hauterkrankungen, wie Psoriasis, Ichthyosis und Keratosen seit 1977 revolutioniert. Ihre Wirkung an der Haut beruht vor allem auf einem antientzündlichen und antiproliferativen Effekt. Da die Hautkrankheiten, die besonders gut auf Retinoide ansprechen, oft chronisch verlaufen, ergibt sich damit die Notwendigkeit einer Langzeittherapie mit allen Problemen unerwünschter Wirkungen an der Haut und dem gesamten Körper.

Anhand aktueller Literatur werden dermatologische Einsatzmöglichkeiten der Retinoide vorgestellt und die unerwünschten Wirkungen tabellarisch aufgelistet. Diese Daten werden verglichen mit eigenen Untersuchungen anhand von 90 Patienten, die über einen Zeitraum bis zu 15 Jahren beobachtet wurden.

Die wichtigsten Ergebnisse dieser Untersuchungen lassen sich so zusammenfassen: Retinoide sind für eine Langzeittherapie über Jahre geeignet und chronische Hautkrankheiten, wie die Psoriasis, können in ihrem Verlauf über Jahre günstig beeinflusst werden. Im Rahmen der Retinoidtherapie wurden 73 Patienten mit Verhornungsstörungen und 2 mit Mykosis fungoides sowie weitere 15 mit schweren Akneformen behandelt.

Bei den unerwünschten Wirkungen stehen klinische Veränderungen wie Lippentrockenheit, Haarausfall oder geringere mechanische Belastbarkeit der Haut im Vordergrund, paraklinische Nebenwirkungen zeigen sich durch Erhöhung der Blutfette, insbesondere Cholesterolemie und Triglyzeride, sowie Beeinflussung der Leberenzyme (ASAT, ALAT, γ -GT) und führten in seltenen Fällen zu einer Dosisreduktion bzw. zum Therapieabbruch.

Die Anpassung der Therapiedosis an die aktuelle Ausprägung ist sinnvoll, reduziert die Retinoidgesamtmenge und wird heute zunehmend praktiziert.

Retinoide sind hochwirksame und gut steuerbare Wirkstoffe, die als Langzeittherapeutika in der Behandlung chronischer und Genodermatosen große Bedeutung haben.

Gabler, Wibke: 15 Jahre Retinoidtherapie: Langzeiterfahrungen in einer dermatologischen Spezialsprechstunde. Halle, Martin-Luther-Universität, Med. Fak., Diss., 80 Seiten, 2003

Gliederung:

	Seite
1 Einleitung	1
1.1 Pharmakologie und Wirkungsweise der Retinoide	2
1.2 Indikationen und Kontraindikationen der Retinoidtherapie	4
1.3 Klinische Retinoideffekte verschiedener Dermatosen	4
1.4 Unerwünschte Wirkungen der Retinoidtherapie	6
1.5 Kombinationen und Wechselwirkungen mit anderen Behandlungsmethoden	7
1.6 Isotretinoin: Indikationen, Wirkungsweise und Nebenwirkungen	7
1.7 Aktueller Stand in der Retinoidtherapie	9
1.8 Ziel der Arbeit	9
2 Material und Methode	11
2.1 Patientengut	11
2.2 Behandlungsschemata mit Etretinat (Tigason [®]), Acitretin (Neotigason [®]) und Isotretinoin (Roaccutan [®])	16
2.3 Auswertung und Statistik	18
3 Ergebnisse	19
3.1 Ergebnisse der Etretinat- und Acitretintherapie	19
3.2 Ergebnisse der Isotretinointherapie	36
4 Diskussion	39
5 Zusammenfassung	51
6 Literatur	53
7 Anlagen	65
8 Thesen	79

Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole:

mg/kg KG

MSH

ZNS

MDS

mg/kg Körpergewicht

Mundschleimhaut

Zentralnervensystem

Myelodysplastisches Syndrom

1. Einleitung

Retinoide: aktueller Stand - eine Literaturübersicht

Wir wollen zunächst einen kurzen komplexen Überblick über Entwicklung, Wirkungen, Indikationen und unerwünschte Wirkungen geben, um diese Daten mit unseren eigenen an 90 langzeitbeobachteten Patienten vergleichen zu können.

Auf dem Weltkongreß für Dermatologie in Mexico City 1977 wurden erstmals die beiden oralen Retinoide **Isotretinoin** und **Etretinat** in ihrer Wirksamkeit als orale Systemtherapeutika bei Hauterkrankungen vorgestellt und diskutiert. Bereits 10 Jahre später waren sie fester Bestandteil in der Therapie von Verhornungsstörungen, seither hat sich das therapeutische Spektrum mit der Behandlung von Genodermatosen, Autoimmunerkrankungen z. B. Lupus erythematoses oder bullösen Dermatosen, Plattenepithel-Karzinomen und Lymphomen beträchtlich erweitert. Der Einsatz oralen Isotretinoin revolutionierte seit 1982 die Behandlung schwerer Akneformen.

Ausgangssubstanz war die **Vitamin-A-Säure**, deren Angriffspunkt die verhornende Epidermis ist. Bei lokaler Applikation von Retinsäure kommt es zu gesteigerter Proliferation und nachfolgender Schuppung, bei Vitamin-A-Mangel zur exzessiven Verhornung der Haut. Oxidative Metaboliten von Vitamin A (Retinol) sind natürliche Retinoide, die in niedrigen Konzentrationen im peripheren Blut vorkommen. Vitamin A ist ein wichtiger Ernährungsbestandteil, der für das normale Wachstum, Sehen, Reproduktion und den Erhalt von epithelialen Geweben lebenswichtig ist.

In den letzten 10 Jahren wurden die **zellulären Wirkmechanismen** der Retinoide vor allem durch die Entdeckung der Retinoidrezeptoren RAR und RXR und der Retinoidsäureantwortelemente RARE nach und nach aufgeklärt.

Retinoide wurden in den letzten Jahren vorwiegend in der Behandlung von hyper- und parakeratotischen Hauterkrankungen, Genodermatosen, schwerer Akne, zur Behandlung und/oder Chemoprävention von Hautkarzinomen oder Neoplasien eingesetzt.

Heute weiß man, daß Retinoide in verschiedene Wirkmechanismen, z. B. Organogenese, embryonale Entwicklung, Wachstum, Differenzierung von proliferierenden Zellen sich entwickelnder Gewebe und Morphogenese eingreifen.

1.1. Pharmakologie und Wirkungsweise der Retinoide

In der Dermatologie finden Vitamin A-Abkömmlinge verschiedener Generationen Anwendung:

1. Generation (nicht aromatisch) : Tretinoin, Isotretinoin
2. Generation (monoaromatisch) : Etretinat, Acitretin
3. Generation (polyaromatisch) : Arotinoide (Adapalene, Tazarotene)

Mit der synthetischen Veränderung der Retinoide kann deren Aktivität durch Veresterungen an der endständigen Karboxylgruppe und Substitutionsreaktionen am Ring, verbunden mit reduzierter Toxizität und gleichbleibender biologischer Aktivität, gesteuert werden (104).

Die wichtigsten **pharmakologischen Wirkungen der Retinoide** bestehen in der Steuerung von Zellproliferation und -differenzierung, Hemmung der Arachidonsäurekaskade, Verdünnung der Epidermis und Verminderung der Talgdrüsenproduktion und sind in einer Tabelle zusammengefaßt (Tab. 1: Pharmakologie der Retinoide (104, 161) s. Anlagen S. 65).

Von den Retinoiden zirkulieren im Plasma weniger als 2% als freies **Etretinat**. Die Etretinatkonzentrationen sind sowohl in befallenen als auch nicht betroffenen Hautarealen und im Plasma gleich. Übergewichtige Patienten weisen eine langsamere Elimination und höhere Serumkonzentrationen auf (104). Etretinat wurde 1993 durch Acitretin mit dem besseren pharmakokinetischen Profil und reduzierter Halbwertszeit ersetzt (66).

Trans-**Acitretin** und der Metabolit 13-cis-Acitretin befinden sich in ständiger Interkonversion, Steady-state-Konzentrationen von trans-Acitretin werden nach 1-2 Wochen erreicht. Trans-Acitretin und 13-cis-Acitretin besitzen eine polare Karboxylsäuregruppe, die eine geringere Akkumulation im Fettgewebe bewirkt als Etretinat (104). Zur Wirkungsweise von Acitretin sind verschiedene Hypothesen erstellt worden: Acitretin kann die zytokin-induzierte (IL-1) Erhöhung in der Retinsäureformation hemmen und durch erhöhte Anzahl von CRABP II steuern sowie den Metabolismus von endogenen Retinoiden durch Degradation verändern (127). Mit pharmakokinetischen Studien sind Konzentration und Endhalbwertszeit von Etretinat als Metabolit von Acitretin unter Einwirkung von Ethanol untersucht worden. Etretinatplasmakonzentrationen waren von 2,5-56,7 ng/ml nachweisbar. Bei Patienten mit hohen Etretinatspiegeln war eine verlängerte Halbwertszeit von Acitretin nachweisbar (74).

Zur **Konzentrationsbestimmung von Etretinat, Acitretin** oder 13-cis-Acitretin sind Blutplasmaproben und Biopsien (Haut und subkutanes Fettgewebe) möglich (136).

Die Retinoidkonzentration im Plazentagewebe ist abhängig von Retinoidlipophilie, Proteinbindungsaktivität und Plasmaproteinkonzentration (161).

Die Retinoidwirkungen werden durch das Retinolbindende Protein (**RBP**) als Transporter im Blut, intrazellulär durch zytoplasmatische Retinoidbindungsproteine (**CRBP**, **CRABP**) und nukleäre Retinoidrezeptoren (**RAR**, **RXR**) gesteuert.

Der Retinoidtransport erfolgt organspezifisch, z. B. durch das Interphotorezeptor-Retinoidbindende Protein (**IRBP**) zwischen Pigmentepithel und Stäbchen des Auges (162).

In der menschlichen Haut sind **CRBP**-I in Epidermis und Dermis, **CRABP**-II im höheren Anteil in der Epidermis vertreten und wirken als biologische Puffer. Durch aktive Retinoide kann eine meßbare konzentrationsabhängige CRABP II-mRNS Antwort in Fibroblasten als entscheidender Faktor der Retinoidbioaktivität in vivo ausgelöst werden (30).

Von den nukleären Retinoidrezeptoren sind **RAR** (Retinoic Acid Receptor) und **RXR** (Retinoid X Receptor) mit 3 Unterklassen (α , β , γ) und deren Isoformen bekannt. Verschiedene Retinoide binden mit unterschiedlicher Affinität an Retinoidrezeptoren. Auf dieser Grundlage wurden rezeptorselektive Retinoide entwickelt (107).

Bei der Applikation von Retinoiden lassen sich Wirkungen auf verschiedenen Ebenen nachweisen: Transkription von Transkriptionsfaktorgenen (Gentranskription), Enzymmodulation, Immunreaktion, Keratinisierung, Differenzierung, Embryogenese, Krebs- und Viruszellproliferation, Proteinsynthese, Wachstumsfaktoren, Zytokine (Unterdrückung dermalen Entzündungsreaktion), Zell-Zell-Kontakt, Zellmembran (43).

Allgemeine Wechselwirkungen der Retinoide bestehen in:

1. Modulation der epidermalen Proliferation und Differenzierung mit Fibroblastenaktivität und T-Zell-Antwort
2. Förderung der Desquamation
3. Embryotizität (107).

Die Wirkungsweisen der Retinoide im Einzelnen sind im Anhang in Tabelle 2 zusammengefaßt (Tab. 2: Wirkungsweise der Retinoide (lit. Zusammenstellung) s. Anlagen S. 67).

An **histologischen Untersuchungen** etretinatbehandelter Psoriasispatienten wurden nachgewiesen: verminderte Keratinozytenproliferation und gesteigerte -differenzierung, Verdünnung des Stratum corneum (47). Etreinat verursacht in der Psoriasis-veränderten Haut: Hemmung der epidermalen Proliferation, Rückbildung entzündlicher Veränderungen und Reduzierung der Kapillaren. Die antipsoriatische Wirkung besteht in der reduzierten Proliferationsrate in der akanthotischen Epidermis durch reduzierte Anzahl von im Zellkreislauf befindlichen Zellen, Förderung der Enddifferenzierung von Keratinozyten und Abschuppungsregulation von Korneozyten (104).

Durch **Zufuhr exogener Fettsäuren** ist es möglich, die zelluläre Konzentration von Retinoidalkohol, aktiven Retinoidsäuren und die Gesamtrate des Retinolmetabolismus über die substratregulierte Stimulation der Retinolveresterung und Verringerung der Retinylester-

verwertung zu steuern (115). Aus diesem Grund sollte die Einnahme von Etretinat/Acitreten während einer Mahlzeit erfolgen, da dann die Absorption 2-5fach erhöht ist (22).

Bei gleichzeitigem Genuß von Alkohol kann eine **metabolische Konversion von Acitreten in Etretinat** durch enzymatische Umwandlung stattfinden. Die zunächst für Acitreten angenommene Antikonzeptionsdauer von 2 Monaten mußte daher auf 2 Jahre erweitert werden, zusätzlich sollte in Fällen mit mangelhafter Compliance die Überwachung durch Blutspiegelbestimmungen erfolgen (1).

1.2. Indikationen und Kontraindikationen der Retinoide

Tabelle 3 zeigt eine Übersicht über Indikationen und Kontraindikationen der Retinoidtherapie.

Tab. 3: Indikationen und Kontraindikationen der Retinoidtherapie (nach 44, 32)

Indikationen	Verhornungsstörungen (z. B. Psoriasis, Ichthyosis)
	Pigmentierungsstörungen (z. B. Vitiligo)
	Viruserkrankungen (z. B. HPV, humanes Herpesvirus)
	Maligne Hautveränderungen (z. B. Basal-, Plattenepithelkarzinom, Xeroderma-pigmentosum)
Kontraindikationen	Schwangerschaft, Stillzeit, Tragen von Kontaktlinsen, insuffiziente Patientcompliance
	Stoffwechselstörungen (Leber- u. Niereninsuffizienz, schwere hepatische Dysfunktion, moderate hepatische Störung, Diabetes mellitus, Adipositas, Fettstoffwechselstörungen (stark erhöhte Cholesterol- oder Triglyzeridplasmaspiegel)), Retinaerkrankungen
	Gleichzeitige Gabe von anderen Medikamenten (Retinoiden, Vitamin A, Tetrazyklinen, Aspirin, MTX, Phenytoin)
	Anamnestisch: Hepatitis, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Atherosklerose, Pankreatitis, skelettale Veränderungen (Hyperostosen, Verknöcherungen von Bändern)

1.3. Klinische Retinoideffekte bei verschiedenen Dermatosen

Für den täglichen Gebrauch in der Dermatologie spielen verschiedene Retinoide eine Rolle: Tretinoin, Isotretinoin sowie Adapalene werden für die topische Behandlung der Akne vulgaris verwendet. Isotretinoin, Etretinat und Acitreten spielen eine große Rolle in der systemischen Behandlung verschiedener Dermatosen wie Akne, Psoriasis, Genodermatosen sowie

Neoplasmen. Verschiedene Typen der Ichthyosis sprechen gut auf Retinoide an. Gute therapeutische Resultate bewirkt die Retinoidbehandlung bei Pityriasis rubra pilaris, Morbus Darier, kutanem Lichen planus und prämaligen Hautveränderungen wie durch HPV-induzierte Tumoren und aktinische Keratosen. Beim nävoiden Basalzellkarzinomsyndrom und Xeroderma pigmentosum können Retinoide die Inzidenz der malignen Degeneration der Hautveränderungen reduzieren.

Die verschiedenen **klinischen Effekte der Retinoidtherapie** bei einer großen Zahl von Dermatosen sind im Anhang in Tabelle 4 dargestellt (Tab. 4: Klinische Effekte der Retinoidtherapie verschiedener Dermatosen, S. 68).

Die topische oder orale Verabreichung synthetischer Retinoide hat nachweisbare Wirkungen bei der Umwandlung prämaligener Hautläsionen und der Unterstützung normaler Differenzierung der Epidermis. Die Chemoprävention von Isotretinoin und Etretinat wirkt erfolgreich bei Basalzell- und Plattenepithelkarzinomen, bei Xeroderma pigmentosum-Patienten, superfiziellen Blasentumoren und Zweitumoren nach Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Halsbereich. Die Behandlung aktinischer Keratosen, bowenoider Präkanzerosen, oraler Leukoplakien und Keratoakanthomen ist sowohl mit Isotretinoin als auch Etretinat möglich. Limitierte therapeutische Erfolge durch Retinoide wurden bei präkanzerösen und kanzerösen Läsionen der Haut, Mundhöhle, Larynx, Lunge, Harnblase und Vulva erzielt. Maligne Melanome reagieren nicht sensitiv auf Retinoide. Etretinat und Acitretin wirken effektiv bei Erkrankungen mit unterschiedlichem genetischen Hintergrund: Lichen planus, orale Manifestation des Lichen mucosae, kutane Varianten des Lupus erythematoses und Lichen sclerosus et atrophicus. Ein sehr gutes Ansprechen auf Retinoide hat sich bei der Behandlung der akuten promyeloischen Leukämie gezeigt. Natürliche und synthetische Analoge von Vitamin A können sowohl orale Leukoplakien zurückdrängen als auch neue und wiederauftretende Herde oraler Leukoplakien verhindern. Retinoide sind bei der Unterdrückung bronchialer Atypien oder Metaplasien nicht wirksam und können wiederauftretende Hautkarzinomläsionen nicht stoppen. Rezeptorselektive Retinoide (RAR β -spezifisch, AP-1-selektive Retinoide) können bei Plattenepithelkarzinomen als antiproliferative Agentien wirksam werden und Proliferation und Entzündung regulieren (68). Während der Entwicklung eines oralen malignen Tumors aus einer Dysplasie in vivo verursacht der Ausfall des RAR β -Rezeptors eine folgenschwere molekulare Veränderung (91). Bei wenigen Patienten mit einem Malignom scheint eine Beziehung zu einem paraneoplastischen Syndrom zu bestehen, welches mit Retinoiden therapierbar ist (54, 79).

Zur Erweiterung des Therapiespektrums haben Retinoide auch in der Behandlung blasenbildender Dermatosen beigetragen.

Bei vorbestehenden hämatologischen Erkrankungen sollten Retinoide nur unter sorgfältigster intensiver Kontrolle angewendet werden. In der Literatur gibt es keine eindeutigen Hinweise,

ob die Behandlung mit Retinoiden bei Vorliegen eines MDS als erlaubt oder kontraindiziert gilt (151).

Tab. 5: Empfohlene Dosierungen für Etretinat/Acitreten (45, 43)

Indikation	Anfangsdosis (mg/kg/d)		Erhaltungsdosis (mg/kg/d)	
	Etretinat	Acitreten	Etretinat	Acitreten
Gen. pustulöse Psoriasis	0,75-1,0	0,75-1,0	0,2-0,5	0,125-0,25
Exfoliative Psoriasis	0,25-0,5	0,25-0,4	0,3-0,5	
Plaque Psor.(Komb. ther.)	0,5-0,75	0,25-0,5	0,25-0,5	0,125-0,25

Die empfohlene Dosis für die antipsoriatische Behandlung beträgt 0,3-1,0 mg/kg/d Etretnat/Acitreten verteilt auf 1-2 Einnahmen mit einer Mahlzeit. Als "goldener Standard" sollten über einen Zeitraum von 6-12 Wochen 0,5-0,6 mg/kg/d verabreicht werden. In der Kombinationstherapie kann die orale Dosis Etretnat/Acitreten auf 0,3-0,5 mg/kg/d gesenkt werden, damit könnten mukokutane Nebenwirkungen reduziert werden. In der Praxis hat sich die alleinige Behandlung mit einem internen Antipsoriatikum nicht durchgesetzt, so daß stets eine kombinierte lokale und interne Therapie angewendet wird. Dabei bewähren sich Vitamin-D-Analoga, Kortikosteroidsalben oder UV-Therapie. Die individuell optimale Dosierung kann durch eine dosisgesteuerte Strategie, beginnend mit niedriger Dosierung (10-25 mg/d) und gradueller Steigerung, angepaßt an tolerierte und erwünschte Antworten, erreicht werden (83).

1.4. Unerwünschte Wirkungen der Retinoidtherapie (Nebenwirkungen)

Unter Ausschluß der Symptome einer Vitamin-A-Hypervitaminose mit Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber, Schwindel, visueller Disorientierung und Anorexie, trockener und juckender Haut, besonders der Lippen, Alopezie und Erschöpfung scheinen sich besonders Haut und Schleimhaut, Leber, Muskel und Skelett sowie Stoffwechsel anfällig für Nebenwirkungen der Retinoidtherapie darzustellen.

Die bislang bekannten Nebenwirkungen sind dosisabhängig und in der Regel nach Absetzen der Medikamente reversibel.

Die tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen der Retinoidtherapie erfolgt in Tab. 6: Nebenwirkungen der Retinoide s. Anlagen S. 71.

1.5. Kombinationen und Wechselwirkungen mit anderen Behandlungsmethoden

Durch Kombination von oralem Retinoid und UVA/B kann die kumulative UVA/B-Dosierung gesenkt und eine mögliche maligne Transformation verhindert werden (97). Die Retinoideinnahme sollte 10-14 Tage vor Bestrahlungsbeginn (PUVA oder UVB) begonnen und für 3 Monate in reduzierter Dosis fortgesetzt werden (44, 107).

Tab. 7: Kombinationen und Wechselwirkungen der Retinoidtherapie (118, 77, 128, 107, 70)

Kombination mit:
UVA/B-Bestrahlung, Photochemotherapie (PUVA), orale Gabe von Methotrexat, Fumarsäure, Cyclosporin A, Dithranol, Teer, Salizylsäure, Harnstoff, Kortikosteroiden, Vitamin-D-Analoga (Calcipotriol), Interferon, Antibiotika, Theopyllin, Elektronenbestrahlung, mechanischen (chirurgischen) und chemischen Behandlungsmethoden: Kryotherapie, Kürettage, Laserbehandlung, chemischem Peeling, Dermabrasion, topischem 5-Fluorouracil
Wechselwirkung mit:
Tetrazyklinen (Risiko des intrakraniellen Hochdrucks), Methotrexat (Hepatotoxizität), Cyclosporin A (Retinoide hemmen Cyclosporin A-Metabolismus → erhöhte Medikamentenplasm Spiegel), Phenytoin, Barbiturate, nichtsteroidale Antiphlogistika, Ketoconazol

Die systemisch aufeinander folgende Therapie, beginnend mit Cyclosporin A und Ersatz durch Acitretin nach 1 Monat in Kombination mit UVB oder PUVA, ist als Alternative zur Behandlung mit Methotrexat möglich (70).

1.6. Isotretinoin: Indikationen, Wirkungsweise und Nebenwirkungen

Orales Tretinoin kann systemisch zur Behandlung der akuten promyeloischen Leukämie verwendet werden. Isotretinoin senkt die Talgsekretionsrate um 90% innerhalb eines Monats nach Therapiebeginn. Zur Behandlung der Fibrodysplasia ossificans progressiva sind Retinoide nur in einen sehr eingeschränkten Grad von Nutzen (166).

Zur Darstellung der Wirkungen von Isotretinoin ist im Anhang Tab. 8: Wirkungsweise von Isotretinoin s. Anlagen S. 74 zu finden.

Tab. 9: Dermatologische Indikationen der Isotretinointherapie

Dermatose	Klin. Effekt
Hyperpigmentierte u. faltige Haut, aktinische Keratosen, fotogeschädigte Haut (124)	+++
Rosacea, Rhinophym	++
Talgdrüsenhyperplasie, aktinische Elastose, Demodex Follikulitis	+
Halogenakne	∅
gram-negative Follikulitis, Atrophoderma vermiculatum (157)	++
Acne necroticans, Öl-Akne, inverse Akne, Acne fulminans, Acne conglobata, Hidradenitis suppurativa (60)	+
Maligne Neoplasien unter Immunsuppression nach Transplantation	++

Klinische Effektivität: (∅ keine, + wenig effektiv, ++ mittlere Effektivität, +++ sehr effektiv)

Tab. 10: Unerwünschte Wirkungen der Isotretinointherapie

Ort der Nebenwirkung	Art der Nebenwirkung
Haut und Schleimhaut	Cheilitis, Blepharokonjunktivitis, Rhinitis sicca, Peeling, UV-Sensitivität↑(92), hämorrhagische oder krustöse Läsionen, pyogene granulomähnliche Hautveränderungen, Akne-fulminans-Eruptionen (81)
systemisch	Kopfschmerz, Myalgie, Arthralgie
paraklinisch	Cholesterol↑, Triglyzeride↑ (108, 24)
Kopf/ZNS	Geschmacks- u. Geruchsverlust (50)

Mukokutane Nebenwirkungen sind dosisabhängig und vorhersehbar. Leichte Nebenwirkungen lassen sich durch prätherapeutische Beratung des Patienten und regelmäßige Anwendung von feuchtigkeitsspendenden Agenzien minimieren. Systemische Nebenwirkungen sind selten und sprechen gut auf orale Paracetamol- oder nichtsteroidale antiinflammatorische Medikation an. Frauen im gebärfähigen Alter müssen wegen des **teratogenen Risikos** während und ein Monat nach Beendigung der Isotretinoineinnahme eine effektive Kontrazeption betreiben, da der Isotretinoinspiegel im Plasma innerhalb von 10 Tagen sein physiologisches Niveau erreicht (21). Auch leichte bis mittelschwere Formen der Akne sollten eher früher als später mit Isotretinoin behandelt werden, da auf diese Art und Weise für den Patienten eine Erleichterung auf sozialer und psychologischer Ebene im Umgang mit seiner Umwelt zu schaffen ist (102).

1.7. Aktueller Stand in der Retinoidtherapie

Die **Artenoide** als Retinoide der dritten Generation werden nicht nur zur topischen Therapie von Hautveränderungen durch ihre starke antipsoriatische Wirkung eingesetzt, sie könnten Bedeutung als **antikanzeröse Agentien** durch Wachstumshemmung bei verschiedenen Karzinomzellen erlangen (137).

Adapalene wirkt komedolytisch, antiinflammatorisch und reguliert Keratinisierung und Zelldifferenzierung (29). Adapalene wird zur topischen Aknetherapie eingesetzt und weist antipsoriatische Eigenschaften auf (159, 107). Die Langzeitanwendung wird begrenzt durch lokale Irritationen.

Tazarotene weist eine extrem kurze Halbwertszeit (2-18 Minuten) und relativ kurze Eliminationshalbwertszeit (1-2 Stunden) auf (18). Es wird nicht im Fettgewebe gebunden. Tazarotene reguliert die abnormale Keratinozytendifferenzierung und -hyperproliferation, Akanthose und Entzündung und wird eingesetzt bei Psoriasis und Akne und kann Reizzustände mit Hautirritation, Brennen, Stechen, Pruritus und Erythembildung hervorrufen (158, 145, 107). Kombination sind mit topischen Steroiden oder Kalzipotriol möglich. Tazarotene induziert eine Expressionssteigerung von DNS-Sequenzen (Tazarotene-induced gene 1,2) (99, 107).

Rezeptorselektive Retinoide, z. B. RAR γ -selektive bindende Retinoide, wirken wachstumsreduzierend bei Neuroblastomzellen durch Induktion des programmierten Zelltodes und -differenzierung (93). RXR-Agonisten können der unerwünschten Wirkung Haarausfall entgegenwirken und möglicherweise das Haarwachstum in vivo stimulieren (5). RAR α -spezifische Retinoide könnten als potentielle Behandlungsmethoden kutaner T-Zell-Lymphome und Psoriasis angesehen werden. Funktionsselektive Retinoide (z. B. RAR-Antagonisten) könnten das Nebenwirkungsspektrum durch topische Applikation verringern (98). Rezeptorselektive RAR- und RXR-Retinoide können sich in ihrer Wirkung potenzieren.

Targretin aktiviert selektiv RXR und induziert Apoptosen in einigen menschlichen Zelllinien. Die Applikation als Gel oder orales Targretin befindet sich in der klinischen Erprobung (165).

1.8. Ziel der Arbeit

Während im Anfangsteil der Arbeit der aktuelle Stand der Retinoidtherapie in der Dermatologie zusammenfassend und wertend dargestellt ist, wird nachfolgend über eigene Erfahrungen in der Behandlung mit Retinoiden berichtet.

Diese Arbeit überblickt retrospektiv insgesamt 90 Patienten, die in einer speziellen Sprechstunde („Retinoidsprechstunde“) über einen Zeitraum von 15 Jahren beobachtet wurden. In der Untersuchung wird dargestellt, wie über Jahre die Präparate Etretinat, Acitretin und Isotretinoin der Schwere des Krankheitsbildes der behandelten chronischen Hauterkrankung

angepaßt werden kann, ob Behandlungspausen möglich sind, welche klinischen Zeichen der Besserung, aber auch der Nebenwirkungen beachtet werden sollen und welche laborchemischen Besonderheiten unter einer Langzeittherapie Beachtung finden müssen. In der „Retinoidsprechstunde“ sind Daten aller Patienten über den gesamten Behandlungszeitraum erfaßt worden und werden statistisch aufgearbeitet dargestellt.

Ziel der Untersuchungen soll es sein zu zeigen, wie Retinoide über einen langen Zeitraum sinnvoll und effektiv in den Therapieplan verschiedener Dermatosen eingebaut werden können und welche klinischen und paraklinischen Nebenwirkungen Beachtung finden sollten.

Aufgrund der gewonnenen Untersuchungsergebnisse werden anschließend praktische Empfehlungen für die Retinoidtherapie in der Dermatologie gegeben und auf sowohl kurzfristige als auch langfristige Anwendung dieser wichtigen Stoffgruppe in der Behandlung chronischer Hauterkrankungen eingegangen.

Mit der Arbeit möchten wir folgende Fragen beantworten:

1. Ist bei Patienten mit Verhornungsstörungen eine klinische Effektivität über eine Langzeitbehandlung mit Retinoiden gegeben?
2. Sind die bekannten unerwünschten Wirkungen der Retinoide über einen langen Zeitraum tolerabel?
3. Wie ist das subjektive Befinden der Patienten unter einer Langzeittherapie mit Retinoiden?
4. Läßt sich die Retinoiddosis dem klinischen Schweregrad gut anpassen und zeigt sich eine abnehmende Wirksamkeit in Abhängigkeit der Einnahmezeit?
5. Lassen sich die klinischen Effekte unter der Retinoidtherapie über einen langen Zeitraum halten und zeigen sich nach Monaten bis Jahren der Retinoideinnahme neue, bisher nicht bekannte unerwünschte Wirkungen?

2. Material und Methoden

2.1. Patientengut

Im Zeitraum von 1980 bis 1995 wurden in der Universitätshautklinik der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg 75 Patienten mit Etretinat (Tigason®), Acitretin (Neotigason®) und 15 Patienten mit Isotretinoin (Roaccutan®) behandelt.

Alle Patienten wurden in einer speziellen "Retinoidsprechstunde" der Universitätshautklinik betreut und haben während dieser Zeit teilweise zusätzlich mehrfach stationäre Aufenthalte aufzuweisen.

Vor der Einstellung auf die Therapie mit Tigason/Neotigason und Roaccutan wurde bei den Patienten eine ausführliche **Anamnese** erhoben. Es wurden alle Daten über Externa- und Internabehandlung, Krankenhausaufenthalte und andere Gesundheitsprobleme gesammelt. Anamnestisch wichtige Begleiterkrankungen (wie Hepatitis, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Pankreatitis, Herz-Kreislaufkrankungen und Retinaerkrankungen) wurden in dem Behandlungsplan dosisspezifisch berücksichtigt. Das Verhältnis Nutzen zu Risiko wurde anhand verschiedener Faktoren, wie Schwere und Ausdehnung der Erkrankung, generelle und spezifische Gesundheitsprobleme und letztendlich auch anhand der psychischen Belastung des Patienten durch die Dermatose und die Krankheitsverarbeitung abgewogen.

Etretinat (Tigason®) und Acitretin (Neotigason®)

Es wurden 75 Patienten mit folgenden Dermatosen mit Tigason/Neotigason behandelt.

Tab. 11: Diagnose und Anzahl von 75 mit Tigason/Neotigason behandelten Patienten

Dermatose	Anzahl
Verhornungsstörungen	
Psoriasis vulgaris	33
Psoriasis pustulosa palmoplantaris Barber	17
Psoriasis arthropathica	6
Keratoma palmare et plantare dissipatum	5
Psoriasis palmoplantaris	4
Ichthyosis congenita tarda	4
Dyskeratosis follicularis Darier	3
Pityriasis rubra pilaris	3
Parakeratosis variegata	2
Acrodermatitis continua suppurativa Hallopeau	2
Rosacea papulopustulosa	1

Papillomatosis cutis carcinoides Gottron	1
Keratosis plantare areata	1
Psoriasis inversa	1
Psoriasis pustulosa	1
Psoriasis pustulosa Barber-Königsbeck	1
Psoriasis plantaris	1
Pachydermie, Papillomatose	1
Dermatitis herpetiformis Duhring	1
Psoriatische Erythrodermie	1
Psoriasis exsudativa cum pustulatione	1
Maligne Hautveränderungen	
Mycosis fungoides	2
Multiple Basaliome	1

In der ehemaligen DDR standen die Präparate Tigason seit 1981 und Roaccutan ab 1987 zur Verfügung.

Die Einstellung der Patienten auf Etretinat/Acitreten erfolgte in der Regel während der stationären Aufenthalte, die Isotretinointherapie wurde in den meisten Fällen ambulant begonnen. Vor der Therapie wurden die Patienten verständlich und umfassend über Wirkungen und Nebenwirkungen der Retinoidtherapie aufgeklärt, mit Frauen im gebärfähigen Alter die erforderliche Antikonception besprochen und dokumentiert.

Die Beobachtung der Patienten, die Retinoide einnahmen, oblag einem Arzt. Der Vorteil der Spezialsprechstunde lag in der objektiven und subjektiven Beobachtung durch immer den gleichen Arzt. Die Vorstellungen der Patienten erfolgten anfangs in zeitlich kurzen (2-4 Wochen), später in größeren (3-6 Monaten) Abständen. Die klinischen und paraklinischen Veränderungen wurden in einem standardisierten Behandlungsplan erfaßt, wozu auch regelmäßige Laborkontrollen gehörten. Bei pathologischer Erhöhung einzelner Parameter wurden zuerst diätätische Empfehlungen gegeben (Diät zu halten und Alkoholkonsum zu vermeiden), falls sich die Laborwerte weiter im pathologischen Bereich bewegten, wurde die Retinoiddosis reduziert und die Laborwerte weiter kontrolliert. In einem Fall war die Retinoidtherapie aufgrund permanent erhöhter Leberwerte von vornherein kontraindiziert und fand in unserer Statistik keine Berücksichtigung.

Untersucht wurden folgende Laborwerte: **ALAT, ASAT, AP, Triglyzeride, Cholesterol, LDH, γ GT** und **Kreatinin**. Die Auswertung der Laborwerte erfolgte über einen Zeitraum von 5 Jahren. Über diesen Zeitraum erfaßten wir die Laborwerte vor der Therapie, nach 1, 2 und 6 Monaten sowie 1, 2 und 5 Jahren. Bei Patienten, die länger als 5 Jahre mit Retinoiden behandelt wurden, haben wir zusätzlich den Abschlußwert der Behandlung in unsere Auswer-

tung einbezogen. Eine Kontrolle der Retinoidkonzentration im Blutplasma ist bei keinem Patienten durchgeführt worden. Zusätzlich wurden alle Medikamente vermerkt, die die Patienten aufgrund ihrer Dermatose und eventueller Allgemeinerkrankungen einnahmen. Die oft bestehenden Begleiterkrankungen unserer Patienten haben wahrscheinlich das Ausmaß der Nebenwirkungen durch Retinoide verstärkt, wobei Mehrfachnennungen möglich sind (s. Tabelle 12 und 13).

* Erkrankungen von Leber- und Gallenwegen verursachten im Vorfeld der Retinoidbehandlung nur geringgradige Veränderungen und waren daher keine Kontraindikationen für die geplante Retinoidtherapie.

Tab. 12: Begleiterkrankungen aller untersuchten Etretinat- und Acitretinpatienten (n=75)

Begleiterkrankung		Anzahl
Erkrankungen von Herz, Gefäßen, Kreislauf	Hypertonus (10), Herzinsuffizienz (3), Aortensklerose (1), Varikosis (2), Thrombose (1), Angina pectoris (4), Claudicatio intermittens (2)	23
begleitende Hauterkrankungen	Verrucae vulgares (2), Psoriasis vulgaris (1), Stauungsdermatitis (1), chronische Dermatitis (1), Purpura pigmentosa (1), Otitis externa (1), mikrobielles Ekzem (1), Hidradenitis suppurativa axillaris (1), Akne vulgaris (1), Ekzema chronicum vulgare (1), Hyperhidrose (1), Kontaktekzem (1), atypisches Ekzem (1), Lichen ruber (1), Candidiasis (1), Atopie (1), Mykosis fungoides (1), Akrodermatitis continua suppurativa Hallopeau (1), Lymphadenose (1)	20
Erkrankungen von Leber- und Gallenwegen*	Cholezystolithiasis (6), Steatosis hepatis (5), Cholezystopathie (3), Hypercholesterinämie (1), Leberparenchymveränderung (1), cholestat.Hepatose (2)	18
Erkrankungen des Bewegungsapparates	Osteoporose (1), Osteochondrose (2), Gelenksbeschwerden (12), Periostitis (1), Epikondylitis humeri lateralis (1)	17
Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes	Ulcus ventriculi/duodeni (4), chronische Gastritis (2)	6
Stoffwechselstörungen	Neuropathie (2), Adipositas (3), metab. Syndr.(1)	6
Lungenerkrankungen	Asthma bronchiale (1), chronisch obstruktive Bronchitis (2), Bronchialkarzinom (1)	4
Neurol.-psych. Erkrankun-	Neurinom (1), Neuralgie (1), Horner-Syndrom (1),	4

gen	Alkoholabusus (1)	
Nierenerkrankungen	chronische Pyelonephritis (2), Nierensteine (1)	3
Endokrinol.Erkrankungen	Hyperthyreose (1), Hyperthyreoidismus (1), Struma (1)	3
andere	Strabismus (1), Amblyopie (1), Konjunktivitis (3), Katarakt (1), Keratitis superficialis (1), Dithranol-unverträglichkeit (2), chronische Laryngitis (1), Alterskolpitis (1), Alopecia diffusa (1)	12

Die ausführlichen amtlichen Begründungen bei der Erstverabreichung der Retinoide konnte gut zur Auswertung der Patientendaten herangezogen werden.

In unseren Untersuchungen konnten wir deutlich finden, daß die Dokumentation, die anfangs von immer dem gleichen Arzt erstellt wurde, wesentlich exakter und vollständiger gegenüber der Dokumentation späterer Jahre war, in denen die Untersuchungsärzte häufig wechselten.

Die Begleitmedikation der Patienten umfaßte folgende Präparategruppen (Tab. 13):

Tab. 13: Begleittherapie der untersuchten Patienten (n=75)

Begleittherapeutika
Balneotherapeutika, externe Antibiotika, Sulfonamide, Kortikoide, Schieferölsulfonate, Teer und Teerderivate, Adstringentien und Antihidrotika, Aknemittel, Antipruriginosa, Antipsoriatika, Antiseborrhoika und Antisebostatika, Keratolytika, medizinische Hautschutz- und Pflegemittel, Lipidsenker

In der Zeit von 1980-1989 hatte die Retinoidsprechstunde die Funktion einer Sammelstelle für schwere Erkrankungen mit Verhornungsstörungen. Patienten, deren Versorgung sich in peripheren Hautkliniken als schwierig gestaltete, wurden an die Universitätshautklinik überwiesen. Später übernahmen auch niedergelassene Dermatologen die Betreuung bzw. wanderten die Patienten teilweise aufgrund der Nähe zum eigenen Wohnort zu anderen Dermatologen ab. So ist eine Weiterverfolgung der Patienten nur in Ausnahmefällen möglich gewesen.

Grundlage der Auswertung dieser Arbeit bilden Krankenblätter der stationären Aufenthalte, Karteikarten aus der „Retinoidsprechstunde“ und die persönliche Gespräche mit Patienten.

Erfasst wurden außer den persönlichen Daten (Name, Vorname, Geburtsdatum, Geschlecht) anamnestisch wichtige Erkrankungen, Dermatoe, Nebenerkrankungen, Kombinations- oder Monotherapie mit Retinoiden, Retinoidtherapie seit welchem Jahr, die durchschnittliche und Gesamtretinoiddosis, Behandlungsdauer mit Retinoiden und Behandlungspausen, Auftreten eines Rezidivs der Hauterkrankung, Externa- und Internabehandlung, sonstige Medikation,

klinischer Effekt der Retinoide, stationäre Behandlungen, Kuraufenthalte, histologische Ergebnisse von Biopsien, die klinischen und paraklinischen Nebenwirkungen, Laborveränderungen und Gründe für die Beendigung der Retinoidtherapie.

Isotretinointherapie (Roaccutan®)

Anamnestisch wies kein Patient unter der Roaccutantherapie Einschränkungen auf, die die Verabreichung von Roaccutan verhinderten (Hepatitis, Diabetes mellitus, Pankreatitis, Retinaerkrankungen). Begleiterkrankungen traten deutlich weniger auf als bei Patienten, die Tigason/Neotigason erhielten (Hypercholesterinämie, chronische Gastritis, Hämorrhoiden, Steißbein- und Rektumfistel, Adipositas, Hidradenitis suppurativa, Asthma bronchiale, Coxarthrose, Stomatitis aphthosa). In 11 Fällen wurde die Retinoidbehandlung mit einer externen Aknetherapie, in 4 Fällen als Monotherapie durchgeführt.

In der nachfolgenden Tabelle sind die Indikationen für die durchgeführte Roaccutanbehandlung aufgelistet.

Tab. 14: Isotretinoinbehandlung unserer Patienten mit schweren Dermatosen (n=15)

Dermatose	Anzahl
Acne conglobata mit oder ohne Keloidbildung	5
Acne indurata	3
Acne Tetrade	2
Acne vulgaris	2
Acne papulopustulosa	1
Hereditäre Keratose	1
Keloidakne	1

2.2. Behandlungsschemata mit Tigason[®]/ Neotigason[®] und Roaccutan[®]

Etretinat (Tigason[®]) wurde den Patienten als Kapseln zu 10 bzw. 25 mg verordnet. Als Initialdosis wurden 0,75-1,0 mg/kg KG/d (max. 75 mg/d) über 2-4 Wochen eingenommen, die Erhaltungsdosis lag durchschnittlich bei 0,5 mg/kg KG/d bis zur maximalen Remission. Um die Bioverfügbarkeit von Etretinat zu erhöhen, wurde das Molekül von der Herstellerfirma verändert. Acitretin ersetzt ab 1993 Etretinat komplett. Diese Präparateumstellung wurde von allen Patienten toleriert.

Durch die bessere Bioverfügbarkeit kann **Acitretin** (Neotigason[®]) 10-15% niedriger dosiert werden und wird als Kapseln zu 10 bzw. 25 mg verabreicht. Die Patienten wurden über mögliche Nebenwirkungen informiert, bei Erhöhung der Laborwerte erfolgten Kontrollen nach 14 Tagen, bei einem weiteren Anstieg wurde die Dosis reduziert und bei Fortbestand pathologischer Laborwerte sollte nach Besprechung des Befundes mit dem Patienten Neotigason[®] abgesetzt werden. Je nach Erscheinungsbild der Erkrankung und interindividueller Verträglichkeit wurde während der ersten 2-4 Wochen eine tägliche Dosis von 30 mg Acitretin verabreicht, anschließend erfolgte die Dosisanpassung entsprechend der Verträglichkeit und des therapeutischen Effektes. Nach Möglichkeit wurde die Tageshöchstdosis von 75 mg nicht überschritten.

Isotretinoin (Roaccutan[®]) wurde in Kapselform zu 10 bzw. 20 mg verordnet. Auch hier erfolgte die Dosierung nach Ausprägung und Verträglichkeit: initial mit 0,5 mg/kg KG/d über 4 Wochen, bei gutem Ansprechen wurde in gleicher Dosierung weiterbehandelt, sonst bei ungenügender Wirksamkeit Erhöhung der Dosis auf 1 mg/kg KG/d. Die Behandlungsdauer wurde nach Möglichkeit nicht über 12-16 Wochen ausgedehnt. Leberfunktions- und Blutfettwerte wurden monatlich kontrolliert.

Die Einnahme der Retinoidkapseln sollte zu den Hauptmahlzeiten jeweils unzerkaut mit einem Glas Milch erfolgen.

Unsere 90 Patienten wurden nach verschiedenen Dosierungsschemata erfaßt. Um bei 75 Tigasonpatienten einen Überblick zu bekommen über die während der gesamten Therapie-dauer verabreichten Menge an Etretinat/Acitretin wurde für jeden Patienten die Gesamtdosis in g bzw. die Durchschnittsdosis in mg/d errechnet. Dabei fanden sich sowohl deutlich differierende Gesamtdosierungen als auch Differenzen in der Durchschnittsdosis. Die erhobenen retrospektiven Patientendaten wurden in Gruppen gegliedert und beschreibend ausgewertet. Aus diesem Grund wurden die Patienten verschiedenen Dosisbereichen in Anlehnung an die praktizierten Behandlungsschemata zugeteilt, um klinisch relevante Gruppen zu erhalten. Niedrige, mittlere und hohe Dosierungen richteten sich nach der Schwere des klinischen Bildes.

Dosierung

A	Durchschnittsdosis	Gruppe 1: niedrige Dosis (18 Patienten)	0—24,9 mg/d
		Gruppe 2: mittlere Dosis (45 Patienten)	25—39,9 mg/d
		Gruppe 3: hohe Dosis (12 Patienten)	≥ 40 mg/d
B	Gesamtdosis	Gruppe 1: niedrig (63 Patienten)	0-49,9 g
		Gruppe 2: mittel (9 Patienten)	50-99,9 g
		Gruppe 3: hoch (3 Patienten)	100-200 g

Die Bewertung des klinischen Befundes während der Retinoidtherapie erfolgte anhand verschiedener klinischer Effekte. Es erfolgte semiquantitativ eine über die Behandlungszeiten bestehende Darstellung der klinischen Effekte, die nach folgenden Kriterien sowie der Beschreibung pathologischer Laborveränderungen ausgewertet wurde. Diese Werte werden in Tabellen bzw. Diagrammen dargestellt und beschrieben.

Klinischer Effekt	1	Geheilt
	2	Deutlich gebessert
	3	Unverändert
	4	Verschlechtert
	5	Nicht auswertbar/nicht bekannt

Für jede Dosierungsgruppe wurden Wirkungen und Nebenwirkungen in Prozent und absoluten Zahlen ermittelt.

Unerwünschte Wirkungen

A	Paraklinisch	Laborwerte: ASAT, ALAT, AP, LDH, TG, Cholesterin, GGT, Kreatinin
B	Klinisch	sämtliche angegebene subjektive und objektive Beschwerden

Von 75 Tigason/Neotigasonpatienten wurden Anzahl und zeitliches Auftreten eines möglichen Rezidivs aufgezeichnet. Von Rezidiven wurde gesprochen bei Entwicklung typischer entzündlicher Effloreszenzen, verstärkter Abschuppung und Verschlechterung eines Abschlußergebnisses.

2.3. Auswertung und Statistik

In der Arbeit wurden klinische und paraklinische Befunde von insgesamt 90 Patienten erfaßt. Unsere Untersuchungen erfolgten retrospektiv anhand von Karteikarten und Krankenblätter der Universitäts-Hautklinik Halle aus den Jahren 1980 bis 1995, also über einen Zeitraum von 15 Jahren.

Nach den von uns festgelegten Zielen der Arbeit, nämlich der Erfassung der klinischen Effektivität sowie der klinischen und paraklinischen Nebenwirkungen (unerwünschten Wirkungen) einer Retinoid-Therapie über 15 Jahre, wurden die erfaßten Daten - nach Beratung und in Absprache mit dem Mitarbeiter des Instituts für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik - beschreibend in Tabellen und in Grafiken dargestellt.

Für die Darstellung der klinischen Effektivität und der unerwünschten Wirkungen bildeten wir drei Therapie-Gruppen, die sich an der verabreichten Dosis der Retinoide orientierten und legten damit eine Behandlungsgruppe mit niedriger, mittlerer und hoher Dosierung der Retinoide fest.

Diese drei Dosierungsgruppen verglichen wir ebenfalls beschreibend in Tabellen und Abbildungen.

Anhand der Auswertung kann gezeigt werden, welche klinischen Wirkungen eintreten und über den beobachteten Zeitraum aufrecht gehalten werden können. Andererseits läßt sich anhand der Auswertung der unerwünschten (klinischen und paraklinischen) Wirkungen zeigen, welche Parameter in der mittel- und langfristigen Kontrolle von mit Retinoiden therapierten Patienten besonders beachtet werden müssen.

Grafische Darstellungen wurden mit dem Softwareprogramm Microsoft Exel und Stanford Grafics erstellt und in den Text eingearbeitet.

3. Ergebnisse

3.1. Ergebnisse der Etreinat- und Acitretintherapie

3.1.1 Basisdaten

Die Basisdaten der untersuchten Patienten wurden hinsichtlich der Verteilung des Alters, des Geschlechts, der Durchschnitts- und Gesamtdosis beurteilt.

Zur **Altersverteilung** ist zu sagen, daß zum Zeitpunkt des individuellen Beginns der Retinoidtherapie eine fast lineare Zunahme der fünf von uns festgelegten Altersgruppen zu verzeichnen ist. Die ärztliche Entscheidung zu einer internen Dermatotherapie mit einem Retinoid richtete sich nach folgenden Kriterien:

- Schwere des Krankheitsbildes an der Haut
- Leidensdruck
- Subjektive Beschwerden (Juckreiz, Brennen, Schmerzen)
- Gelenkbeteiligung
- Bisher erfolglose externe Behandlung
- Häufige Rezidive, kaum beschwerdefreie Intervalle
- Eingeschränkte, fehlende Compliance in der externen Therapie.

Daraus ergibt sich folgendes Bild in der Altersverteilung unserer Patientengruppe:

Das Durchschnittsalter liegt bei 45,2 Jahren und die Altersspanne bei Therapiebeginn ist zwischen 14 und 81 Jahren anzusetzen. Abbildung 1 zeigt die Altersverteilung der mit Etreinat/Acitrein behandelten Patienten.

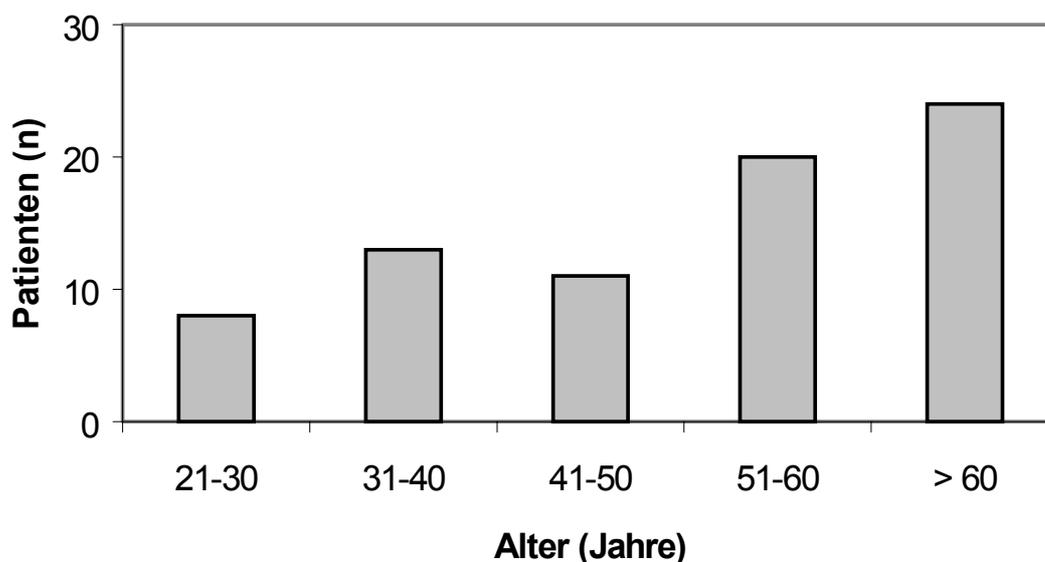


Abb.1: Basisdaten: Altersverteilung der Tigason/Neotigason-Patienten (n=75)

In der Altersverteilung ergibt sich ein fast linearer Anstieg der 5 Altersgruppen. Als Ursache ist besonders die zunehmende Indikationsnotwendigkeit zu einer internen antipsoriatischen Therapie in höheren Lebensabschnitten anzuführen. Ältere Patienten (>30 Jahre) stellen die größte Gruppe dar.

Die Geschlechtsverteilung war mit 32 männlichen und 43 weiblichen Patienten annähernd gleich.

Ähnlich wie bei der individuellen Entscheidung für eine interne Therapie ist die notwendige Durchschnittsdosis der Retinoide über den Beobachtungszeitraum zu werten. Diese Entscheidung wurde nach klinischen Kriterien gefällt mit folgenden Zielen:

1. weitgehende Abheilung (bis auf 20 % oder weniger des Ausgangsbefundes der Dermato-
tose)
2. deutlicher subjektiver Rückgang der Beschwerden (z. B. Hautbrennen, Gelenkschmer-
zen)
3. unbeeinträchtigte (oder maximal um 30 % veränderte paraklinische Werte, insbesondere
Leberenzyme oder Blutfette).

Andere nicht vordergründig klinische Möglichkeiten der Dosierungsschemata wären denkbar:

- Dosierung nach Retinoid in mg/kg Körpergewicht
- Dosierung nach Retinoidblutspiegel.

Bei der Dosierung nach unserem klinischen Dosierungsprinzip zeigte sich, daß unsere täglich verabreichten durchschnittlichen Retinoiddosen bei mehr als 2/3 aller Patienten einer täglichen Dosis von 35 mg entsprachen.

Im einzelnen ergibt sich die in Abbildung 2 ersichtliche Verteilung für die verabreichten Retinoidmengen in mg:

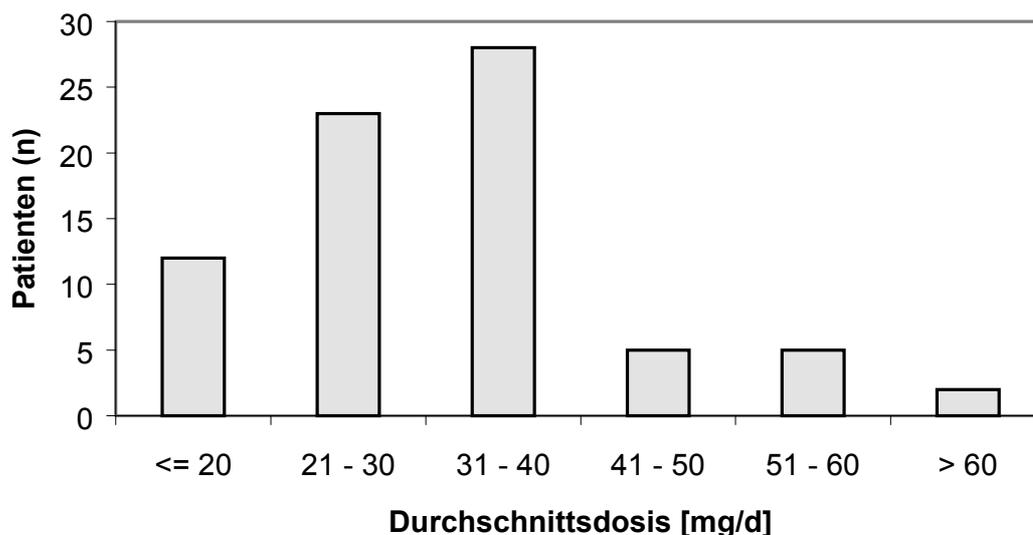


Abb. 2: Verteilung der durchschnittlichen therapeutisch wirksamen Tigason/Neotigasondosis pro Tag bei 75 untersuchten Patienten

Die insgesamt verabreichte Dosis war abhängig vom Wirkungseffekt auf die Hautveränderungen einerseits sowie deren Nebenwirkungen andererseits. Bei 3 Patienten wurden zwischen 100 und 200 g Retinoide über einen Zeitraum von 15 Jahren verabreicht. Diese Patienten litten unter einer ausgeprägten Ichthyosis congenita tarda, einer Psoriasis pustulosa und einer Kombination aus Psoriasis und Dermatitis herpetiformis Duhring.

Wir haben gezeigt, daß die von uns betreuten Patienten mit chronischen Dermatosen wie Ichthyosis- und Psoriasisformen Retinoide als Dauertherapie verabreicht bekamen.

Wir stellen nun dar, welche Gesamtmengen unsere Patienten an Retinoiden über den Behandlungszeitraum erhielten. Wir möchten daran zeigen und später diskutieren, welche Gesamtmengen von Retinoiden mit gutem klinischen Effekt verabreichbar und ohne starke klinische oder paraklinische Auswirkungen toleriert werden.

Die Erkrankungen, die mit Etretinat/Acitreten behandelt wurden, rangierten in folgender Weise: Psoriasisformen 88 % (66/75), Keratoma palmare et plantare dissipatum und Keratosis plantare areata 8 % (6/75), Ichthyosis 4,1 % (4/75), Morbus Darier und Pityriasis rubra pilaris je 4 % (3/75), Parakeratosis variegata und Acrodermatitis continua suppurativa Hallopeau 2,8 % (2/75) und andere Verhornungsstörungen mit weniger als 1,3 %. Maligne Hautveränderungen (Mycosis fungoides 2,8 % (2/75) und multiple Basaliome 1,3 %) nahmen nur einen geringen Stellenwert ein. Resultierend aus der Tatsache, daß einige Krankheitsbilder überlappend auftraten, ergibt sich ein höherer Prozentwert als 100 %.

In den folgenden beiden Abbildungen (3 und 4) möchten wir den klinischen Effekt der Retinoidtherapie darstellen in Abhängigkeit von der Dosierung. Dazu haben wir die zuvor beschriebenen Dosierungsgruppen (bezüglich Gesamt- und Durchschnittsdosis) gebildet und in Beziehung folgender Therapieeffekte gesetzt:

1. Vollständige Abheilung des Hautbefundes
2. Deutliche Verbesserung des Hautbefundes
3. Keine Veränderung des Hautbefundes
4. Verschlechterung des Hautbefundes
5. Nicht bekannt

In allen 3 Dosierungsgruppen zeigen sich gute bis sehr gute Therapieeffekte, die in der Diskussion kommentiert werden.

Die Veränderung der Hautbefunde (in Prozent) der Dosierungsgruppen 1-3 bezüglich der Gesamtdosis ist im Anhang S. 75 in Abb. 16 zu finden.

Die prozentuale Verteilung in der Kategorie "Verbesserung des Hautbefundes" ist sowohl in Gesamt- als auch Durchschnittsdosis ähnlich. Auffällig ist, daß in der Gruppe 2 (50-99,9g) bezüglich der Gesamtdosis keine Abheilung, dafür aber ein hoher Prozentsatz (89%) an Verbesserungen auftritt.

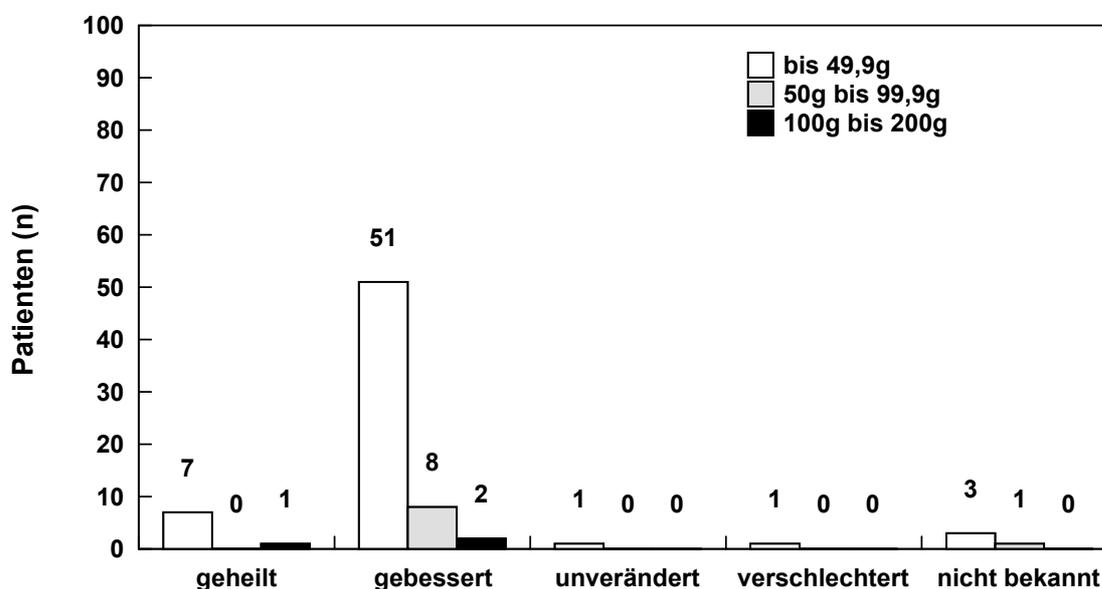


Abb. 3: Veränderung der Hautbefunde in Dosierungsgruppen 1-3 bezüglich der Gesamtdosis

Durch die Behandlung mit Retinoiden waren bezüglich der Gesamtdosis (bis 200g) folgende klinische Ergebnisse nachzuweisen: in 8 Fällen kam es zum vollständigen Abheilen des Hautbefundes, in 61 Fällen hatte sich der Hautbefund deutlich gebessert, bei 1 Patienten war ein Ansprechen der Dermatose auf Retinoide nicht nachweisbar und bei nur 1 Patienten trat unter der Retinoidbehandlung eine Verschlechterung der Dermatose auf; bei 4 Patienten ist der Langzeitverlauf nicht bekannt.

In der Abbildung 4 wird der klinische Effekt unter der Retinoidtherapie in Bezug auf die Durchschnittsdosis dargestellt. Der in allen 3 Gruppen prozentual annähernd gleiche Abheilungsgrad bzw. deutlich gebesserte Hautzustand ergibt sich bei unseren Patienten daraus, daß ausgedehnte Dermatosen von vornherein mit einer höheren Dosis behandelt wurden als leichte Hauterkrankungen. Eine weitere Differenzierung in einzelne Gruppen wurde nicht vorgenommen. Der klinischer Effekt (in Prozent) in den Dosierungsgruppe 1-3 bezüglich der Durchschnittsdosis ist im Anhang S. 76 in Abb.17 dargestellt.

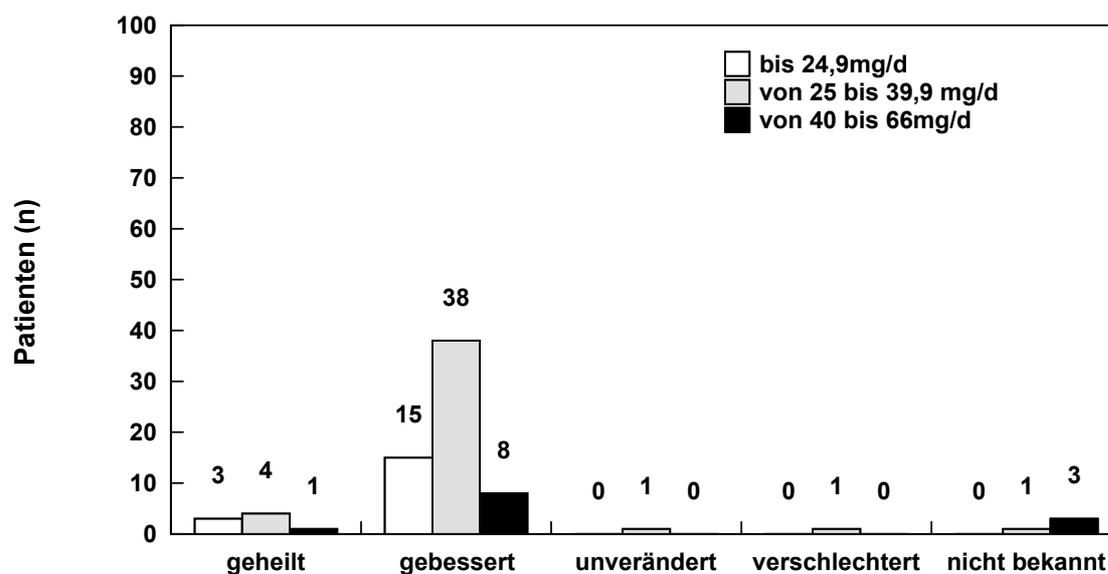


Abb.4: Klinischer Effekt in Dosierungsgruppe 1-3 bezüglich der Durchschnittsdosis

Die klinische Veränderung der Hautbefunde wurde anhand der Durchschnittsdosis ebenfalls in 3 Gruppen in Anlehnung an die klinische Erfahrung untersucht. In Gruppe 1 mit 18 Patienten (Tigason/Neotigason bis 24,9 mg/d) war die vollständige Abheilung bei 3 Patienten nachweisbar, bei 15 Patienten hatte sich der Hautbefund verbessert (Abb. 4).

In der 2. Gruppe mit 45 Patienten (Tigason/Neotigason 25-39,9mg/d) war eine Abheilung der Dermatose in 4 Fällen zu verzeichnen, in 38 Fällen war eine Verbesserung des Hautzustandes nachweisbar, bei jeweils einem Patient war keine Veränderung, eine Verschlechterung und ein unbekannter Verlauf ersichtlich (Abb. 4).

In der 3. Gruppe, der 12 Patienten (Tigason/Neotigason 40-66 mg/d) angehören, gab es 1 Abheilung der Dermatose, 8 verbesserte Hautbefunde und 3 unbekannte Verläufe zu verzeichnen (Abb. 4).

3.1.2 Klinische Behandlungseffekte

Die Verbesserung des Hautzustandes bei den einzelnen Dermatosen konnte sich anhand des Rückganges von klinischen Zeichen wie Erythem, Infiltrat, Schuppung, Bläschen und Pusteln, Hyperkeratosen, Rhagaden, Entzündung und Juckreiz nachweisen lassen. Auffällig war auch die Reduzierung von Schmerzen, der Rückgang des Exsudates, die Verkleinerung von Ulcerationen und der Ausdehnung befallener Hautareale sowie die Reduzierung von Mazerationen und Papeln. Subjektiv als positiv empfanden die Patienten den Rückgang von Entzündung, Bläschen und Pusteln, die Verminderung von Rhagaden, Hyperkeratosen, Juckreiz und Schmerzen. Als wohltuend wurde auch die erhöhte Geschmeidigkeit und Beweglichkeit der Haut über den Gelenken empfunden.

Diese Ergebnisse zeigt Abbildung 5:

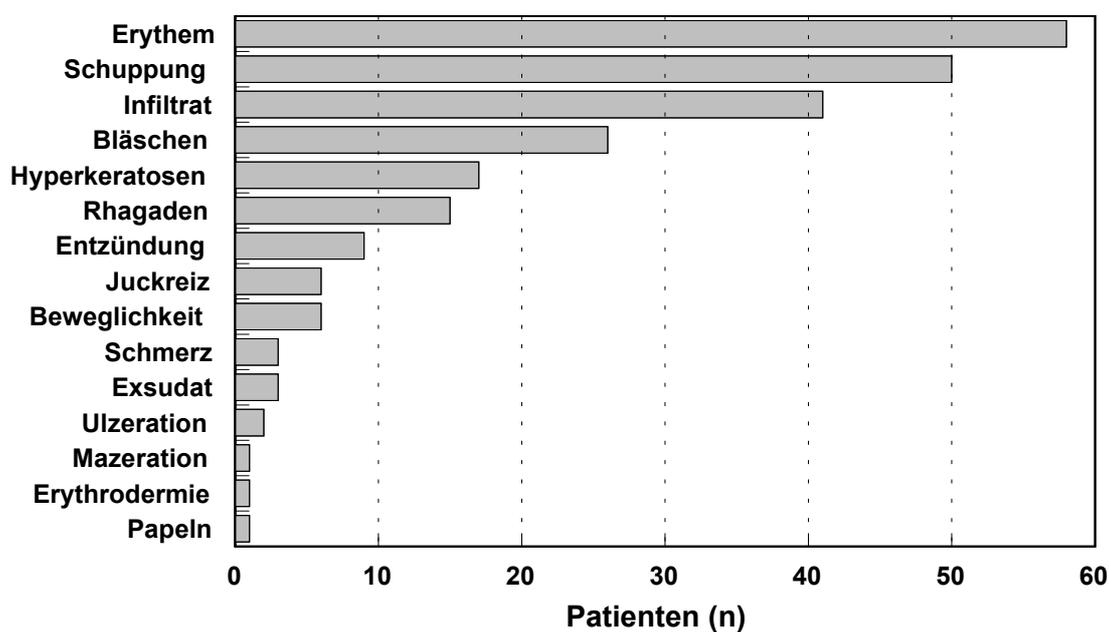


Abb. 5: Klinische Behandlungseffekte (Rückgang der Beschwerden) bei mit Etretnat/Acitretnin behandelten Patienten (n=75)

Die stabile Verbesserung der Hautbefunde trat in einem Zeitraum von 0,5-36 Monaten auf, d. h. durchschnittlich nach 7,3 Monaten. Bei 14 Patienten ist der exakte Zeitpunkt der Besserung des Hautbefundes nicht auswertbar.

Zusätzliche Einflußgrößen können Art der Behandlung (ambulant oder stationär) oder eine Kur sein.

Von 75 Patienten haben 59 Patienten teilweise mehrfache **stationäre Aufenthalte** über insgesamt 1071,5 Wochen (267,9 Monate) im Zeitraum von 15 Jahren aufzuweisen, d. h. pro Patient kumulativ 18,2 Wochen im Durchschnitt.

Eine zusätzliche Rehabilitationsbehandlung aus dermatologischer Indikation im ausgewerteten Zeitraum von 15 Jahren haben 14 Patienten über 15 Monate in Anspruch genommen.

Wir überblicken bei insgesamt 75 Patienten eine Behandlungsdauer mit Tigason/Neotigason über 2522,3 Monate bei, im Durchschnitt nahm jeder Patient über 33,6 Monate Retinoide ein.

Behandlungspausen wurden bei 16 Patienten wegen erhöhter Laborwerte und starken klinischen Nebenwirkungen (z. B. Haarausfall) eingeleitet, die Pausen erstreckten sich von 0,12 bis 15,3 Monaten.

Bei 12 Patienten kam es unter der Retinoidtherapie zu einem **Rezidiv** in einem Zeitraum von 0,25-29 Monaten, d. h. die durchschnittliche Zeitspanne bis zum Eintreten des Rezidivs betrug 10,1 Monate, verantwortlich dafür ist die relativ lange Halbwertszeit der Retinoide.

3.1.3 Unerwünschte Wirkungen

Bei den 75 behandelten und untersuchten Patienten wurden alle klinisch unerwünschten Wirkungen von Etretinat und Acitretin zusammengefaßt:

Tab. 15: Nebenwirkungen der Retinoidtherapie (n=75)

Anzahl (%)	Nebenwirkungen
58 (76,3%)	Cheilitis
36 (47,4%)	Xerostomie
28 (36,8%)	Haarausfall
17 (22,4%)	Rhinitis sicca
11 (14,5%)	Pruritus, Sebstase
7 (11,8%)	Mundwinkelrhagaden, verstärkte Hautverletzlichkeit, Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit
6 (7,9%)	Epistaxis, Übelkeit, Sodbrennen, Schuppung und Verdünnung der gesunden Haut
4 (5,3%)	Blepharokonjunktivitis, Nagelbrüchigkeit, Muskelschmerzen
3 (3,9%)	Durst, akute Arthritis, Heiserkeit, Schweißausbruch, Schlafstörung
2 (2,6%)	Gefühl der klebrigen Haut, palmoplantare Exfoliation, Appetit- und Gewichtsverlust, Sensitivitätsstörungen, Splenomegalie, Knöchelödeme, Augentränen, schlechte Abheilung von Erosionen, Kreislaufstörung, Kno-

	chenschmerzen
1 (1,3%)	Acne pustulosa, Retinoiddermatitis, Onycholysen, Nagelwallgranulationen, Paronychien, Otitis externa, Hypertrichose, verstärkte Haar- krause, Nagelverdünnung, Nagelverletzlichkeit, trockene Haare, Photo- sensitivität, erhöhte Nervosität, prurigo-nodularis-ähnliche Hauterschei- nungen, Nierenschmerzen, Ohrensausen, Zahnfleischbluten, Zahn- fleischwucherung, Gingivitis, Gesichtsoedeme, Urinverfärbung, erhöhter Muskeltonus, Schwindel, Gesichtsrötung, Verdauungsstörung, Frieren, Fingerkribbeln, Wadenkrämpfe, Pseudo-Tumor cerebri

Die während der Behandlung mit Retinoiden **aufgetretenen Nebenwirkungen** an Haut und Schleimhaut betrafen in erster Linie die Austrocknung von Lippen, Nase und entsprechender Schleimhaut, ebenso war die entzündliche Komponente in Form von Cheilitis und Rhinitis im Mund- und Nasenbereich nachweisbar. Da eine **Cheilitis** bei fast allen Patienten auftritt, kann diese 2-3 Wochen nach Beginn der Retinoidtherapie als **Marker für eine suffiziente Absorption und therapeutische Wirkung** gewertet werden.

Im Durchschnitt traten insgesamt bei 75 Patienten unter der Retinoidtherapie 285 verschiedene unerwünschte Wirkungen auf, d. h. jeder Patient hatte somit im Durchschnitt 3,8 Nebenwirkungen aufzuweisen. Die häufigsten Nebenwirkungen zeigen Abbildung 6 und 7.

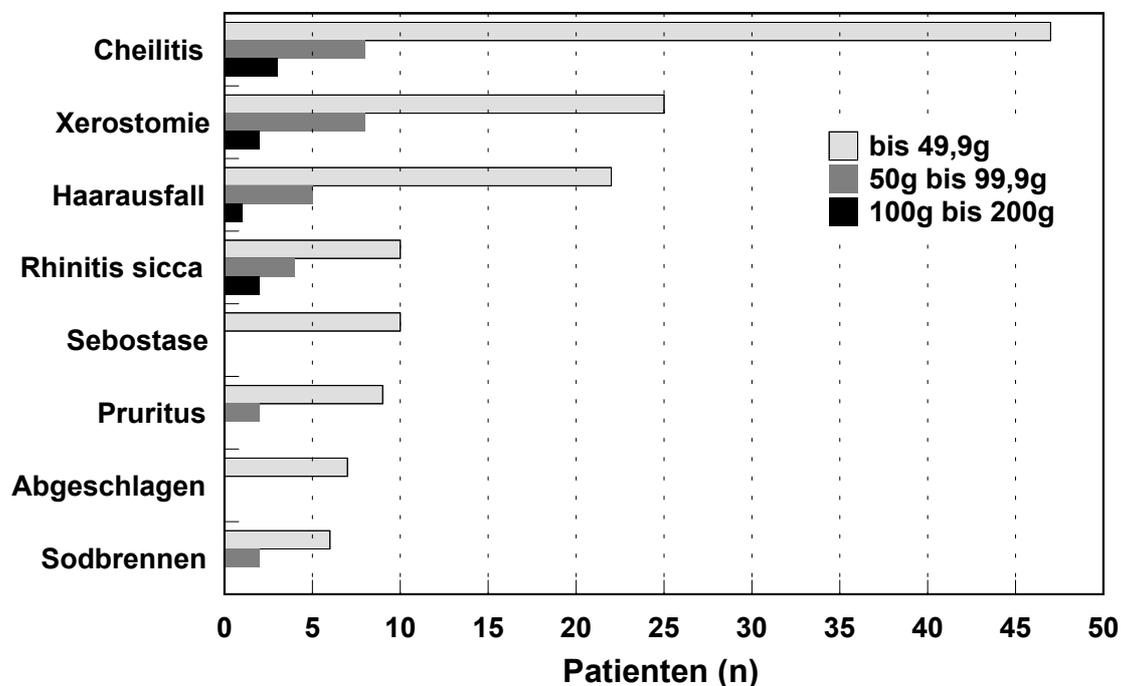


Abb. 6: Nebenwirkungen in den Dosierungsgruppen 1-3 bezüglich der Gesamtdosis

Zur Darstellung des Verhältnisses der Gesamtdosis zu den Nebenwirkungen wurde die Einteilung in 3 Gruppen beibehalten.

Von 63 Patienten, die Tigason/Neotigason bis 49,9 g einnahmen, war bei 47 Patienten als Leitsymptom Cheilitis auffällig. In absteigender Häufigkeit traten trockene Mundschleimhaut, Haarausfall, Rhinitis sicca, Sebostase, Pruritus, Abgeschlagenheit und Sodbrennen auf.

In der Gruppe 2, bei der 9 Patienten Tigason/Neotigason in einer Gesamtdosis von 50-99,9 g einnahmen, nahmen Cheilitis und Austrocknung der Mundschleimhaut ebenfalls eine herausragende Stellung ein. Weniger häufig traten zusätzlich Haarausfall, Rhinitis sicca, Pruritus und Sodbrennen auf.

In der letzten Gruppe mit 3 Patienten in der Gesamtdosierung 100-200 g erwies sich die Cheilitis ebenfalls als hauptsächliche Nebenwirkung. Aufgrund der geringen Anzahl der Patienten ist das Diagramm nicht repräsentativ.

Die Nebenwirkungen in den Dosierungsgruppen 1-3 bezüglich der Gesamtdosis in Prozent sind im Anhang S. 77 in Abb.18 dargestellt.

In der prozentualen Darstellung erweisen sich austrocknende Effekte an Haut und Schleimhäuten mit Cheilitis, Austrocknung der Mundschleimhaut, Haarausfall und Rhinitis sicca als die häufigsten Nebenwirkungen in allen 3 Patientengruppen bezüglich der Gesamtdosis.

Zur Darstellung der Beziehung zwischen der Durchschnittsdosis und den aufgetretenen Nebenwirkungen erwiesen sich in Gruppe 1 (bis 24,9 mg/d) Cheilitis und trockene Mundschleimhaut als wichtigste Nebenwirkungen; Haarausfall, Rhinitis sicca, Sebostase, Pruritus, Abgeschlagenheit und Sodbrennen traten weniger häufig auf (Abb. 7).

In der 2. Gruppe (Tigason/Neotigason 25-39,9 mg/d) traten als stärkste Nebenwirkungen Cheilitis, trockene Mundschleimhaut und Haarausfall auf, Rhinitis sicca, Sebostase, Pruritus, Abgeschlagenheit und Sodbrennen kamen seltener vor.

In Gruppe 3 (Tigason/Neotigason 40-66 mg/d) erwiesen sich Cheilitis, trockene Mundschleimhaut und Rhinitis sicca als Hauptnebenwirkungen, seltener traten Haarausfall, Sebostase, Pruritus und Abgeschlagenheit auf.

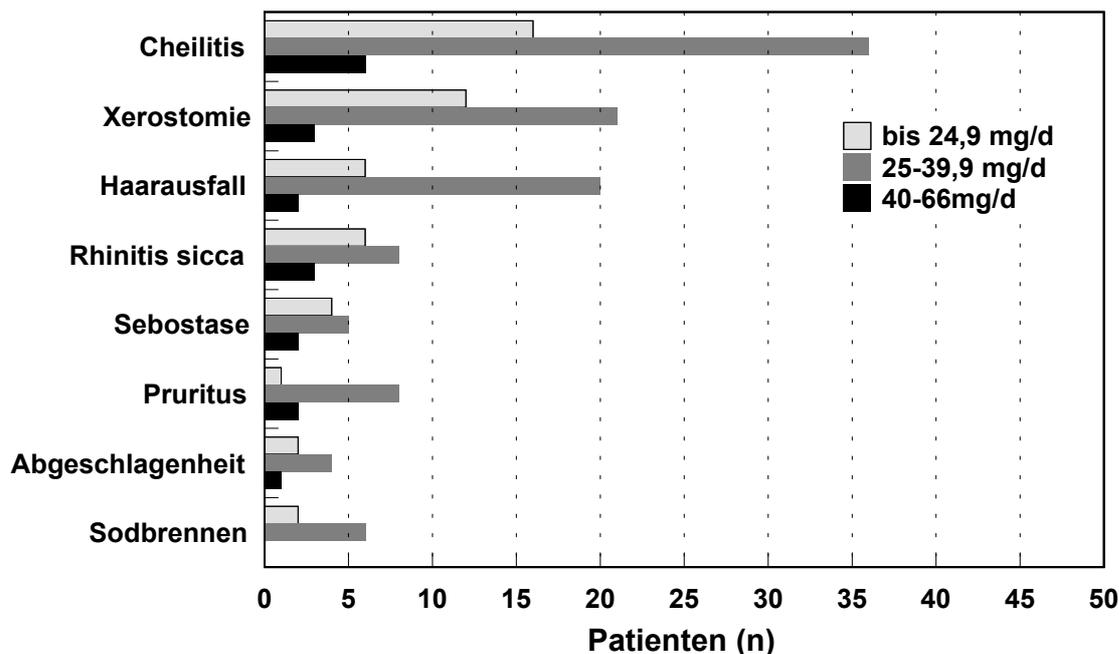


Abb. 7: Nebenwirkungen der Dosierungsgruppen 1-3 bezüglich der Durchschnittsdosis

Die Darstellung der Nebenwirkungsrate in den Dosierungsgruppen 1-3 bezüglich der Durchschnittsdosis in Prozent ist im Anhang auf S. 78 in Abb. 19 zu finden.

Die Nebenwirkungsrate betrug sowohl in der Dosierungsgruppe bis 24 mg/d (18 Patienten, 77 registrierte Nebenwirkungen) als auch in der Dosierungsgruppe 25-39 mg/d (45 Patienten, 187 registrierte Nebenwirkungen) durchschnittlich 4,3.

Die Nebenwirkungsrate betrug in der Dosierungsgruppe >40 mg/d (12 Patienten, 21 registrierte Nebenwirkungen) durchschnittlich 1,8.

3.1.4 Laborchemische Veränderungen

Viele der Patienten mit Veränderungen im Fettstoffwechsel wiesen bereits klinisch und anamnestisch prädisponierende Faktoren (Übergewicht, Alkoholkonsum, Nikotinabusus, Diabetes mellitus, familiäre Hyperlipidämie) auf.

Bezüglich der kumulativen Gesamtdosis wurde die Einteilung in 3 Dosierungsgruppen beibehalten (1. Gruppe bis 49,9g, 2. Gruppe 50-99,9g, 3. Gruppe 100-200g).

Die jeweilige Darstellung der laborchemischen Veränderungen erfolgte in der zum Zeitpunkt der Blutentnahme gängigen Maßeinheit (nicht SI-Einheit).

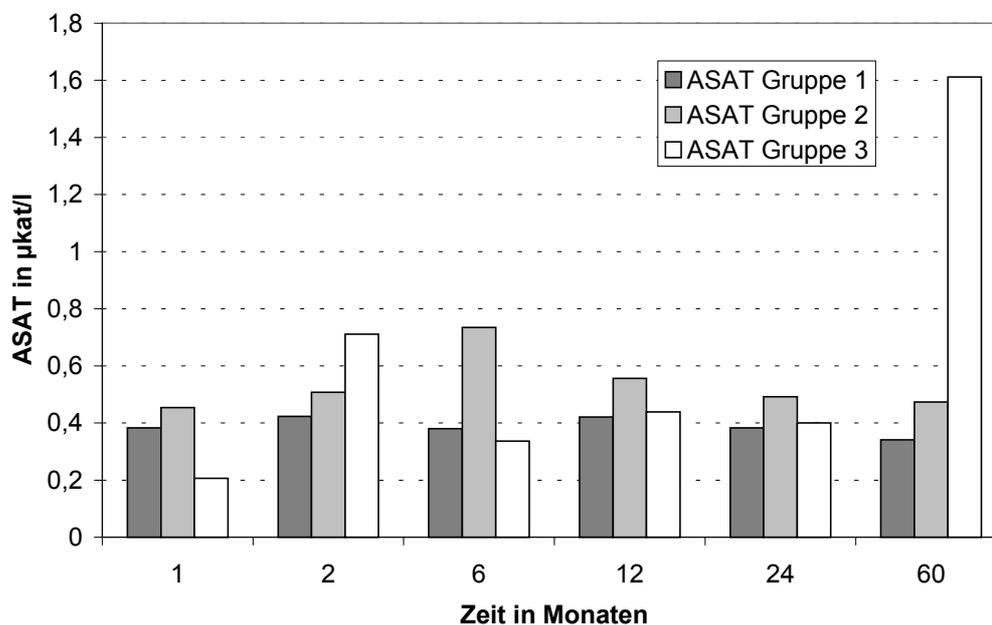


Abb. 8: Laborchemische Veränderung ASAT während der Behandlungszeit (kumulative Gesamtdosis an Etreinat/Acitrein Gruppe 1: 63 Patienten < 49,9 g; Gruppe 2: 9 Patienten 50-99,9 g; Gruppe 3: 3 Patienten 100-200 g)

Die pathologische **ASAT**-Veränderung war über den Beobachtungszeitraum dosisabhängig: bei Berechnung der Aspartataminotransferase (ASAT Normalwert <0,25 bzw. 0,30 µkat/l) wurden in der 1. Gruppe über einen Zeitraum von 5 Jahren keine pathologischen Veränderungen festgestellt. Die 2. Gruppe zeigte eine geringgradige Erhöhung nach 6 Monaten, die im weiteren Verlauf abfiel. In der Patientengruppe, die Retinoide in der Gesamtdosis 100-200g einnahm, schwankte die Enzymaktivität im 2. Monat, pegelte sich danach ein und erreichte ein Maximum nach 5 Jahren.

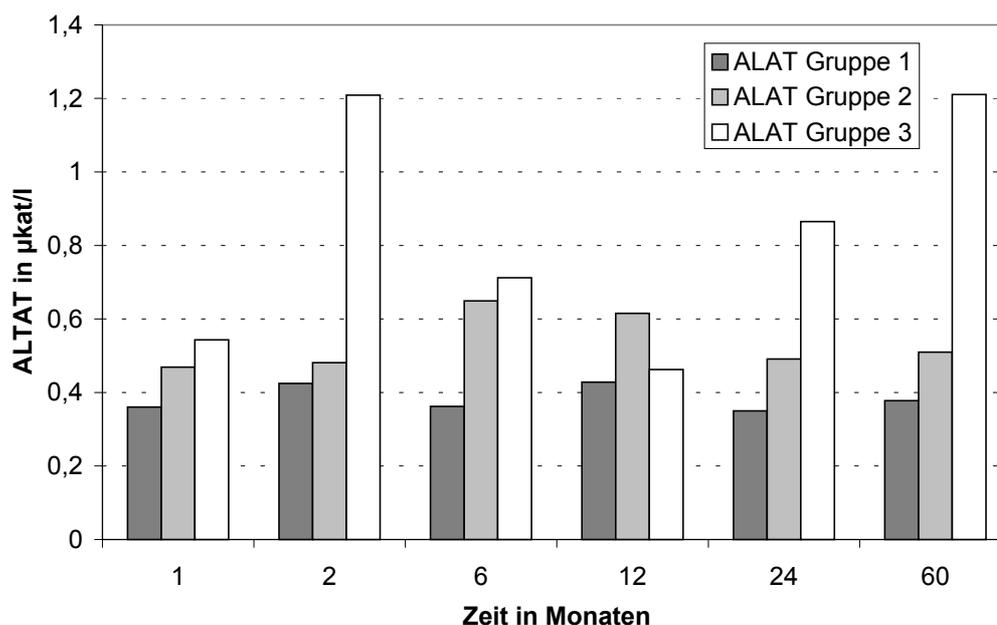


Abb. 9: Laborchemische Veränderung ALAT während der Behandlungszeit (kumulative Gesamtdosis an Etreinat/Acitreten Gruppe 1: 63 Patienten < 49,9 g; Gruppe 2: 9 Patienten 50-99,9 g; Gruppe 3: 3 Patienten 100-200 g)

In der Gruppe mit der höchsten Dosierung kam es zu pathologischen **ALAT**-Veränderungen, im einzelnen ergibt sich: bei Darstellung der Alaninaminotransferase (ALAT Normalwert <0,28 bzw. 0,37 µkat/l) gab es in der 1. Gruppe keine pathologischen Schwankungen. In der 2. Gruppe gab es Erhöhungen nach 6 Monaten und 1 Jahr, die danach abfielen. In der Gruppe mit der höchsten Dosierung traten Spitzenwerte nach 2 Monaten, 2 und 5 Jahren auf.

An systemischen toxischen Effekten fanden sich in 58,4 % der Fälle eine Erhöhung der Transaminasen (ALAT 44,5%, ASAT 72,3%), hepatotoxische Reaktionen traten nicht auf.

Unter der oralen Retinoidtherapie kam es bei 58,4 % der Patienten zu temporären Beeinträchtigungen der Leberfunktion, erkenntlich am Anstieg der Leberenzyme. Diese Veränderungen waren nach Absetzen oder Dosisreduktion reversibel, bei keinem der Patienten bestand die Notwendigkeit der Leberbiopsie.

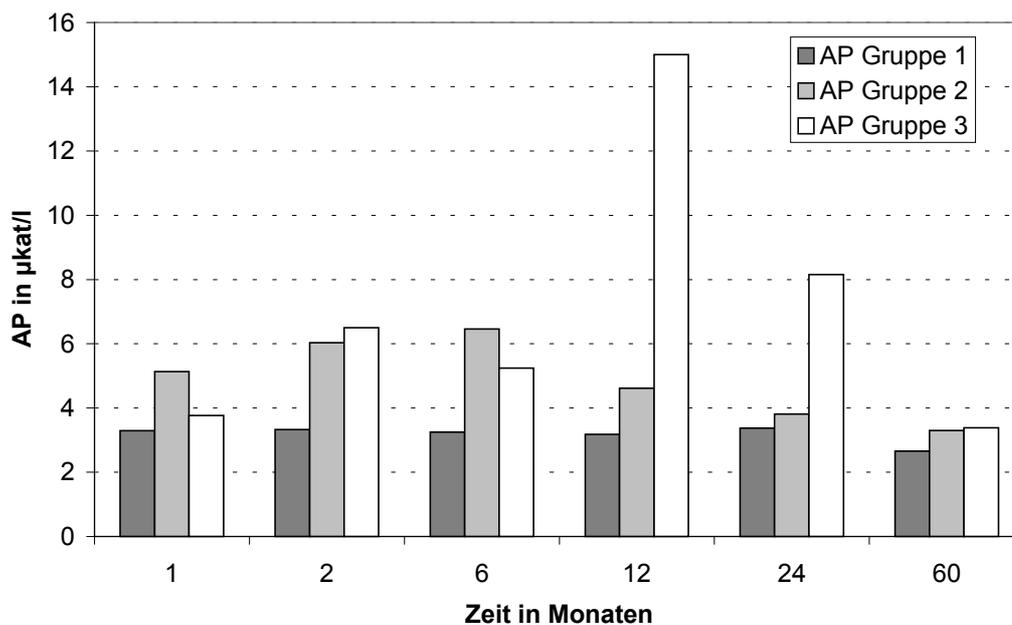


Abb. 10: Laborchemische Veränderung AP während der Behandlungszeit (kumulative Gesamtdosis an Etreinat/Acitrein Gruppe 1: 63 Patienten < 49,9 g; Gruppe 2: 9 Patienten 50-99,9 g; Gruppe 3: 3 Patienten 100-200 g)

Bei Darstellung der **alkalischen Phosphatase** (AP Normalwert <3,0 µkat/l) waren in der 1. Gruppe konstante Werte über 5 Jahre mit einem geringen Abfall am Ende zu beobachten. In der Gruppe, die 50-99,9g Etreinat/Acitrein erhielt, war ein Anstieg bei bereits erhöhtem Anfangswert bis zum 6. Monat, danach ein Abfall unter den Anfangswert nachweisbar. Die 3. Gruppe zeigte erhöhte bzw. stark erhöhte Werte ab dem 2. bzw. 12. Monat.

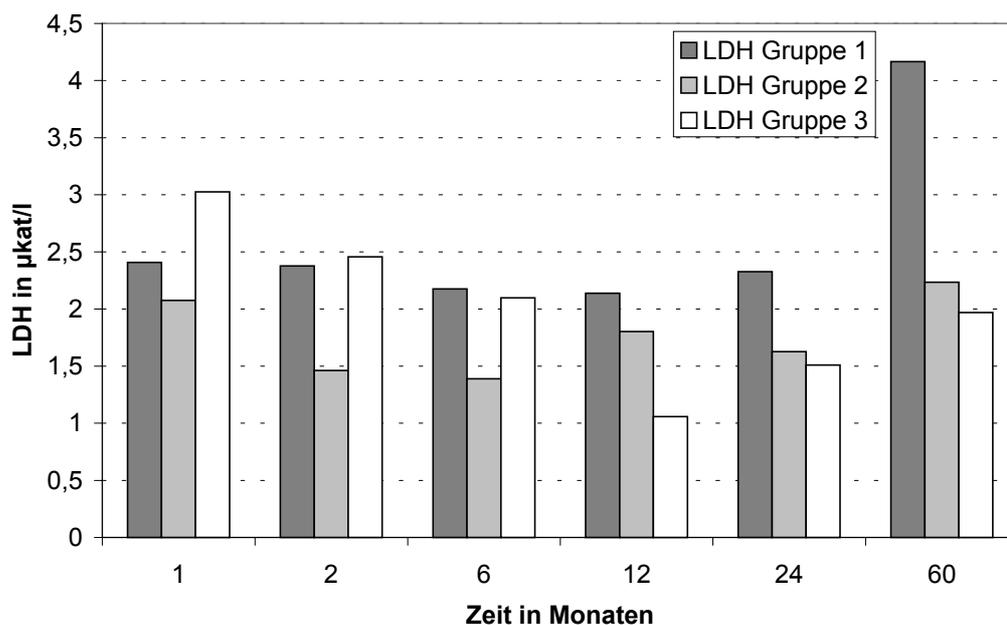


Abb. 11: Laborchemische Veränderung LDH während der Behandlungszeit (kumulative Gesamtdosis an Etreinat/Acitrein Gruppe 1: 63 Patienten < 49,9 g; Gruppe 2: 9 Patienten 50-99,9 g; Gruppe 3: 3 Patienten 100-200 g)

Bei Darstellung der **LDH** (Laktatdehydrogenase Normalwert <4,0 µkat/l) gab es in der 1. Gruppe konstante Werte bis zum 24. Monat, nach 5 Jahren war ein deutlicher Anstieg über 4 µkat/l erkennbar. In der Gruppe, die 50-99,9g Retinoide einnahm, bewegten sich die Werte mit geringen Abweichungen um 2µkat/l über den gesamten Zeitraum. In der 3. Gruppe trat nach 1 Jahr ein Minimum von 1µkat/l auf, pathologische Erhöhungen waren nicht nachweisbar.

Zur Darstellung der **Triglyzeride** (Normalwert <2 mmol/l) zeigte sich nach anfänglich konstanten Werten ab dem 6. Monat ein kontinuierlicher Abfall innerhalb des Normbereiches bei der 1. Gruppe. In der 2. Gruppe traten im 2. und 6. Monat geringfügige Erhöhungen auf, die sich im Laufe der Retinoidtherapie auf den Ausgangszustand einpegelten. In der Gruppe 3, die Retinoide in der Dosierung 100-200g einnahm, wurden Triglyzeride erst ab dem 6. Monat untersucht. Hier wurden Werte um 1 mmol/l im 6., 12., 24. Monat erfaßt, nach 5 Jahren lag der Durchschnitt der erfaßten Werte bei 2 mmol/l. In 15 Fällen bei 75 Patienten konnten Erhöhungen um das 2-4-fache des Ausgangswertes nachgewiesen werden.

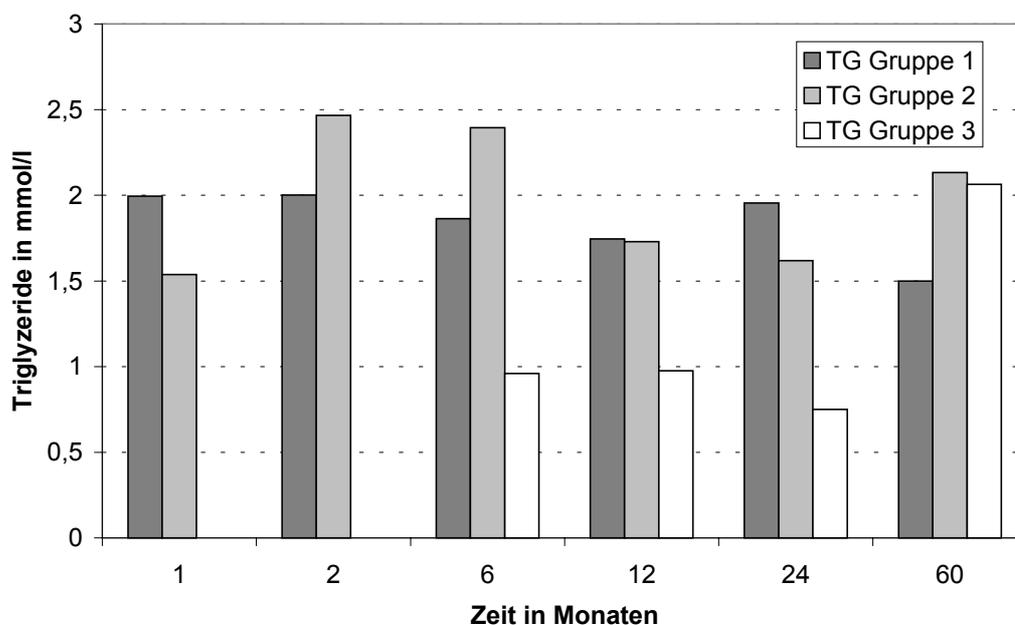


Abb. 12: Laborchemische Veränderung Triglyzeride während der Behandlungszeit (kumulative Gesamtdosis an Etretinat/Acitrein Gruppe 1: 63 Patienten < 49,9 g; Gruppe 2: 9 Patienten 50-99,9 g; Gruppe 3: 3 Patienten 100-200 g)

Eine fett- und kohlenhydratarme Diät und, falls notwendig, eine Reduzierung der Retinoiddosis führte im allgemeinen zur Normalisierung pathologisch erhöhter Blutfettwerte. Erfolgreich eingesetzt wurden bei retinoidinduzierten Hypertriglyzeridämien auch Triglyzeridspiegelsenkende Medikamente.

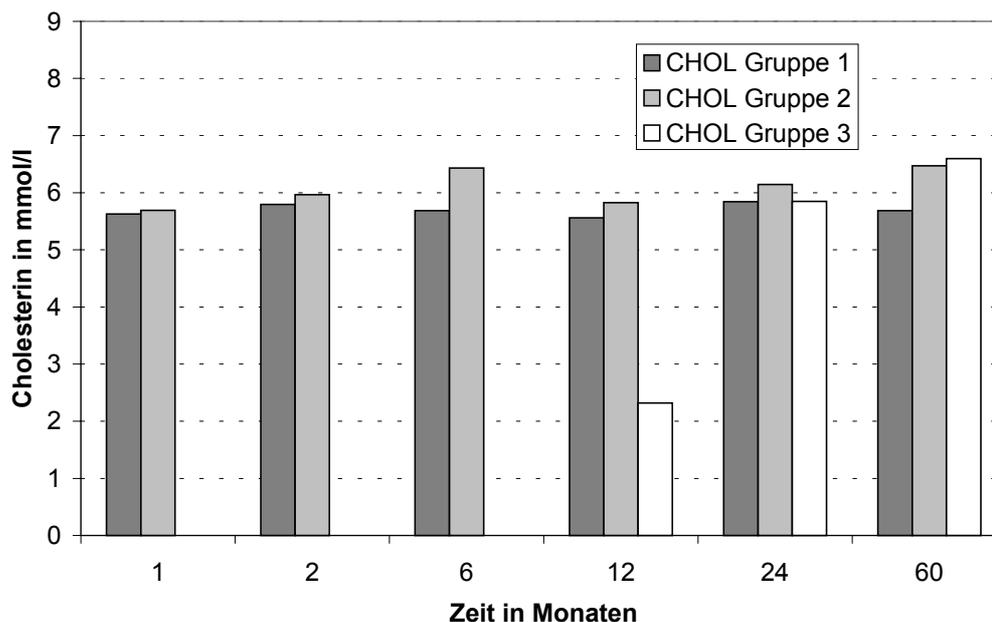


Abb. 13: Laborchemische Veränderung Cholesterin während der Behandlungszeit (kumulative Gesamtdosis an Etretinat/Acitrein Gruppe 1: 63 Patienten < 49,9 g; Gruppe 2: 9 Patienten 50-99,9 g; Gruppe 3: 3 Patienten 100-200 g)

Zur Darstellung der **Cholesterinwerte** (Normalwert < 6,2 mmol/l) zeigte sich eine Konstanz über den gesamten Zeitraum von 5 Jahren in der 1. Gruppe mit Werten zwischen 5-6 mmol/l. In der 2. Gruppe traten Werte über 6 mmol/l nach 6 Monaten, 2 und 5 Jahren auf. In der 3. Gruppe wurden Cholesterinwerte erst zum Zeitpunkt von 1, 2 und 5 Jahren bestimmt. Im 1. Jahr bewegte sich der Cholesterinwert um 2 mmol/l, und stieg bei 2 bzw. 5 Jahren auf Werte um 6 mmol/l an.

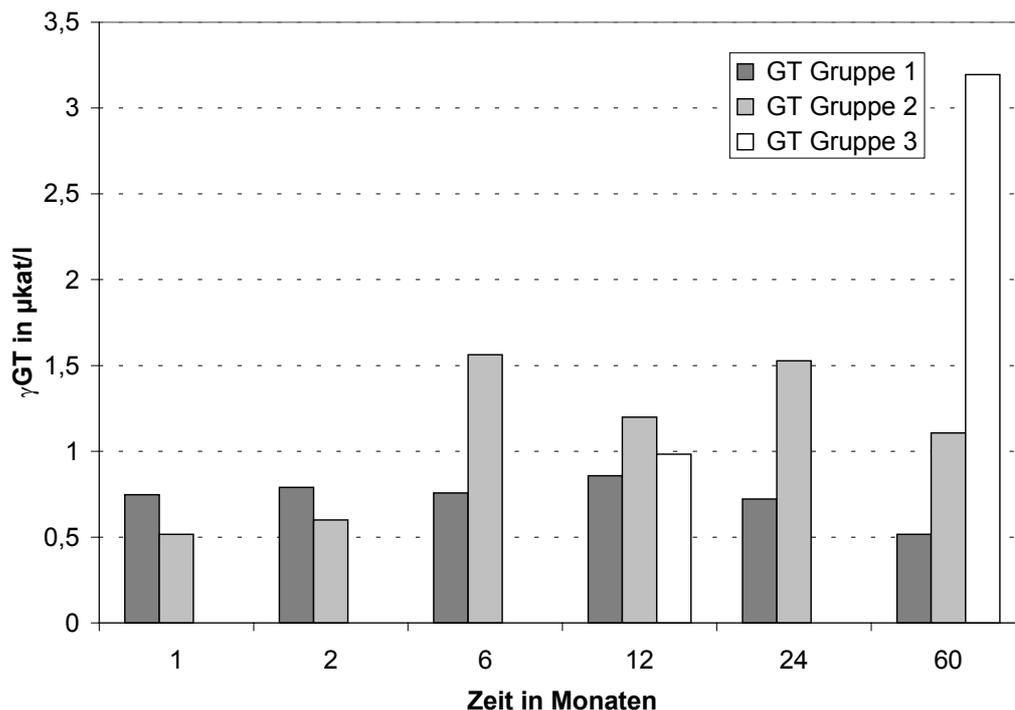


Abb. 14: Laborchemische Veränderung γ GT während der Behandlungszeit (kumulative Gesamtdosis an Etreinat/Acitreten Gruppe 1: 63 Patienten < 49,9 g; Gruppe 2: 9 Patienten 50-99,9 g; Gruppe 3: 3 Patienten 100-200 g)

Zur Darstellung der γ GT (Normalwert < 0,3 bzw. 0,47 μ kat/l) sind in der 1. Gruppe konstante Werte unter 1 μ mol/l über den gesamten Zeitraum von 5 Jahren nachweisbar. In der 2. Gruppe gab es Erhöhungen über 1 μ mol/l nach 6 Monaten bzw. 2 Jahren. In der 3. Gruppe wurden γ GT-Werte erst nach 1 bzw. 5 Jahren der Retinoideinnahme untersucht, ein großer Anstieg trat dabei nach 5 Jahren auf.

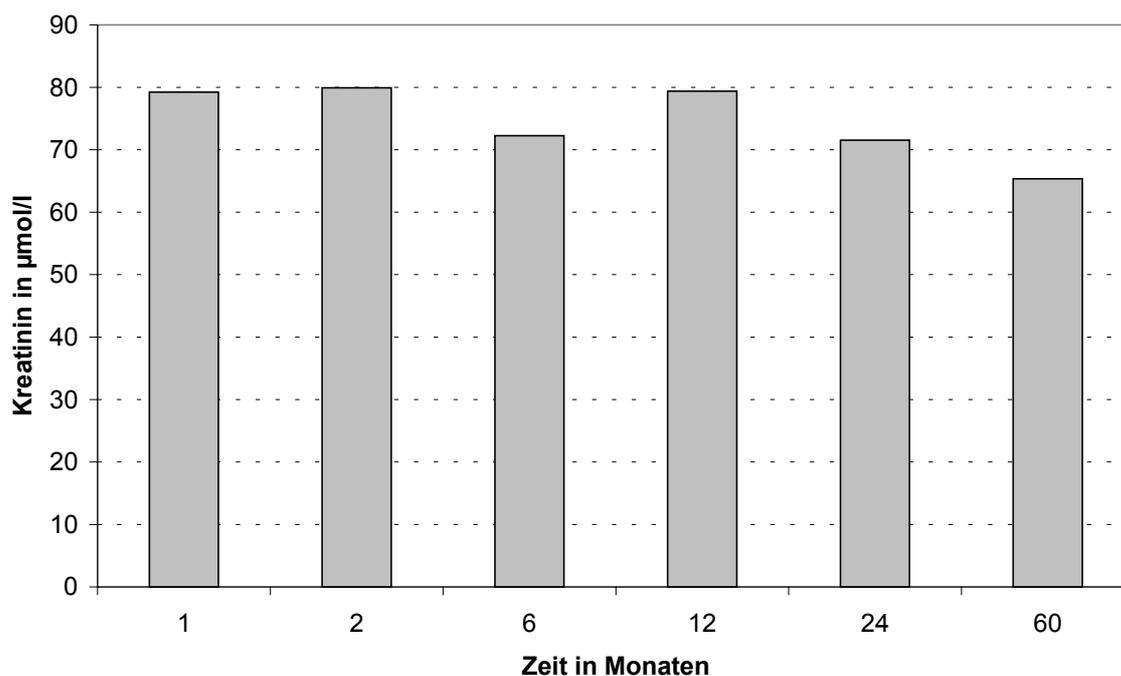


Abb. 15: Laborchemische Veränderung Kreatinin während der Behandlungszeit (n=75)

Kreatininwerte (Normalwert 42-63 bzw. 49-120 µmol/l) wurden bei 3 Dosierungsgruppen nur in großen unregelmäßigen Abständen untersucht, aus diesem Grund wurde eine zusammenfassende Darstellung aller Werte ohne Gruppenzuordnung gewählt, die im Bereich von 65-80 µmol/l lag. Pathologische Abweichungen zeigten sich nicht.

Alle untersuchten Werte lagen nach Behandlungsdauer in einem zeitlichen Rahmen von 1 Monat bis zu 10 Jahren (Kreatinin 1-5 Jahre).

3.2. Ergebnisse der Isotretinointherapie

Von 15 Patienten, die mit Roaccutan behandelt wurden, waren 12 Männer und 3 Frauen. Das Durchschnittsalter bei Beginn der Therapie betrug 29,1 Jahre und die Altersspanne bei Therapiebeginn liegt zwischen 17 und 64 Jahren.

15 Patienten erhielten Roaccutan in einer Gesamtdosierung von 90,145 g. Die Spanne der Gesamtdosis reicht von 1,2 - 23,51 g, im Gesamtdurchschnitt erhielt jeder Patient 6,01 g.

Die Anfangsdosis betrug für 15 Patienten durchschnittlich 36 mg/d (30-70 mg/d), die Erhaltungsdosis betrug durchschnittlich 29,6 mg/d (22,9 - 45 mg/d).

In 93,3 % (14/15) wurden Aknepatienten und in nur 7,7 % (1/15) wurde eine hereditäre Keratose mit Isotretinoin behandelt.

Im Durchschnitt wurde jeder Patient 6,6 Monate (1-30,7 Monate) mit Roaccutan behandelt. Die Gesamtbehandlungsdauer betrug für 15 Patienten 99,5 Monate. In 3 Fällen wurden Behandlungspausen von 2 Wochen, 1,2 und 6 Monaten eingelegt.

Rezidive traten bei 2 Patienten (nach 3 bzw. 5,1 Monaten) auf, rezidivfrei blieben 3 Patienten, bei 10 Patienten traten deutliche Verbesserungen ihrer Hauterkrankung ein.

Der klinische Effekt der Roaccutantherapie wird in der Tabelle 16 dargestellt. Er zeigt sich in der Verbesserung der Hautbefunde in 14 Fällen, bei 1 Patienten blieb der Hautzustand unverändert. Die Verbesserung der Hautbefunde zeigte sich im Rückgang von Induration, Infiltrat und Komedonen, Rückgang von Entzündung, Erythem, Zysten und Pusteln/Papeln, Abflachung von Narbenkeloiden sowie im Nachlassen von Eitersekretion, Schuppung und Dyskeratosen. Die Besserung der Hautbefunde trat nach durchschnittlich 7,4 Wochen (3-28 Wochen) auf.

Tab. 16: Verbesserungen der Hautbefunde unter Roaccutan (n=15)

Anzahl (%)	Verbesserung der Hautbefunde
10	Pusteln/Papeln
9	Narbenkeloide
6	Infiltrat
5	Entzündung/ Erythem
3	Induration
2	Komedonen
1	Zysten, Pusteln, Papeln, Eitersekretion, Schuppung, Dyskeratosen

Vor der Roaccutantherapie wurden 7 Patienten stationär behandelt, die Gesamtaufenthaltsdauer betrug 44 Wochen, d. h. pro Patient dauerte der Krankenhausaufenthalt 6,3 Wochen.

Nebenwirkungen der Roaccutantherapie traten bei 15 Patienten in Form von Cheilitis, Seborrhoe, Pruritus und Konjunktivitis, trockener Mundschleimhaut, Exsikkose, Erosionen der Lippen, erhöhter Hautverletzlichkeit, Allergodermie, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, häufiges Nasenbluten und Schuppung der Kopfhaut auf.

Tab. 17: Nebenwirkungen der Roaccutantherapie (n=15)

Anzahl (%)	Nebenwirkungen
9	Cheilitis
3	Sebostase
2	Pruritus
1	Konjunktivitis, Xerostomie, Exsikkose, Lippenerosionen, erhöhte Hautverletzlichkeit, Allergodermie, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, häufiges Nasenbluten, Schuppung der Kopfhaut

Bei 7 der 15 Roaccutanpatienten war die Therapie zum Zeitpunkt der Auswertung bereits beendet, 5 Patienten wiesen einen stabilen gebesserten Hautzustand auf, bei 2 Patienten trat ein Rezidiv nach 3 bzw. 5,1 Monaten auf. 8 der 15 Roaccutanpatienten befanden sich zum Zeitpunkt der Auswertung in laufender Behandlung.

Bei keinem der 15 Roaccutanpatienten traten unter der Therapie hepatotoxische Reaktionen oder permanente Erhöhungen der Leberwerte auf, die den Abbruch der Therapie gerechtfertigt hätten. Die beschriebenen Nebenwirkungen führten in keinem Fall zu Verschlechterungen vorbestehender Erkrankungen und wurden von den Patienten aufgrund ihrer geringen Beeinträchtigungen gut toleriert.

4. Diskussion

Über einen langen Zeitraum sind in der Literatur Auswertungen des klinischen Effektes von Retinoiden sowie deren unerwünschten Wirkungen bisher wenig beschrieben. Diese Langzeiterfahrungen sind aber zur Erlangung von Sicherheiten über Spätreaktionen von internen Medikationen über unerwünschte Wirkungen an der Haut oder inneren Organen aber auch über die Steuerbarkeit des Medikaments von großer Bedeutung.

In unseren Untersuchungen wurden 75 Etretinat-/Acitretinpatienten über einen Zeitraum bis zu 15 Jahren beobachtet und die therapeutischen Effekte, Dosierungen und unerwünschten Wirkungen (Nebenwirkungen) in der Zeitachse dokumentiert und ausgewertet.

Außerdem beobachteten wir Therapiewirkung und Nebenwirkungen bei 15 Aknepatienten unter Medikation von Isotretinoin (Roaccutan) über einen Zeitraum von durchschnittlich 6,6 Monaten.

Welche Ergebnisse der klinischen Wirkungen können in der Zeitachse besonders hervorgehoben werden?

Als klinische Effekte der Etretinat-/Acitretintherapie haben sich verschiedene krankheitsbedingte Symptome als beeinflussbar gezeigt: eine Unterdrückung des **Erythems**, besonders als Ausdruck der herabregulierten Arachidonsäurekaskade mit der Blockierung von Entzündungszellen trat bei 58 Patienten (77,3%) auf. Bei 50 Patienten (66,6%) kam es zu einer deutlichen Verminderung der **Schuppenbildung**, die auf der Hemmung von epidermaler Proliferation und gesteigerter Keratinozytendifferenzierung beruht, bei 41 Patienten (54,6%) war ein deutlicher Rückgang der **Infiltration** nachweisbar, bei 26 Patienten (34,6%) reduzierte sich die dermatosebedingte Bläschenbildung. Ein starker Rückgang von **Hyperkeratosen** war bei 17 Patienten (22,6%) zu verzeichnen.

Diese Behandlungsergebnisse unterstreichen die hohe antipsoriatische Wirkung der Retinoide (104). Eine gute Korrelation der klinischen Effekte der Retinoide mit unseren Ergebnissen fanden wir bei Cunningham und Geiger (22) hinsichtlich der psoriatischen Erythrodermie und lokalisierter und generalisierter pustulöser Psoriasis. Vier Patienten, die wegen einer Ichthyosis congenita tarda mit Etretinat/Acitreten behandelt wurden, sprachen sowohl auf Etretinat als auch Acitreten gleichermaßen gut an. Im Gegensatz zu Steijlen et al. (134) konnte allerdings eine Einteilung der Wirkung nach hoch oder niedrig dosierten Retinoiden im Rahmen der Behandlung einer Ichthyosis, bedingt durch die Verträglichkeit, nicht nachgewiesen werden. Steijlen et al. beschreibt in dem von ihm verwendeten Dosisbereich eine deutliche Abhängigkeit der Nebenwirkungen von der Retinoiddosis. Bei der Behandlung unserer **Ichthyosispatienten** haben wir uns in einem definierten Rahmen der Dosierung (35-37 mg) in erster Linie nach dem Schweregrad des Krankheitsbildes gerichtet. In diesem Dosisbereich konnten wir im Gegensatz zu Steijlen et al. kaum eine Abhängigkeit der Wirkun-

gen und Nebenwirkungen zur Retinoiddosis feststellen. Als Empfehlung für die Praxis kann man schlußfolgern, daß im Rahmen des von uns verwendeten **Dosisbereichs um 35 mg/d nur mit geringem Auftreten von klinischen und paraklinischen Nebenwirkungen zu rechnen ist.**

Wir haben unsere Patienten über einen Zeitraum von 0,2 bis 15 Jahren beobachtet, durchschnittlich 7,4 Jahre. Die durchschnittliche Anfangsdosis betrug 67,2 mg/d (entsprechend 0,44-1,38 mg/kgKG). Die Präparate Etretinat und Acitretin wurden in einer Durchschnittsdosierung von 35 mg/d (entsprechend 0,12-0,85 mg/kgKG) gegeben und die Dosis dem klinischen Behandlungseffekt (und / oder einer unerwünschten Wirkung) angepaßt. Die von uns ermittelte durchschnittliche Dosis aller Patienten betrug 35 mg/d, das entspricht ungefähr einem Drittel der vorgegebenen Höchstdosis.

Unsere Auswertung des klinischen Effektes der Retinoidtherapie zeigte, daß bei 14,7% der von uns behandelten Patienten mit Psoriasis- und Ichthyosisformen eine vollständige Abheilung zu verzeichnen war- um 82,1% trat eine deutliche Besserung auf, so daß davon auszugehen ist, daß sich die subjektiven Beschwerden und damit die Lebensqualität für diese Patienten deutlich verbessert haben (durch starken Rückgang oder Abheilung von Erythemen, Schuppung, Hyperkeratosen, Juckreiz oder Schmerzen). Somit konnte bei über 96,8% der Patienten ein guter bis sehr guter therapeutischer Effekt nachgewiesen werden. **Das Therapieziel in der Behandlung mit Retinoiden sollte die deutliche (= / >75%) Besserung der klinischen Beschwerden sein,** im Vordergrund steht nicht eine vollständige Abheilung: ab dieser Schwellendosierung führt eine starke Dosiserhöhung nur noch zu einem gering besseren klinischen Effekt, dafür aber starker Erhöhung der Gefahr der Nebenwirkungen. Wichtig ist es, die Balance zu finden zwischen einer deutlich sichtbaren und für den Patienten akzeptablen (Aufwertung seiner Lebensqualität) Verbesserung des Hautzustandes und/oder Gelenksbeschwerden und den klinischen und paraklinischen Nebenwirkungen, d. h. die Bemühungen gehen dahin, eine individuell zufriedenstellende Dauerdosis zu finden. Retinoide erwiesen sich in der Behandlung von erythrosquamösen Dermatosen, wie den verschiedenen Formen der Psoriasis, als hoch potente interne Medikamente bei unseren Patienten. Auch andere Dermatosen wie Morbus Darier, Ichthyosis oder palmoplantares Keratoderma rechtfertigen aufgrund ihres guten Ansprechens auf Etretinat/Acitretin den Einsatz der Retinoide.

Bei all unseren Patienten wurde die Retinoidtherapie kombiniert mit einer externen Behandlung durchgeführt. Als begleitende Mittel fanden bei Dermatosen mit **Verhornungsstörungen** Balneotherapeutika, Kortikoide, Schieferölsulfonate, Teer und Teerderivate, Adstringentien, Antipsoriatika, Keratolytika, und bei **Akneformen** Antibiotika, Sulfonamide, Antihidrotika, Aknemittel, Antipruriginosa, Antiseborrhoika und Sebostatika, medizinische Hautschutz- und Pflegemittel sowie Desinfizienzien und UVA/UVB-Bestrahlung Anwendung. Eine Be-

strahlung mit UVA wurde bei 30 Patienten (40%), mit UVB bei 3 Patienten (4%) vorgenommen; mit PUVA (=Re-PUVA) wurden 26 Patienten (34,6%) bestrahlt.

Als nächster Punkt soll die **Dosierung der Retinoide über die beobachteten Jahre** zur Sprache kommen. Wonach sollte man sich richten? Worauf ist geachtet worden in der Retinoidsprechstunde der Universitätshautklinik in Halle? Die Dosierung der Retinoide sollte sich auf Grund der Erfahrungen der vorliegenden Arbeit in erster Linie aus der individuellen klinischen Dosisanpassung ergeben.

In den ersten Jahren der Retinoidbehandlung wurde entsprechend dem anfänglichen Kenntnisstand die Dosierung eher starr nach dem Körpergewicht berechnet (oft mit 1 mg/kg Körpergewicht angegeben) und wird heute dagegen stärker dem Haut- und Allgemeinzustand des Patienten angepaßt. Im Rahmen der Auswertung haben wir die einzelnen Patienten verschiedenen Dosierungsgruppen zugeordnet, die sich aus dem Schweregrad der Dermatosen ergeben haben. Im Ergebnis zeigt sich, daß in allen drei Dosierungsgruppen (niedrige, mittlere, höhere Dosierung) klinische und paraklinische Nebenwirkungen auftreten. Im Vordergrund aller klinischen Nebenwirkungen standen Cheilitis, Xerostomie und Haarausfall, paraklinisch traten Erhöhungen der Transaminasen, Triglyzeride und Cholesterolverte auf. Paraklinische Nebenwirkungen waren über die Zeitachse in den drei Dosierungsgruppen nicht signifikant unterschiedlich. Daraus läßt sich schlußfolgern, daß die klinischen und paraklinischen unerwünschten Wirkungen in den verwendeten Dosisrahmen nicht signifikant voneinander abweichen und in einer Dosierung 25-40 mg die beschriebenen Nebenwirkungen, auch bei Langzeittherapie, moderat und gut steuerbar sind: Ein wichtiger Hinweis an die Praxis.

Bei sechs unserer Patienten, die an einem Keratoma palmare et plantare dissipatum bzw. Keratosis plantare areata litten, heilten unter der Retinoidbehandlung Hyperkeratosen, Rhagaden und damit verbundene Schmerzempfindungen, Erytheme, Schuppung, Juckreiz und Mazeration ab. Dagegen ist eine erfolgreiche Beeinflussung hyperkeratotischer Nägel durch Etretinat eher nicht zu erwarten (143).

Bei allen 75 Patienten wurde die Behandlung mit Etretinat begonnen und ab 1992 herstellerbedingt auf Acitretin umgestellt. Bei unseren Patienten konnte ein eher unverändertes Wirksamkeits- und Nebenwirkungsspektrum registriert werden. In der Literatur wurde die Wirksamkeit von Etretinat nach Versagen der Acitretinbehandlung beschrieben (7). Orfanos bezeichnete diese Patientengruppe als „non-responders“ und legte verschiedene Ursachen für das verminderte Ansprechen auf Acitretin zugrunde: Umwandlung zu dem relativ inaktiven Metaboliten 13-cis-Acitretin, Resorptionsinsuffizienzen, Interaktionen und Interferenzen mit anderen Medikamenten oder inadäquate Dosierung (105). Wahrscheinlich spielen die unterschiedliche Absorption und variable Bioverfügbarkeit zwischen verschiedenen Individuen für beide Medikamente eine nicht unerhebliche Rolle, ebenso ein gestörter Retinoidmetabolismus oder non-compliance (44).

Die Retinoidbehandlung war bei 31 von 75 unserer Patienten zum Zeitpunkt der Auswertung beendet. Gründe für die Beendigung der Retinoidtherapie waren suffiziente Heilerfolge bzw. stabile Verbesserungen des Hautzustandes (10 Patienten), Sorge bzw. Verunsicherung der Patienten bezüglich der Langzeitnebenwirkungen (11 Patienten), kein suffizienter Effekt (1 Patient), Wechsel zu anderen Behandlungsmethoden (3 Patienten), schlechte Patientencompliance oder pathologische Laborwertveränderung (6 Patienten). 44 Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Auswertung in noch laufender dermatologischer Behandlung.

Zur Konzentrationsbestimmung von Etretinat, Acitretin oder 13-cis-Acitretin sind Blutplasma-proben und Biopsien (Haut und subkutanes Fettgewebe) möglich. Der fehlende Nachweis von Acitretin oder Etretinat im Plasma schließt das Vorhandensein von teratogen wirkendem Etretinat oder der Metaboliten im Gewebe nicht aus. Bei keinem unserer 75 mit Retinoiden behandelten Patienten mußte auf diese Maßnahmen zurückgegriffen werden, bei allen Patienten waren dosisabhängige Nebenwirkungen und klinische Wirkungen als sichere Zeichen der Medikamenteneinnahme zu werten. Da eine minimal teratogen wirkende Konzentration Etretinat oder Acitretin nicht bekannt ist, muß die empfohlene antikonzeptive Phase von 2 Jahren unbedingt eingehalten werden (136). Eine Besonderheit im klinischen Verlauf bei einer unserer Patientinnen mit einer Ichthyosis congenita soll hier vermerkt werden. Die über 63 Monate erfolgte Retinoidtherapie wurde auf ihr Drängen hin abgebrochen, da Kinderwunsch bestand. Trotz ausreichender und dokumentierter Aufklärung trat die Schwangerschaft 4 Monate später ein. Gegen ärztlichen Rat entschied sich die Patientin für die Austragung des Kindes und gebar termingerecht ein gesundes Kind ohne teratogene Schädigung und Hautveränderungen im Sinne der Ichthyosis der Mutter.

Veränderungen an Haaren und Nägeln durch Retinoide sind bekannt. Bisher waren Haar-texturveränderungen inklusive verstärkter Haarkrause, Alopezie und Aufhellung der natürlichen Haarfarbe beschrieben, aber auch die Nachdunklung bereits ergrauten Haares durch Etretinatbehandlung ist möglich (155). Trichogrammuntersuchungen wiesen Veränderungen im Haarzyklus mit Erhöhung der Haarausfallrate und Anstieg der in der Telogenphase befindlichen Haare nach. Die Wirkungsmechanismen von Etretinat bestehen in einer Start-hemmung der Anagenphase und einem follikulären Verankerungsdefekt in der Telogenphase (4). Krankhafte Haarveränderungen z. B. Monilethrix können erfolgreich mit Etretinat durch Anregung des Haarwachstums behandelt werden (133). Bei 28 von 75 unserer Etre-tinat-/Acitretinpatienten trat als unerwünschte Wirkung Haarausfall auf. Austrocknung der Haare und verstärkte Haarkrause waren jeweils nur bei 1 Patienten zu verzeichnen.

Unter der Langzeitbehandlung mit Retinoiden von bis zu 15 Jahren stellten sich aber auch verschiedene unerwünschte Wirkungen ein, die im folgenden dargestellt werden.

Regelmäßig auftretende Nebenwirkungen von Retinoiden stellen sich als Austrocknung bzw. Entzündung von **Haut und Schleimhäuten** dar. Nebenwirkungen kommen bei unseren Pati-enten in den drei Dosierungsgruppen (Cheilitis, trockene Mundschleimhaut, Rhinitis sicca,

Haarausfall) oder nur in zwei (Gruppe 1 und 2) Dosierungsgruppen (Sebostase, Pruritus, Abgeschlagenheit, Sodbrennen) mit unterschiedlicher Ausprägung vor. Bei unseren Patienten beobachteten wir in allen drei Dosierungsgruppen verschiedene Nebenwirkungen, wie Cheilitis, Xerostomie, Haarausfall, Rhinitis sicca, Pruritus, Sebostase, verstärkte Hautverletzlichkeit, Kopfschmerzen und weitere Nebenwirkungen (s. S. 25 Tab. 15). An der Spitze der Nebenwirkungshitliste steht die Cheilitis, die bei unseren Patienten in mindestens 75% zu finden war. Zwischen der verabreichten Dosis und dem Ausmaß der unerwünschten Wirkungen zumindest auf dem Gebiet von Haut und Schleimhaut bestand eine gute Korrelation, die Wirkungen waren dosisabhängig steuer- und vorhersehbar. Bei höheren Tagesdosen (etwa 0,5 mg/kg KG/d) ist das Entstehen einer Cheilitis obligat und damit als Zeichen für die Patientencompliance zu werten.

Seltener auftretende Nebenwirkungen äußerten sich in Form von palmoplantarer Exfoliation, Rötung, Schuppung und Verdünnung der gesunden Haut, erhöhter Hautverletzlichkeit, Nagelbrüchigkeit, Onycholysen, Paronychien, Konjunktivitis, Epistaxis, Gefühl der brennenden oder klebrigen Haut, Durst, Frieren, Austrocknung und Texturveränderung von Haut und Haaren sowie Rhagadenbildung (128). An der Haut und den Schleimhäuten kam es bei unseren Patienten zu Xerostomie, Rhinitis sicca, Pruritus und Sebostase. Zusätzlich traten Mundwinkelrhagaden, eine verstärkte Hautverletzlichkeit, Schuppung und Verdünnung der gesunden Haut auf. Diese beschriebenen Nebenwirkungen sind als Zeichen einer Retinoid-/Vitamin-A-Überdosierung anzusehen. Die Retinoidtherapie wurde bei 6 Patienten aufgrund pathologischer Laborveränderungen und mangelnder Patientencompliance, bei 11 Patienten aufgrund der Besorgnis von Langzeitnebenwirkungen (vom Patienten ausgehend) sowie ärztlicherseits bei 1 Patienten wegen ausbleibenden Therapieerfolges beendet.

Bei 28 Patienten (36,8%) kam es zu partiellem diffusen **Haarausfall**, der allerdings bei keinem der betroffenen Patienten zum Therapieabbruch führte. Bei jeweils einem Patienten traten eine verstärkte Haarkrause und bei einem anderen trockene Haare auf.

Unter der Etretinat-/Acitretintherapie traten bei 5,3% eine verstärkte **Nagelbrüchigkeit** und in nur 1,3% eine Nagelverdünnung und verstärkte -verletzlichkeit, Onycholyse, Nagelrandwallgranulationen und Paronychien auf.

Wir fanden unter Etretinat/Acitrein folgende Veränderungen an den **Augen**: bei nur einem Patienten bestand vor Beginn der Retinoideinnahme eine senile Katarakt, die sich unter der Behandlung nicht verschlechterte, so daß eine Beziehung zwischen vorbestehender Katarakt und der Retinoideinnahme nicht nachgewiesen werden konnte. Für eine mögliche Verschlechterung oder Neuentwicklung einer Katarakt unter der Retinoidtherapie ist eher das Alter der Patienten verantwortlich. Bei sechs unserer Patienten traten okuläre Nebenwirkungen in Form von Blepharokonjunktivitis und Augentränen auf. Konjunktivitis und Austrocknung der Augen kann solchen Patienten Beschwerden bereiten, die unter der Retinoidtherapie nicht auf das Tragen ihrer Kontaktlinsen verzichten und kann die Applikation

künstlicher Tränenflüssigkeit erforderlich machen. Möglich sind vorübergehende visuelle Verschattungen, uni- oder bilaterale Lähmungen des Nervus abducens oder Papillenödeme bei erhöhtem intrakraniellen Druck ohne pathologische Veränderung des Liquor (78). Papillenödeme, Veränderungen der Hornhaut mit Eintrübungen, vorübergehende akute Myopie und abnorme Elektretinogramme sind während der Behandlung mit Retinoiden beschrieben worden, waren aber bei keinem unserer Patienten zu finden.

Anamnestisch bekannte **skelettale Nebenwirkungen** (Hyperostosen, Verknöcherungen von Bändern u. a.) werden nicht als absolute Kontraindikation für die Behandlung oder Weiterbehandlung mit Retinoiden bei bereits bestehenden Veränderungen des Bewegungsapparates angesehen. Diese Veränderungen können über lange Zeit asymptomatisch bleiben und machen eine Unterbrechung der Retinoidtherapie nicht erforderlich. Radiologische Untersuchungen vor Beginn der Behandlung können wertvolle Informationen über knöcherne Veränderungen geben (52). Zur Kontrolle des radiologischen Befundes werden röntgenologische Untersuchungen von Unterarmen, Becken und Knien empfohlen (96). Veränderungen des Bewegungsapparates mit damit verbundenen Gelenkschmerzen traten bei unseren Patienten durch Retinoide nur in einem geringen Prozentsatz auf. Wir fanden in zusätzlich 7% Retinoidnebenwirkungen mit Gelenksbeschwerden durch Retinoide (bei 22,6% vorbestehenden Veränderungen), die Gesamtprozentzahl muskuloskelettaler Veränderungen betrug 21%.

Theiler et al. beschrieben in einem Fallbericht die Ausbildung einer diffusen idiopathischen skelettalen Hyperostose mit zusätzlichen hyperostotischen periartikulären Veränderungen beider Hüftgelenke, die zur Pseudocoxarthrose führten, bei einem Patienten, der über 5 Jahre die kumulative Dosis von 110 g Etreinat erhalten hatte (141). Skelettale Veränderungen dieser Art waren bei unseren Patienten, die Retinoide über einen längeren Zeitraum einnahmen, nicht zu verzeichnen. Auch isolierte extraspinale Hyperostosen sind unter Etreinat- und Acitretintherapie beschrieben worden, die teilweise unter Brückenbildung starke Bewegungseinschränkungen, z. B. zwischen Acetabulum und Collum, hervorrufen können und eine chirurgische Intervention erforderlich machen (154). Besonders an den Hüftgelenken sind heterotope Knochenanlagerungen durch Retinoide zu erwarten, Bewegungsfreiheit lässt sich oft nur durch chirurgische Abtragung der Anlagerungen erzielen (56).

Bei 17 unserer Patienten (6 Männer, 11 Frauen) ergaben sich anamnestisch **Erkrankungen des Bewegungsapparates** vor der Retinoidtherapie. Sie umfaßten Osteoporose, Osteochondrose, Gelenksbeschwerden, Arthrosis deformans, Spondylitis ankylosans, Coxarthrose, Rheumatoidarthritis, Gonarthrose, Spondylosis deformans, Periostitis, Epikondylitis humeri lateralis und Arthropathia psoriatica. Zum Zeitpunkt der Auswertung betrug der Altersdurchschnitt der Patienten mit Erkrankungen des Bewegungsapparates bei Männern 54,6 und bei Frauen 62,4 Jahre. Im Gegensatz dazu waren Retinoidpatienten, die keine Erkrankungen des Bewegungsapparates aufwiesen, im Durchschnitt 51 (Männer) bzw. 49,2 (Frauen) Jahre alt. Bei einem relativ hohen Prozentsatz unserer untersuchten Patienten be-

standen **vor** der Retinoidtherapie verschiedene Gelenk- und Muskelbeschwerden (22,6%). Die Ursachen finden sich zum einen in degenerativen Veränderungen aus Altersgründen, zum anderen krankheitsbedingt im Rahmen einer Psoriasis arthropathica. Es ist bekannt, daß bei 10-15 % aller Psoriatiker mit Gelenkbeschwerden zu rechnen ist. Bei zwei unserer Patienten (2,6%) trat als Nebenwirkung der Retinoidtherapie eine akute Arthritis neu auf, bei 3 Patienten wurden vorbestehende krankheitsbedingte Symptome durch Retinoide verstärkt. Die Intensität der Beschwerden korrespondierte dabei nicht mit der Dosis.

Skelettale und rheumatologische Veränderungen durch Retinoide wie die seronegative Spondyloarthropathie, Hyperostosen, extraspinale Kalzifizierungen und Sacroiliitis sahen wir nicht, dagegen waren Arthralgien, Arthritis und Myalgien sowie Muskelschmerzen, erhöhter Muskeltonus und Muskelsteifigkeit bei 11 Patienten nachweisbar. Wie auch Van Dooren-Greebe et al. beschreiben, fanden wir keine Korrelation zwischen Behandlungsdauer bzw. kumulativer Dosis sowie der Prävalenz von diffusen idiopathischen skelettalen Hyperostosen, degenerativen Veränderungen und Osteoporose. Diese Arbeitsgruppe beschreibt, daß bei Einnahme einer kumulativen Dosis von 30 g Retinoiden über 30 Monate in 16 % diffuse idiopathische skelettale Hyperostosen, in 53 % degenerative Veränderungen und in 29 % das Auftreten von Osteoporose zu verzeichnen war. In Beziehung zu Inzidenz und Schwere der skelettalen Veränderungen standen daher prädisponierte und ältere Patienten (153). Diese Ergebnisse lassen die Schlußfolgerung für unsere Patienten unter Langzeitretinoidtherapie zu, daß bei älteren Patienten und Patienten mit vorbestehenden Muskel- und Skelettveränderungen die Retinoidtherapie Beschwerden auslösend oder verstärkend wirken kann. Das sollte beachtet werden bei der Behandlung von Patienten mit Psoriasis arthropathica.

Bei 11 von 75 unserer Retinoidpatienten waren Arthralgien, Arthritis und Myalgien sowie Muskelschmerzen, erhöhter Muskeltonus und Muskelsteifigkeit als neu aufgetretene Nebenwirkung nachweisbar. Zusätzlich traten bei jeweils einem Patienten Fingerkribbeln und Wadenkrämpfe auf. Andere Nebenwirkungen können sich als „rheumatische Syndrome“ herauskristallisieren, beschrieben sind bisher Muskelschmerzen, Arthralgien, Arthritis, retinoidinduzierte Muskelschädigung, Vaskulitis (Erythema nodosum, Wegenersche Granulomatose, leukozytoklastische Vaskulitis (65, 101).

Unter **Acitretintherapie** können aber auch neurologische Veränderungen mit Ödemen der Unterarme auftreten. EMG-Untersuchungen zeigen myopathische Veränderungen mit Fibrillationen der oberen und unteren Extremitäten mit zusätzlicher sensorischer axonaler Neuropathie im Sinne einer Acitretin-induzierten Myopathie (85). Während der Behandlung mit Isotretinoin sind Myalgien und Arthralgien beobachtet worden, die nach Abschluß der Behandlung rückläufig waren (128). Auch isolierte reversible Schäden an Sehnen und Bändern sind beschrieben worden, z. B. bilaterale Achilles- und suprapatellare Tendinitis (117). Isolierte Schädigungen an Sehnen oder Bändern sind bei unseren Patienten als Nebenwirkung nicht aufgetreten.

Sehr selten beobachtete Nebenwirkungen sind in Einzelfällen und als Zeichen eines erhöhten Hirndrucks beschrieben und können sich als Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, in schweren Fällen als „**Pseudotumor cerebri**“ manifestieren (128). Bei einem unserer Patienten traten unter der Retinoideinnahme einseitige Kopfschmerzen und Sehstörungen auf, die wir als lokales Hirnödem im Sinne eines Pseudotumor cerebri werteten, der zum Abbruch der Behandlung führte. In der neueren Literatur sind Depressionen als Folge der Retinoideinnahme beschrieben worden, wichtig ist hier die Aufklärung vor Therapiebeginn und die sorgfältige Patientenbeobachtung (107). Unter **Kopfschmerzen** litten 8 Patienten, Übelkeit trat in 6 Fällen und Schwindelanfälle bei einem Patienten auf. Bei weniger als 5% unserer Patienten waren vereinzelt folgende Allgemeinwirkungen nachweisbar: Appetit- und Gewichtsverlust, Heiserkeit, Schweißausbrüche, Schlafstörungen, Sensitivitätsstörungen, Kreislaufstörungen, erhöhte Photosensitivität, erhöhte Nervosität, Ohrensausen, Verdauungsstörungen, Frieren, Fingerkribbeln und Wadenkrämpfe. Möglich sind auch visuelle vorübergehende Verschattungen, uni- oder bilaterale Lähmungen des Nervus abducens oder Papillenödeme bei erhöhtem intrakraniellen Druck ohne pathologische Veränderung des Liquor (78). Vereinzelt sind zeitweilige neurologische Veränderungen durch die Einnahme von Retinoiden beschrieben, die möglicherweise ihre Ursache in einer Verschiebung der Lipidzusammensetzung der Nervenmembranen haben (76).

Im Rahmen der Retinoidbehandlung traten bei 8 von 75 Patienten mit vorbestehendem behandlungsbedürftigen Diabetes mellitus weder pathologischen Veränderungen noch zusätzliche Fälle eines neu manifestierten Diabetes mellitus auf. Retinoide beeinflussen die anlagegemäß festgelegten Parameter der Blutzuckerdisposition nicht, erhöhen aber die Sensitivität für endogenes Insulin (51).

Über die lange Behandlungszeit von bis zu 15 Jahren dokumentierten wir die paraklinischen Wirkungen ebenfalls. Bei 18 unserer Patienten bestanden prätherapeutisch Erkrankungen von **Leber**, Gallenwegen und **Fettstoffwechsel** (Cholezystolithiasis, Steatosis hepatis, Cholezystopathie, Hypercholesterinämie, Leberparenchymveränderung, cholestatische Hepatose), die sich allerdings unter der Retinoidtherapie in keinem Falle verschlechterten. Bei keinem der 75 Patienten traten Neuerkrankungen von Leber oder Gallenblase während der Behandlung mit Retinoiden auf. Von jeweils einem Patienten wurde ein „Leberstechen“ und Druckschmerz angegeben, bei 2 Patienten war eine Splenomegalie nachweisbar. Bei unseren Patienten fanden sich in 58,4% eine Erhöhung der Transaminasen (ASAT 72,3%, ALAT 44,5%) , hepatotoxische Reaktionen traten nicht auf. Eine Leberbiopsie war bei keinem Patienten erforderlich, da der Anstieg der Leberenzyme nach Dosisreduktion bzw. Therapieabbruch reversibel war. Erhöhungen der Plasmatriglyzeride traten bei 32% aller Patienten auf, geringfügig erhöhte Cholesterolvere waren in 31,6% auffällig. Im Rahmen der Retinoidbehandlung sind bislang 2 Arten der Leberschädigung bekannt: akute Hepatitis, die zur chronisch entzündlichen Lebererkrankung führen kann und bisher sporadisch bei Etreinat und

Acitretin aufgetreten ist, sowie eine geringgradige Hepatotoxizität mit einer Leberzirrhose als Folge (148). Bereits 1978 gab es Fallberichte, wobei es nach Gabe von Etreinat zur Ausbildung einer unspezifischen Leberreaktion bzw. chronisch aggressiven Hepatitis kam (36). Auch zu späteren Zeitpunkten ist über Leberschädigungen berichtet worden (akute Leberschädigung mit begleitender Hepatitis A oder akut hepatotoxische Reaktion nach Gabe von Acitretin (8; 71). Die geringgradige Leberschädigung kann als pharmakologischer Effekt der Retinoide in Abhängigkeit von individueller Verträglichkeit gesehen werden, besonders bei zusätzlichem Alkoholgenuß. In der Regel weisen die Patienten leichte Erhöhungen von Transaminasen, Alkalischer Phosphatase und Bilirubin auf. ASAT, ALAT, Alkalische Phosphatase, Triglyzeride und Cholesterin sollten in regelmäßigen Abständen bestimmt werden. Kontraindikationen für die Gabe von Retinoiden sind retinoidinduzierte Hepatitiden, andere präexistente Lebererkrankungen und Malfunktionen der Leber. Retinoide haben einen Einfluß auf die Leberfunktion und können Laborveränderungen hervorrufen, besonders Erhöhungen der Serumtransaminasen und Triglyzeride als Risikofaktoren bei der Entstehung der Atherosklerose sind bekannt. Gleichgewichtsverschiebungen von Cholesterol, vor allem HDL zugunsten LDL, sind beschriebene Nebenwirkungen (149). Erhöhungen der **Lipoproteine** treten besonders bei der VLDL (very low density lipoprotein) Fraktion unter Isotretinoin und Etreinat auf, Isotretinoin führt zur Erhöhung von Cholesterol und LDL (low density lipoprotein), Etreinat kann zur Erhöhung von VLDL und/oder LDL führen, parallel dazu tritt eine Erniedrigung von HDL (high density lipoprotein) auf. Der Einfluß auf Triglyzeride und Cholesterol ist dosisabhängig und in der Regel 4-8 Wochen nach Beendigung der Behandlung rückgängig. Die Hyperlipidämie tritt ungefähr 2 Monate nach Beginn der Retinoidtherapie auf und bleibt solange bestehen bis eine Dosisreduktion vorgenommen wird. Wenn sich die Serumlipide nach dieser Zeit normalisiert haben, ist es ausreichend, eine Überprüfung der Laborparameter 2-3/Jahr vorzunehmen, wenn allerdings keine akzeptable Erniedrigung nach Dosisreduzierung auftritt, sollten Lipoproteinanalyse, Diät, Gewichtsreduktion, Reduzierung des Alkoholkonsums und medikamentöse Lipidsenker erwogen werden. Bei Notwendigkeit der langfristigen Gabe von Retinoiden ist es sinnvoll, durch Kombinationstherapien und ggf. Wechsel zu anderen Präparaten das Nebenwirkungsspektrum zu reduzieren. Bei 6 unserer Patienten wurde die Retinoidbehandlung aufgrund mangelnder Compliance (n=2) und pathologischer Laborwertveränderungen (n=4) beendet. Im einzelnen handelte es sich um Erhöhungen von γ GT, Triglyzeriden und Cholesterol sowie ASAT und ALAT.

Wenn bei Patienten, die Retinoide in der Dosierung 0,5-1,0 mg/kg/d erhalten, eine klinische Antwort und mukokutane Nebenwirkungen ausbleiben, sollte der Retinoidblutspiegel bestimmt werden.

Im Rahmen unserer ambulanten Langzeitbetreuung wurden 15 Patienten mit **Isotretinoin** über einen Zeitraum von durchschnittlich 6,6 Monaten behandelt. Die Behandlung wurde im

Durchschnitt mit 36 mg/d (0,31-0,83 mg/kg KG) begonnen und mit 30 mg/d weitergeführt (entsprechend einer Tagesdosis von 0,29-0,52 mg/kg KG) über einen Zeitraum von durchschnittlich 6,6 Monaten in Abhängigkeit von der Tagesdosis.

Behandelt wurden 14 Patienten, die unter verschiedenen Arten von Akne litten und ein Patient mit einer hereditären Keratose.

Die **klinischen Wirkungen** zeigten sich im Rückgang von Induration, Infiltration und Komedonen, rückläufig waren Entzündungszustand, Erythem, Zysten und Pusteln/Papeln. Weitere klinische Wirkungen waren mit Rückgang der Eitersekretion, Schuppung und verminderter Ausbildung von Dyskeratosen zu verzeichnen. Die klinische Wirkung von Isotretinoin besteht in einer Verminderung der Sebumproduktion, in Verminderung und Auflockerung des intrainfundibulären Hornpfropfes sowie antientzündlicher und antiproliferativer Wirkung. Die Effektivität der Isotretinoinbehandlung hängt von der Fähigkeit, verschiedene pathogene Mechanismen zu regulieren, ab: Sebumproduktion, Komedogenese, bakterielle Besiedlung und Entzündung spielen eine Rolle. In Übereinstimmung mit Weightman (157) konnte auch bei unseren Patienten durch die Einnahme von Isotretinoin eine Abflachung von Narbenkeloiden erreicht werden. Eine Verbesserung der Hautbefunde konnte durch die Isotretinointherapie bei 14 von 15 der behandelten Patienten erreicht werden, bei 1 von 15 blieb der Hautzustand im Rahmen einer Akne conglobata-Behandlung unverändert.

Klinische Nebenwirkungen traten bei allen 15 Patienten auf und äußerten sich in Form von Cheilitis bei 60%, Seborrhoe bei 20%, Pruritus bei 13% und in 7% mit Konjunktivitis, Xerostomie, Exsikkose, Lippenerosionen, erhöhter Hautverletzlichkeit, Allergodermie, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Epistaxis und Schuppung der Kopfhaut. Schwere systemische Nebenwirkungen, die in der Literatur (21) mit 2 % angegeben sind, wie Kopfschmerzen, Myalgien, Arthralgien oder akute Arthritis (24, 117), traten bei unseren Patienten nicht auf.

Hepatotoxische Reaktionen oder permanente Leberwerterhöhungen sahen wir unter der Isotretinointherapie nicht. Im Gegensatz zu Untersuchungen von Ostlere et al. (108) waren bei unseren Patienten signifikante Erhöhungen im Fettstoffwechsel (Cholesterolemie und Triglyceridämie) nicht nachweisbar. In Übereinstimmung mit Ergebnissen von Cunliffe et al. (21) führten die Nebenwirkungen bei keinem Patienten zu einer Verschlechterung vorbestehender Erkrankungen und wurden von den Patienten gut toleriert, so daß ein Behandlungsabbruch nicht notwendig wurde.

Bei 8 von 15 Patienten war die Behandlung zum Zeitpunkt der Auswertung noch nicht beendet, von 7 abgeschlossenen Isotretinoinbehandlungen wiesen 5 einen stabilen gebesserten Hautzustand auf, bei 2 Patienten trat ein Rezidiv auf. Bei 5 abgeschlossenen Behandlungen erwies sich der Behandlungszeitraum von 6,6 Monaten als ausreichend, um ein stabiles, für Arzt und Patient zufriedenstellendes Ergebnis zu erzielen.

Die Isotretinoinbehandlung sollte in Anlehnung an Cunliffe et al. (21) nach unseren Ergebnissen nicht nur auf die Therapie schwerer Akneformen beschränkt bleiben, da die Akne-

morbidität durch mehr Faktoren als die körperliche Beeinflussung, z. B. psychische und psychosoziale Probleme, determiniert wird (102). Bei unseren behandelten Aknepatienten konnte eine deutliche Verbesserung, parallel zur Abheilung der Hauterscheinungen, der reaktiven Verstimmung auf die Erkrankung und Normalisierung in ihrem sozialen Umfeld (Familie und Freunde) festgestellt werden.

Bei sorgfältiger Patientenauswahl und Überwachung ist es möglich, die Langzeitretinoidtherapie ohne erhöhtes Risiko von nachteiligen Effekten für die Patienten durchzuführen (135).

Welche Schlußfolgerungen können wir aus diesen **Langzeiterfahrungen mit der Retinoidtherapie** ziehen?

Unsere Erfahrungen über 15 Jahre Retinoidbehandlung haben gezeigt, daß Retinoide als Präparate für eine dermatologische Dauerbehandlung geeignet sind, die klinisch gut zu steuern ist.

Dosierungen von 0,5-1,0 mg/kg/d sind geeignet, um Patienten in einem klinisch zufriedenstellenden Hautzustand zu bringen und zu halten.

Eine ausreichende klinische Wirkung ist nach 2-4 Wochen der Präparateinnahme festzustellen, wobei die individuelle Dosierung dem Schweregrad der Dermatose anzupassen ist.

Die sich als optimal für den Patienten festgestellte Dosierung läßt sich über einen langen Zeitraum beibehalten, da der klinische Effekt nicht nachläßt.

Einsatzgebiete für die Langzeittherapie von Retinoiden sind pustulöse, erythrodermische und Plaque-Psoriasisformen, lokalisierte und generalisierte Verhornungsstörungen sowie Lymphome.

Die bekannten Dosierungshinweise werden in der Langzeittherapie dem klinischen Effekt und den unerwünschten Wirkungen angepaßt.

Auch bei einer Dauertherapie über Jahre kommen unserer Erfahrung nach in der Regel keine neuen unerwünschten Wirkungen, die im wesentlichen den Leberstoffwechsel und Blutfettwerte betreffen, hinzu. Auf seltene unerwünschte Wirkungen wie Kopfschmerzen oder „Pseudotumor cerebri“ durch Hirnödeme wird im Text hingewiesen.

Die Effektivität von Isotretinoin in der Aknebehandlung beruht auf der sebosuppressiven Wirkung.

Bei der Langzeitbehandlung fällt hinsichtlich der paraklinischen Nebenwirkungen auf, daß sich die Laborwerte auf einem höheren aber tolerierbaren Niveau einpegeln und im Laufe der Therapie nicht weiter ansteigen.

Nach Absetzen der Retinoide nach einer Langzeitbehandlung kommt es innerhalb von 2-12 Wochen zu einem Rezidiv, meist ohne Rebound-Effekt.

Etretinat und Acitretin bewirken eine schnelle klinische Antwort in der Behandlung.

Die Nebenwirkungen sind bedeutsam und reglementieren den Einsatz bei leichten bis schwereren Psoriasisformen.

Zusammenfassend läßt sich für die Langzeittherapie mit Retinoiden feststellen, daß damit eine Lücke in der Behandlung von chronischen Dermatosen mit Verhornungsstörungen geschlossen wurde. Die Therapie wird bei individueller Steuerung über Jahre und Jahrzehnte von den Patienten gut toleriert und von diesen Patienten als deutliche Steigerung ihrer Lebensqualität angesehen wird. In größeren Einrichtungen hat sich die Einrichtung einer Spezialprechstunde für Retinoidtherapie bewährt.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit sollten retrospektiv die Wirkungen und Nebenwirkungen von Etretinat, Acitretin und Isotretinoin bei 90 Patienten in unterschiedlichen Dosierungen innerhalb einer Spezialsprechstunde untersucht werden.

Nachdem in der Einleitung ein Überblick über Pharmakologie, Indikationen, Wirkungen und Nebenwirkungen gegeben wurde, erfolgte die Darstellung der Ergebnisse.

Es wurden die Krankenakten von 75 Tigason/Neotigasonpatienten und 15 Roaccutanpatienten ausgewertet, die variablen Dosierungsschemata in jeweils 3 unterschiedlichen Gruppen entsprechend dem Schweregrad des klinischen Erscheinungsbildes zugeordnet wurden. Neben klinischen Parametern unter der Retinoidtherapie, dem Auftreten verschiedener Nebenwirkungen wurden auch Laborparameter ausgewertet.

Grundsätzlich erscheint es auf Grund unserer Untersuchungen möglich und sinnvoll, Patienten mit chronischen Dermatosen Retinoid als Langzeitbehandlung zu verabreichen. Die Dosierung wird, wie wir an unseren Patienten zeigen konnten, nicht starr belassen sondern individuell dem Krankheitsschweregrad angepaßt. So werden die Hauterscheinungen, beispielsweise von Patienten mit Psoriasis vulgaris, auf etwa 20-30 % des Ausgangsniveaus gehalten. Wir konnten zeigen, daß dazu etwa Retinoiddosierungen von 0,34-0,5 mg/kg Körpergewicht notwendig sind. Das garantiert einerseits, daß das Krankheitsniveau dauerhaft erträglich für den Patienten gehalten werden kann, zum anderen, daß die Nebenwirkungsrate in tolerierbaren Grenzen bleibt.

Bedeutsam erscheint anhand unserer Auswertungen, daß sich die Nebenwirkungsrate und das Spektrum unter der Langzeittherapie nicht zu ändern scheint. Dieses gilt sowohl für die klinischen als auch die paraklinischen Nebenwirkungen. Ebenso soll herausgestellt werden, daß wir die Erfahrung gemacht haben, daß es nach Beendigung einer Retinoidlangzeitbehandlung zu einem Rezidiv innerhalb von 2-12 Wochen kommen kann, meist aber ohne Reboundeffekt.

Wir fanden außerdem, daß die Retinoidtherapie paraklinische Parameter wie Leberenzyme und Blutfette zwar beeinflußt, es aber auch unter Langzeitgabe nur selten zu einer zunehmenden Verschlechterung der Parameter kam, so daß auch von dieser Seite her eine Retinoidlangzeittherapie tolerabel und sinnvoll ist.

Eine gewissenhafte longitudinale Dokumentation ist bei dieser internen Medikation von Dermatosen notwendig. Dabei erscheint es sinnvoll, die Dokumentation in die Hände eines Arztes zu legen, in der Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil in Dokumentationsbögen vollständig abgefragt werden. In diesem Zusammenhang ist eine Spezialsprechstunde oder Spezialambulanz nicht zwingende Voraussetzung, aber eine außerordentlich hilfreiche Einrichtung.

Die Langzeittherapie mit Retinoiden, Auswertung und Bewertung läßt eine höhere Sicherheit im Umgang mit dieser Behandlungsform zu und kann wertvolle Hinweise für deren Einsatz in der Praxis liefern.

6. Literatur

1. Almond-Roesler B, Orfanos CE: Trans-Acitreten wird in Etretenat rückmetabolisiert. *Hautarzt* 47 (1996) 173-177
2. Appa Y: Retinoid Therapy: Compatible skin care. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 12 (1999) 111-119
3. Belz J, Breneman DL, Nordlund JJ, Solinger A: Successful treatment of a patient with Reiter' s syndrome and aquired immunodeficiency syndrome using etretinate. *J Am Acad Dermatol* 20 (1989) 898-903
4. Berth-Jones J, Hutchinson PE: Novel cycle changes in scalp hair are caused by etretinate therapy. *Br J Dermatol* 132 (1995) 367-375
5. Billoni N, Gautier B, Mahe YF, Bernard BA: Expression of retinoid nuclear receptor superfamily members in human hair follicles and ist implication in hair growth. *Acta Derm Venereol* 77 (1997) 350-355
6. Blaschke S, Möller R, Haußer I, Anton-Lamprecht I, Paul E: Comel-Netherton-Syndrom. *Hautarzt* 49 (1998) 499-504
7. Bleiker TO, Bourke JF, Graham-Brown RAC, Hutchinson PE: Etretenate may work where acitretin fails. *Br J Dermatol* 136 (1997) 368-370
8. Blum A, Scherwitz C, Rassner G: Pseudoallergic hepatitis after a single intake of 10 mg acitretin (Neotigason®) for treatment of psoriasis pustulosa. *Acta Derm Venereol* 75 (1995) 332
9. Bolla M, Lefur R, Ton Van J, Domenge C, Badet JM, Koskas Y, Laplanche A: Prevention of second primary tumours with etretinate in squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. Results of a multicentric double-blind randomised study. *Eur J Cancer* Vol 30 A No. 6 (1994) 767-772
10. Bollag W, Holdener EE: Retinoids in cancer prevention and therapy. *Annals of Oncology* 3 (1992) 513-526
11. Bollag W, Isnardi L, Jablonska S, Klaus M, Majewski S, Pirson W, Toma S: Links between pharmacological properties of retinoids and nuclear retinoid receptors. *Int J Cancer* 70 (1997) 470-472
12. Botling J, Castro DS, Öberg F, Nilsson K, Perlmann T: Retinoic acid receptor/retinoid X receptor heterodimers can be activated through both subunits providing a basis for synergistic transactivation and cellular differentiation. *J Biol Chem* 272 (14) (1997) 9443-9449
13. Brockow K, Abeck D, Haupt G, Ring J: Exanthematous lichen planus in a child- response to acitretin. *Br J Dermatol* 136 (1997) 287-289

14. Buccheri L, Katchen BR, Karter AJ, Cohen SR: Acitretin therapy is effective for psoriasis associated with human immunodeficiency virus infection. *Arch Dermatol* 133 (1997) 711-715
15. Carter CA, Parham GP: State of differentiation affects the response of endometrial adenocarcinoma cells to retinoic acid. *Anticancer Res* 17 (1997) 1973-1984
16. Chaidaroglou A, Degiannis D, Koniavitou K, Georgiou S, Tsamboas D: In vitro effects of retinoids on mitogen-induced peripheral blood leucocyte responses. *Arch Dermatol Res* 290 (1998) 205-210
17. Chan A, Hanna M, Abbott M, Keane RJ: Oral retinoids and pregnancy. *Med J Aust* 165 (3) (1996) 164-167
18. Chandraratna RAS: Tazarotene: The first receptor-selective topical retinoid for the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 37 (1997) 12-17
19. Clayton BD, Jorizzo JL, Hitchcock MG, Fleischer AB, Williford PM, Feldman SR, White WL: Adult pityriasis rubra pilaris: A 10-year case series. *J Am Acad Dermatol* 36 (1997) 959-964
20. Clewell HJ, Andersen ME, Wills RJ, Latriano L: A physiologically based pharmacokinetic model for retinoic acid and its metabolites. *J Am Acad Dermatol* 36 (1997) 77-85
21. Cunliffe WJ, van de Kerkhof PCM, Caputo R, Cavicchini S, Cooper A, Fyrand OL, Gollnick H, Layton AM, Leyden JJ, Mascaro JM, Ortonne JP, Shalita A: Roaccutane treatment guidelines: results of an international survey. *Dermatology* 194 (1997) 351-357
22. Cunningham WJ, Geiger JM: Practical use of retinoids in psoriasis. *Seminars in Dermatology* 11 No. 4 (1992) 291-301
23. De Die-Smulders CE, Sturkenboom MC, Veraart J, van Katwijk C, Sastrowijoto P, van der Linden E: Severe limb defects and craniofacial anomalies in a fetus conceived during acitretin therapy. *Teratology* 52 (4) (1995) 215-219
24. De Francesco V, Stinco G, Campanelle M: Acute arthritis during isotretinoin treatment for acne conglobata. *Dermatology* 194 (1997) 195
25. De Jong EMGJ, van de Kerkhof PCM: Coexistence of palmoplantar lichen planus and lupus erythematosus with response to treatment using acitretin. *Br J Dermatol* 134 (1996) 538-541
26. Di Giovanna JJ: Retinoids for the future: Oncology. *J Am Acad Dermatol* 27 (1992) 34-37
27. Dicken CH: Treatment of classic pityriasis rubra pilaris. *J Am Acad Dermatol* 31 (1994) 997-999
28. Draelos ZD: Therapeutic skin care in the mature patient. *Clin Plast Surg* 24 (1997) 369-377

29. Duvic M, Chandraratna RAS: Retinoid receptor selectivity: importance and clinical application in skin diseases and other diseases. *Dermatologic Therapy* 7 (1998) 7-14
30. Elder JT, Kaplan A, Cromie MA, Kang S, Voorhees JJ: Retinoid induction of CRABP II mRNA in human dermal fibroblasts: use as a retinoid bioassay. *J Invest Dermatol* 106 (1996) 517-521
31. Elmazar MM, Reichert U, Shroot B, Nau H: Pattern of retinoid-induced teratogenic effects: possible relationship with relative selectivity for nuclear retinoid receptors RAR α , RAR β , and RAR γ . *Teratology* 53 (3) (1996) 158-167
32. Evans TY, Tyring SK: Retinoids for the treatment of viruses in dermatology. *Dermatologic Therapy* 7 (1998) 31-36
33. Finkelstein E, Lazarov A, Halevy S: Treatment of xeroderma pigmentosum variant with low-dose etretinate. *Br J Dermatol* 134 (1996) 815-815
34. Fisher GJ, Talwar HS, Xiao J, Datta SC, Reddy AP, Gaub M, Rochette-Egly C, Chambon P, Voorhees JJ: Immunological identification and functional quantitation of retinoic acid and retinoid X receptor proteins in human skin. *J Biol Chem* 269 (32) (1994) 20629-20635
35. Fountzilias G: Retinoids in the management of head and neck cancer. An update. *J Chemother* 6 (1994) 127-138
36. Fredriksson T: Oral treatment of psoriasis and pustulosis palmo-plantaris with Ro-10-9359. *Dermatologica* 157 (Suppl. 1) (1978) 13-18
37. Geiger JM, Baudin M, Saurat JH: Teratogenic risk with etretinate and acitretin treatment. *Dermatology* 189 (1994) 109-116
38. Geiger JM, Saurat JH: Acitretin and etretinate. How and when they should be used. *Dermatol Clin* 11 (1993) 117-129
39. Geisen C, Denk C, Gremm B, Baust C, Karger A, Bollag W, Schwarz E: High-level expression of the retinoic acid receptor β gene in normal cells of the uterine cervix is regulated by the retinoic acid receptor α and is abnormally down-regulated in cervical carcinoma cells. *Cancer Res* 57 (1997) 1460-1467
40. Giannini F, Maestro R, Vukosavljevic T, Pomponi F, Boiocchi M: All-trans, 13-cis and 9-cis retinoic acids induce a fully reversible growth inhibition in HNSCC cell lines: implications for in vivo retinoic acid use. *Int J Cancer* 70 (1997) 194-200
41. Gibson GE, O'Grady A, Kay EW, Leader M, Murphy GM: p53 Tumor suppressor gene protein expression in premalignant and malignant skin lesions of kidney transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 36 (1997) 924-931
42. Girod SC, Gerlach KL, Groth W, Feaux de Lacroix W: Zur Malignisierung des Lichen ruber mucosae nach Retinoidtherapie. *Dtsch Zahnärztl Z* 47 (1992) 875-877
43. Gollnick HPM, Kirsten S: Retinoide-wo stehen wir heute? *H+G* 71 (6) (1996) 442-452

44. Gollnick HPM, Dümmler U: Retinoids. *Clin Dermatol* 15 (1997) 799-810
45. Gollnick HPM: Oral retinoids—efficiency and toxicity in psoriasis. *Br J Dermatol* 135 (49) (1996) 6-17
46. Gorsky M, Raviv M: Efficiency of etretinate (Tigason) in symptomatic oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 73 (1992) 52-55
47. Gottlieb SL, Hayes E, Gilleaudeau P, Cardinale I, Gottlieb AB, Krueger JG: Cellular actions of etretinate in psoriasis: enhanced epidermal differentiation and reduced cell-mediated inflammation are unexpected outcomes. *J Cutan Pathol* 23 (1996) 404-418
48. Granström G, Jacobsson C, Magnusson BC: Enzyme histochemical analysis of craniofacial malformations induced by retinoids. *Scand J Plast Reconstr Hand Surg* 25 (1991) 133-141
49. Griffiths CEM, Voorhees JJ: Human in vivo pharmacology of topical retinoids. *Arch Dermatol Res* 287 (1994) 53-60
50. Halpern SM, Todd PM, Kirby JD: Loss of taste associated with isotretinoin. *Br J Dermatol* 134 (1996) 378
51. Hartmann D, Forgo I, Dubach UC, Hennes U: Effect of acitretin on the response to an intravenous glucose tolerance test in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 42 (1992) 523-528
52. Herrmann G, Jungblut RM, Goerz G: Skeletal changes after long-term therapy with synthetic retinoids. *Br J Dermatol* 136 (1997) 469-470
53. Hudson-Peacock MJ, Angus B, Farr PM: Response of PUVA-induced keratoses to etretinate. *J Am Acad Dermatol* 35 (1996) 120-123
54. Humphreys F, Spencer J, Benton C: Paraneoplastic follicular hyperkeratosis responsive to etretinate. *Br J Dermatol* 127 (1992) 62-63
55. Hunt MJ, Salisbury ELC, Painter DM, Lee S: Vesicobullous Hailey-Hailey disease: Successful treatment with oral retinoids. *Australas J Dermatol* 37 (1996) 196-198
56. Inoue K, Imai S, Iwasaki A, Egawa M, Hukuda S: Etretinate-induced heterotopic bone formation about the hip joint. *Clin Orthop* 308 (1994) 139-145
57. Isaacs CE, Kascsak R, Pullarkat RK, Xu W, Schneidman, K: Inhibition of herpes simplex virus replication by retinoic acid. *Antiviral Res* 33 (1997) 117-127
58. Jacobsson C, Granström G: Etretinate-induced malformation of the first two branchial arches: Differential staining and microdissection study of embryonic cartilage. *ORL* 59 (1997) 147-154
59. Jang KA, Sung KJ, Moon KC, Koh JK, Choi JH: Four Cases of pustulotic arthroosteitis. *J Dermatol* 25 (1998) 201-204
60. Jemec GBE, Gniadecka M: Sebum excretion in hidradenitis suppurativa. *Dermatology* 194 (1997) 325-328

61. Jiang H, Penner JD, Beard RL, Chandraratna RAS, Kochhar DM: Diminished teratogenicity of Retinoid X Receptor-selective synthetic retinoids. *Biochem Pharmacol* 50 (5) (1995) 669-676
62. Johnson EM: A risk assessment of topical tretinoin as a potential human developmental toxin based on animal and comparative human data. *J Am Acad Dermatol* 36 (1997) 86-90
63. Jones G, McLean J, Rosenthal D, Roberts J, Sauder DN: Combined treatment with oral etretinate and electron beam therapy in patients with cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sezary syndrome). *J Am Acad Dermatol* 26 (1992) 960-967
64. Kalter H, Warkany J: Experimental production of congenital malformations in strains of inbred mice by maternal treatment with hypervitaminosis A. *Am J Pathol* 38 (1961) 1-21
65. Kaplan G, Haettich B: Rheumatological symptoms due to retinoids. *Baillieres Clin Rheumatol* Apr. 5 (1) (1991) 77-97
66. Katz HI, Waalen J, Leach EE: Acitretin in psoriasis: An overview of adverse effects. *J Am Acad Dermatol* 41 (1999) 7-12
67. Keidel S, Lamour FPY, Apfel CM: Mutational analysis reveals that all-trans-retinoic acid, 9-cis-retinoic acid, and antagonist interact with distinct binding determinants of RAR α . *J Biol Chem* 272 (29) (1997) 18267-18272
68. Khuri FR, Lippman SM, Spitz MR, Lotan R, Hong WK: Molecular epidemiology and retinoid chemoprevention of head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst* 89 (1997) 199-211
69. Kochhar DM, Christian MS: Tretinoin: A review of the nonclinical developmental toxicology experience. *J Am Acad Dermatol* 36 (1997) 47-59
70. Koo J: Systemic sequential therapy of psoriasis: A new paradigm for improved therapeutic results. *J Am Acad Dermatol* 41 (1999) 25-28
71. Krüger-Krasagakes S, Grabbe J, Czarnetzki BM: Possible aggravation of hepatitis A by acitretin. *Acta Derm Venereol* 75 (1) (1995) 82-83
72. Kubota Y, Shimotake T, Yanagihara J, Iwai N: Development of anorectal malformations using etretinate. *J Pediatr Surg* 33 (1998) 127-129
73. Lacour M, Mehta-Nikhar B, Atherton DJ, Harper JI: An appraisal of acitretin therapy in children with inherited disorders of keratinization. *Br J Dermatol* 134 (1996) 1023-1029
74. Larsen FG, Jakobsen P, Knudsen J, Weismann K, Kragballe K, Nielsen-Kudsk F: Conversion of acitretin to etretinate in psoriatic patients is influenced by ethanol. *J Invest Dermatol* 100 (1993) 623-627

75. Laurberg G, Geiger JM, Hjorth N, Holm P, Hou-Jensen K, Jacobson KU, Nielsen AO, Pichard J, Serup J, Sparre-Jorgensen A, Sorensen D, Thestrup-Pedersen K, Thomsen K, Unna P, Urup J: Treatment of lichen planus with acitretin. *J Am Acad Dermatol* 24 (1991) 434-437
76. Le Coz CJ, Tranchant C, Cribier B, Heid E, Warter JM, Grosshans E: Anomalies de la conduction nerveuse centrale lors des traitements au long cours par les retinoides. *Ann Dermatol Venereol* 123 (1996) 795-799
77. Lebwohl M: Acitretin in combination with UVB or PUVA. *J Am Acad Dermatol* 41 (1999) 22-24
78. Lee AG: Pseudotumor cerebri after treatment with tetracycline and isotretinoin for acne. *Cutis* 55 (1995) 165-168
79. Lee MS, Lee ML, Fryer J, Saurajen A, Guay JL: Oral papillary plasmocytosis cleared by radiotherapy. *Br J Dermatol* 134 (1996) 945-948
80. Levine N, Moon TE, Cartmel B, Bangert JL, Rodney S, Dong Q, Peng Y, Alberts DS: Trial of retinol and isotretinoin in skin cancer prevention: A randomized, double-blind, controlled trial. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 6 (1997) 957-961
81. Leyden JJ: Oral isotretinoin. How can we treat difficult acne patients? *Dermatology* 195 (1997) 29-33
82. Lim HW, Ross Harris H: Etretinate as an effective adjunctive therapy for recalcitrant palmar/plantar hyperkeratosis in patients with erythrodermic cutaneous T Cell Lymphoma undergoing photopheresis. *Dermatol Surg* 21 (1995) 597-599
83. Ling MR: Acitretin: Optimal dosing strategies. *J Am Acad Dermatol* 41 (1999) 13-17
84. Lippman SM, Lotan R, Schleuniger U: Retinoid-Interferon therapy of solid tumors. *Int J Cancer* 70 (1997) 481-483
85. Lister RK, Lecky BRF, Lewis-Jones MS, Young CA: Acitretin-induced myopathy. *Br J Dermatol* 134 (1996) 989-990
86. Lotan R: Retinoids in cancer chemoprevention. *FASEB J* 10 (1996) 1031-1039
87. Louthrenoo W: Successful treatment of severe Reiter's syndrome associated with human immunodeficiency virus infection with etretinate. Report of 2 cases. *J Rheumatol* 20 (1993) 1243-1246
88. Maciaszek JW, Conoglio SJ, Talmage DA, Viglianti GA: Retinoid-induced repression of human immunodeficiency virus type 1 core promoter activity inhibits virus replication. *J Virol* 72 (7) (1998) 5862-5869
89. Malvey J, Palou J, Mascaro JM: Painful subungual tumour in incontinentia pigmenti. Response to treatment with etretinate. *Br J Dermatol* 138 (1998) 544-564

90. Mc Michael AJ, Griffiths CEM, Talwar HS, Finkel LJ, Rafal ES, Hamilton TA, Voorhees JJ: Concurrent application of tretinoin (retinoic acid) partially protects against corticosteroid-induced epidermal atrophy. *Br J Dermatol* 135 (1996) 60-64
91. McGregor F, Wagner E, Felix D, Soutar D, Parkinson K, Harrison PR: Inappropriate retinoic acid receptor- β expression in oral dysplasias: correlation with acquisition of the immortal phenotype. *Cancer Res* 57 (1997) 3886-3889
92. Meigel WN. How safe is oral isotretinoin? *Dermatology* 195 (1997) 22-28
93. Meister B, Fink FM, Hittmair A, Marth C, Widschwendter M: Antiproliferative activity and apoptosis induced by retinoic acid receptor- γ selectivity binding retinoids in neuroblastoma. *Anticancer Res* 18 (1998) 1777-1786
94. Melino G, Draoui M, Bellincampi L, Bernassola F, Bernardini S, Piacentini M, Reichert U, Cohen P: Retinoic acid receptors α and γ mediate the induction of "tissue" transglutaminase activity and apoptosis in human neuroblastoma cells. *Exp Cell Res* 235 (1997) 55-61
95. Monga M: Vitamin A and its congeners. *Semin Perinatol* 21 (2) (1997) 135-142
96. Mork NJ, Kolbenstvedt A, Austad J: Skeletal side-effects of 5 years' acitretin treatment. *Br J Dermatol* 134 (1996) 1156-1157
97. Muchenberger S, Schöpf E, Simon JC: The combination of oral acitretin and bath PUVA for the treatment of severe psoriasis. *Br J Dermatol* 137 (1997) 587-589
98. Nagpal S, Chandraratna RAS: Future directions in retinoid therapy. *Dermatologic Therapy* 7 (1998) 58-62
99. Nagpal S, Patel S, Jacobe H, DiSepio D, Ghosn C, Malhotra M, Teng M, Duvic M, Chandraratna RAS: Tazarotene-induced gene 2 (TIG2), a novel retinoid-responsive gene in skin. *J Invest Dermatol* 109 (1997) 91-95
100. Nau H: Chemical structure-teratogenicity relationships, toxicokinetics and metabolism in risk assessment of retinoids. *Toxicol Lett* 82/83 (1995) 975-979
101. Neshar G, Zuckner J: Rheumatologic Complications of vitamin A and retinoids. *Semin Arthritis Rheum* 24 (1995) 291-296
102. Newton JN, Mallon E, Klassen A, Ryan TJ, Finlay AY: The effectiveness of acne treatment: an assessment by patients of the outcome of therapy. *Br J Dermatol* 137 (1997) 563-567
103. Odom R: Managing actinic keratosis with retinoids. *J Am Acad Dermatol* 39 (1998) 74-78
104. Orfanos CE, Zouboulis CC, Almond-Roesler B, Geilen CC: Current use and future potential role of retinoids in dermatology. *Drugs* 53 (3) (1997) 358-388
105. Orfanos CE: Retinoide: der neue Stand. *Hautarzt* 40 (1989) 123-129

106. Orfanos CE: Wirkungsweise von Tigason. In: Hoffmann La Roche: Tigason. Orale Therapie der schweren Psoriasis. Grenzach-Wyhlen, 1982, S. 11-13
107. Orfanos CE, Garbe C: Therapie der Hautkrankheiten. Springer, Berlin, Heidelberg, 2002, S. 314-356
108. Ostlere LS, Harris D, Morse-Fisher N, Wright S: Effect of systemic administration of isotretinoin on blood lipids and fatty acids in acne patients. *Int J Dermatol* 35 (1996) 216-218
109. Ott F, Bollag W, Geiger JM: Oral 9-cis-retinoic acid versus 13-cis-retinoic acid in acne therapy. *Dermatology* 193 (1996) 124-126
110. Ott F, Bollag W: Therapie der Psoriasis mit einem oral wirksamen neuen Vitamin-A-Säure-Derivat. *Schweiz Med Wochenschr* 105 (1975) 439
111. Paige DG, Judge MR, Shaw DG, Atherton DJ, Harper JI: Bone changes and their significance in children with ichthyosis on long-term etretinate therapy. *Br J Dermatol* 127 (1992) 387-391
112. Papadimitrakopoulou VA, Hong WK: Retinoids in head and neck chemoprevention (44179). *Proc Soc Exp Biol Med* 216 (2) (1997) 283-290
113. Parsch EM, Ruzicka T, Przybilla B, Schill WB: Andrological investigations in men treated with acitretin (Ro 10-1670). *Andrologia* 22 (1990) 479-482
114. Rajan GP, Seifert B, Prümmer O, Joller-Jemelka HI, Burg G, Dummer R: Incidence and in-vivo relevance of anti-interferon antibodies during treatment of low-grade cutaneous T-cell lymphomas with interferon alpha-2a combined with acitretin or PUVA. *Arch Dermatol Res* 288 (1996) 543-548
115. Randolph RK, Simon M: Metabolic regulation of active retinoid concentrations in cultured human epidermal keratinocytes by exogenous fatty acids. *Arch Biochem Biophys* 318 (1) (1995) 6-14
116. Reider N, Sepp N, Fritsch P: Remission of lichen amyloidosis after treatment with acitretin. *Dermatology* 194 (1997) 309-311
117. Rodriguez IH, Allegue F: Achilles and suprapatellar tendinitis due to isotretinoin. *J Rheumatol* 22 (1995) 2009-2010
118. Roenigk HH: Acitretin combination therapy. *J Am Acad Dermatol* 41 (1999) 18-21
119. Romani J, Puig L, Baselga E, de Moragas JM: Reiter's syndrome-like pattern in AIDS-associated psoriasiform dermatitis. *Int J Dermatol* 35 (1996) 484-488
120. Rook AH, Jaworsky C, Nguyen T, Grossman RA, Wolfe JT, Witmer WK, Kligman AM: Beneficial effect of low-dose systemic retinoid in combination with topical tretinoin for the treatment and prophylaxis of premalignant and malignant skin lesions in renal transplant recipients. *Transplantation* 59 (5) (1995) 714-719

121. Ruzicka T, Sommerburg C, Goerz G, Kind P, Mensing H: Treatment of cutaneous lupus erythematosus with acitretin and hydroxychloroquine. *Br J Dermatol* 127 (1992) 513-518
122. Sabichi AL, Hankins PD, Lippmann SM: Chemoprevention of non-melanoma skin cancer. *Dermatologic Therapy* 7 (1998) 50-57
123. Saitou M, Sugai S, Tanaka T, Shimouchi K, Fuchs E, Narumiya S, Kakizuka A: Inhibition of skin development by targeted expression of a dominant-negative retinoic acid receptor. *Nature* 374 (1995) 159-162
124. Sander CA, Pfeiffer C, Kligman AM, Plewig G: Chemotherapy for disseminated actinic keratoses with 5-fluorouracil and isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 36 (1997) 236-238
125. Sankaranarayanan R, Mathew B: Retinoids as cancer-preventive agents. *IARC Scientific Publications* 139 (1996) 47-59
126. Saurat JH: Oral Isotretinoin-where now, where next? *Dermatology* 195 (suppl 1) (1997) 1-3
127. Saurat JH: Retinoids and psoriasis: Novel issues in retinoid pharmacology and implications for psoriasis treatment. *J Am Acad Dermatol* 41 (1999) 2-6
128. Saurat JH: Side effects of systemic retinoids and their clinical management. *J Am Acad Dermatol* 27 (1992) 23-28
129. Schulman IG, Chakravarti D, Juguilon H, Romo A, Evans RM: Interactions between the retinoid X receptor and a conserved region of the TATA-binding protein mediate hormone-dependent transactivation. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 92 (1995) 8288-8292
130. Shibakura M, Koyama T, Saito T, Shudo K, Miyasaka N, Kamiyama R, Hirose S: Anticoagulant effects of synthetic retinoids mediated via different receptors on human leukemia and umbilical vein endothelial cells. *Blood* 90 (1997) 1545-1551
131. Sigg C, Bruckner-Tudermann L, Gilardi S: Andrological investigations in patients treated with etretin. *Dermatologica* 175 (1987) 48-49
132. Singalavanija S, Sangtawesin V, Horpoapan S, Ratrisawadi V: Harlequin baby: a case report. *J Med Assoc Thai* 81 (1998) 365-370
133. Sivasundram A: A case of monilethrix treated with etretinate. *Dermatology* 190 (1995) 89
134. Steijlen PM, van Dooren-Greebe RJ, van de Kerkhof PCM: Acitretin in the treatment of lamellar ichthyosis. *Br J Dermatol* 130 (1994) 211-214
135. Stern RS, Fitzgerald E, Ellis CN, Lowe N, Goldfarb MT, Baughman RD: The safety of etretinate as long-term therapy for psoriasis: results of the etretinate follow-up study. *J Am Acad Dermatol* 33 (1995) 44-52

136. Sturkenboom MCJM, de Jong-van den Berg LTW, van Voorst-Vader PC, Cornel MC, Stricker BHCH, Wesseling H: Inability to detect plasma etretinate and acitretin is a poor predictor of the absence of these teratogens in tissue after stopping acitretin treatment. *Br J clin Pharmac* 38 (1994) 229-235
137. Sun SY, Yue P, Dawson MI, Shroot B, Michel S, Lamph WW, Heyman RA, Teng M, Chandraratna RAS, Shudo K, Hong WK, Lotan R: Differential effects of synthetic nuclear retinoid receptor-selective retinoids on the growth of human non-small cell lung carcinoma cells. *Cancer Res* 57 (1997) 4931-4939
138. Tabibian P, Lowe NJ: Pityriasis rubra pilaris: etretinate shortens duration of disease. *J Dermatol Treat* 4 (1993) 9-11
139. Terezakis NK: Topical retinoids for improvement of photoaging and appearance. *Dermatologic Therapy* 7 (1998) 43-49
140. Thacher SM, Standeven AM, Athanikar J, Kopper S, Castilleja O, Escobar M, Beard RL, Chandraratna RAS: Receptor specificity of retinoid-induced epidermal hyperplasia: effect of RXR-selective agonists and correlation with topical irritation. *J Pharmacol Exp Ther* 282 (1997) 528-534
141. Theiler R, Hübscher E, Wagenhäuser FJ, Panizzon R, Michel B: Diffuse idiopathische skelettale Hyperostose (DISH) und Pseudocoxarthrose nach Langzeit-Etretinat-Therapie. *Schweiz Med Wochensh* 123 (1993) 649-653
142. Toma S, Isnardi L, Riccardi L, Bollag W: Induction of apoptosis in MCF-7 breast carcinoma cell line by RAR and RXR selective retinoids. *Anticancer Res* 18 (1998) 935-942
143. Tosti A, Morelli R, Fanti PA, Cameli N: Nail changes of punctate keratoderma: a clinical and pathological study of two patients. *Acta Derm Venereol* 73 (1993) 66-68
144. Tsambaos D, Georgiou S, Monastirli A, Sakkis T, Sagriotis A, Goerz G: Treatment of condylomata acuminata with oral isotretinoin. *J Urol* 158 (1997) 1810-1812
145. Two new retinoids for psoriasis. *Med Lett Drugs Ther* 39 (1997) 105-106
146. Uno H, Cappas A, Dong S, Kligman AM: Retinoids and pigmentation. *Eur J Dermatol* 4 (1994) 490-491
147. Vahlquist A, Ponten F, Pettersson A: Keratosis linearis with ichthyosis congenita and sclerosing keratoderma (KLICK-syndrome): a rare, autosomal recessive disorder of keratohyaline formation? *Acta Derm Venereol* 77 (1997) 225-227
148. Vahlquist A: Long-term safety of retinoid therapy. *J Am Acad Dermatol* 27 (1992) 29-33
149. Vahlquist C, Selinus I, Vessby B: Serum lipid changes during acitretin (etretin) treatment of psoriasis and palmo-plantar pustulosis. *Acta Derm Venereol* 68 (1988) 300-305

150. Van Bennekom C: Therapeutic Theratology: The 1996 teratology society public affairs symposium. *Teratology* 54 (1996) 303-304
151. Van de Kerkhof PCM, Steijlen PM, Raymakers RAP: Acrodermatitis continua of Hallopeau in a patient with myelodysplastic syndrome. *Br J Dermatol* 134 (1996) 754-757
152. Van der Kerkhof PCM, De Rooij MJM: Multiple squamous cell carcinomas in a psoriatic patient following high-dose photochemotherapy and cyclosporin treatment: response to long-term acitretin maintenance. *Br J Dermatol* 136 (1997) 275-278
153. Van Dooren-Greebe RJ, Lemmens JAM, De Boo T, Hangx NMA, Kuipers ALA, van de Kerkhof PCM: Prolonged treatment with oral retinoids in adults: no influence on the frequency and severity of spinal abnormalities. *Br J Dermatol* 134 (1996) 71-76
154. Van Dooren-Greebe RJ, van de Kerkhof PCM: Extensive extraspinal hyperostosis after long-term oral retinoid treatment in a patient with pityriasis rubra pilaris. *J Am Acad Dermatol* 32 (1995) 322-325
155. Vesper JL, Fenske NA: Hair darkening and new growth associated with etretinate therapy. *J Am Acad Dermatol* 34 (1996) 860
156. Watson AB: Etretinate therapy of solar-related kerato acanthoma. *Australas J Dermatol* 34 (1) (1993) 9-11
157. Weightman W: A case of atrophoderma vemiculatum responding to isotretinoin. *Clin Exp Dermatol* 23 (1998) 89-91
158. Weinstein GD, Krueger GG, Lowe NJ, Duvic M, Friedman DJ, Jegasothy BV, Jorizzo JL, Shmunis E, Tschien EH, Lew-Kaya DA, Lue JC, Sefton J, Gibson JR, Chandraran RAS: Tazarotene gel, a new retinoid, for topical therapy of psoriasis: Vehicle-controlled study of safety, efficacy, and duration of therapeutic effect. *J Am Acad Dermatol* 37 (1997) 85-92
159. White GM: The use of retinoids in the treatment of acne. *Dermatologic Therapy* 7 (1998) 37-42
160. White SI, MacKie RM: Bone changes associated with oral retinoid therapy. *Pharmac Ther* 40 (1989) 137-144
161. Wiegand UW, Chou RC: Pharmacokinetics of acitretin and etretinate. *J Am Acad Dermatol* 39 (1998) 25-33
162. Wolf G: Transport of retinoids by the interphotoreceptor retinoid-binding protein. *Nutr Rev* 56 (5) (1998) 156-158
163. Wu Q, Dawson MI, Zheng Y, Hobbs PD, Agadir A, Jong L, Li Y, Liu R, Lin B, Zhang XK: Inhibition of trans-retinoic acid-resistant human breast cancer cell growth by retinoid x receptor-selective retinoids. *Mol Cell Biol* 17 (11) (1997) 6598-6608

164. Xiao J, Durand B, Chambon P, Voorhees, JJ: Endogenous retinoic acid receptor (RAR-) retinoid X receptor (RXR) heterodimers are the major functional forms regulating retinoid-responsive elements in adult human keratinozytes. *J Biol Chem* 270 (7) (1995) 3001-3011
165. Zackheim HS: Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with retinoids. *Dermatologic Therapy* 7 (1998) 15-20
166. Zasloff MA, Rocke DM, Crofford LJ, Hahn GV, Kaplan FS: Treatment of patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva with isotretinoin. *Clin Orthop* 346 (1998) 121-129
167. Zbinden G: Investigations on the toxicity of tretinoin administered systemically to animals. *Acta Derm Venereol* 74 (1975) 36

7. Anlagen

7.1. Tabellarische Darstellung zur Pharmakologie der Retinoide

Tab. 1: Pharmakologie der Retinoide (104, 161, 107)

	Etretinat	Acitretin	Isotretinoin
Bioverfügbarkeit	40 (30-70) %	59 (20-90) %	25 %
Halbwertszeit	80-175 d	2-4 d	10-20 h
Proteinbindung	Lipoproteine	Albumin	
Fettlöslichkeit	50fach↑als Acitretin		
Speicherung	Fettgewebe+++	Fettgewebe+	∅
Eliminationsrate		50fach↑alsEtretinat	
Nachweisbar nach	1 h	1 h	30 min
C _{max} (max. Konzentration)	237-1403 µg/L bei 50-70 mg Dosis	196-728 µg/L bei 50 mg Dosis	366±159 µg/L bei 80 mg Dosis
T _{max} (C _{max} nach h)	2-4 h	1-4 h	3 (1-4) h
Therap. wirksam	7-10 (d)	7-10 (d)	7 (d)
Metabolite	13-cis-Acitretin, Trans-Acitretin	13-cis-Acitretin, Etretinat	4-oxo-Isotretinoin
Ausscheidung	Galle, Nieren	Darm, Nieren	Darm, Nieren
Plazentagängig	+	+	+

7.2. Erläuterungen zu Pharmakologie und Wirkungsweise der Retinoide

Durch Bindung von cis- oder trans-Retinsäure entstehen RXR-Homo- oder RAR/RXR-Heterodimere. RAR α , β und γ sind verschlüsselt in verschiedenen Genen, die auf den Chromosomen 17q21, 3p24 und 12q13 liegen. Die Gene für RXR α , β und γ befinden sich auf den Chromosomen 9q34, 6p21 und 1q22-23. Ein klinisches Beispiel bietet die Aktivität des RAR β -Gens in normalen Cervixzellen durch Steuerung des RAR α -Rezeptors, die bei Karzinomzellen abnormal reduziert ist (39). Mit Differenzierung oder Apoptose durch RAR α und RAR γ ist Retinsäure in der Lage, menschliche Neuroblastomzellen zu reduzieren (94). Unterklassen von RAR und RXR sind in unterschiedlichen Lebensaltern und Geweben wirksam. Durch Aminosäuresubstitution konnten im Tierexperiment mutierte dominant-negative RAR-Rezeptoren hergestellt werden, die die endogenen Aktivitäten der RAR hemmten und zur Unterdrückung der normalen Hautreifung führten (123). An haarlosen Mäusen wurde die retinoidinduzierte epidermale Hyperplasie mit synthetischen RAR- und RXR-Liganden untersucht (140). Als Mitglieder der Steroid-/Thyroidhormon-/Vitamin D 3-Rezeptorsuperfamilie

besteht jeder Retinoidrezeptor aus drei Hauptfunktionsdomänen: eine N-terminale transaktivierende Domäne (AF-1), eine zentrale DNA bindende und eine C-terminale multifunktionelle Domäne mit Beteiligung an Bindung der Liganden und transaktivierender Funktion (AF-2) (164). RXRs aktivieren Rezeptoren für Thyroidhormone und Vitamine (129). Zur Bindung von trans-Retinsäure, 9-cis-Retinsäure und Antagonistenbindung des RAR α sind drei verschiedene Regionen der ligandenbindenden Domäne erforderlich (67). In der menschlichen Haut entspricht das Verhältnis RAR :RXR 1:5 (pro Zelle 1790 RAR und 9400 RXR) mit RXR α und RAR γ als Hauptrezeptoren (34). In menschlichen Keratinozyten dominiert der RAR-RXR vermittelte Reaktionsweg gegenüber dem RXR-RXR vermittelten Weg (164). Zur Signalübertragung für eine physiologische Antwort auf Retinoide sind beide Untereinheiten des Heterodimers notwendig, die Aktivität von RXR ist abhängig von der Identität und der ligandenbindenden Aktivität seines Partners (12). Hemmung von Zellwachstum und Angiogenese, Induktion von Differenzierung und Apoptose werden durch Retinoide, die RAR α aktivieren, hervorgerufen. Apoptose und Angiogenese werden ebenfalls durch selektive RAR β , RAR γ und RXR α -Agonisten beeinflusst (11). Die Induktion der Apoptose erfolgt dosis- und zeitabhängig, die als wirksam in Frage kommenden Retinoide könnten zum programmierten Zelltod bei bestimmten Tumorzelllinien verwendet werden (142).

Die aktivierten Retinoidrezeptoren regulieren die Genexpression durch Bindung mit Retinoidantwortelementen **RAREs/RXREs** (Retinoid(Hormon-)Rezeptor-Elements) und Antagonisierung von anderen Transkriptionsfaktoren (98).

Besondere Mutanten von Retinoidrezeptoren zeigen eine erniedrigte Affinität zu Retinoiden, behalten allerdings die Fähigkeit, DNS zu binden. Als Ergebnis erfolgt eine DNS-Bindung, die nicht immer eine Transkription nach sich zieht (44).

Nach Orfanos besteht die Retinoidwirkung bei verschiedenen Verhornungsstörungen aus einer verstärkten Keratolyse in Verbindung mit einer günstigen Modulierung von epidermale Wachstum und Differenzierung sowie zusätzlicher Blockade von Entzündungszellen in der Epidermis: "... tritt die klinische Besserung der Hautkrankheit- unabhängig von ihren auslösenden Ursachen- nicht durch Elimination der zugrunde liegenden pathogenetischen Noxe, sondern durch Verhinderung von deren Auswirkungen auf das verhornende Epithel ein." (106).

7.3. Tabellarische Darstellung zur Wirkungsweise der Retinoide

Tab. 2: Wirkungsweise der Retinoide (literarische Zusammenstellung)

Wirkungsort	Wirkungsweise
Keratinozyt	Modulation der Proliferation und Differenzierung
Epidermis	Blockierung von Entzündungszellen (Arachidonsäurekaskade↓), Epidermisverdünnung, Verdickung epidermaler Zellen (topisch), Kollagensynthese↑, dermaler Elastingehalt↓, epidermales Muzin↑, durch UV-Licht ausgelöste Kollagenaseaktivität↓, interfollikuläre Desquamation
Immunsystem	Suppression: PMN-Migrationshemmung, T-Zell-Blastentransformation, Stimulation: Tumorwachstum↓ (Tiermodell), Killerzellen ↑, Langerhanszellen↑, zelluläre u. humorale Immunmodulation
Granulozyten	Hemmung von Chemotaxis und Motilität
Lymphozyten	Proliferationshemmung
Kapillaren	Reduzierung
Leukozyten	Mitogene Veränderungen in vitro (16)
Melanozyten	Hautpigmentierung ↑ o.↓ abh. v. Ausgangsniveau (146)
Antikörper	Anzahl↑
T-Helferzellen	Anzahl↑
Neutrophile	Migrationshemmung
Fibroblasten	Kollagensynthese↓, Kollagenase↓ bei normalen u. Keloidfibroblasten (in vitro) (35)
Langerhanszellen	Antigenpräsenz↑, erhöhte Anzahl nach Acitretintherapie
Zelllinien	Reversible Wachstumshemmung in vitro (40)
Tumorzellen	Differenzierung, Proliferationshemmung, Zweitumoren↓, Modulation von Wachstum, Differenzierung und Apoptosis normaler, prämaligener und maligner Zellen in vitro und in vivo (86)
Leukämiezellen	RAR α : Thrombomodulin↑, RAR α , RAR β , RXR: tissue-Factor↓, Antikoagulation (130)
prämaligne Befunde	Beeinflussung der Karzinogenese (Hemmung in Promotionsphase, Förderung der Differenzierung in der Myelopoese)(168)
biochemisch	Transglutaminase- und Tyrosinaseregulierung, Protein-kinase C ↑ (49)
Propionibact. acnes	Wachstumsverminderung

Komedo	Drainage vorbestehender Komedonen \uparrow , Neubildung \downarrow , Talgdrüsenproduktion \downarrow
Virusreplikation	Unterdrückung bei Monozyten während in vitro-Differenzierung zu Makrophagen (HIV Typ1) (88), Reduktion der Virusreplikation bei Herpes-simplex-Viren (57)
Adhäsion, Invasion	Hemmung

7.4. Tabellarische Darstellung klinischer Effekte der Retinoidtherapie

Tab. 4: Klinische Effekte der Retinoidtherapie verschiedener Dermatosen

Dermatose/Indikationen	Klin. Effekt	Bemerkungen	Literatur
Verhornungsstörungen			
Comel-Netherton-Syndrom, Sjögren-Larsson-Syndrom, Keratoderma, Papillon-Lefevre-Syndrom, Mal de Meleda, Erythrokeratoderma variabilis, syst. verruköse epidermale Nävi	+	zufriedenstellend	6
Pustulöse Arthroosteiitis	+	bes. palmar u. plantar	59
Keratoakanthome	+	Etretinat	156
PUVA-ind. dyspl. akt. Keratosen	+		53
Kortikoidatrophie	++	Red.d.Hautverdünnung	90
Monilethrix u. Keratosis pilaris	++	Haarwachstum \uparrow , Rezidiv mgl.	133
Oraler Lichen ruber mukosae	+	Rezidiv, maligne Entartung mgl.	42
Lichen planus	+++	Acitretin	75
Oraler Lichen planus	++	Etretinat, Rezidiv mgl.	46
Lichen amyloidosis	+++	Acitretin	116
Lichen planus/Lupus erythematodes Overlap-Syndrom	++	besonders gut bei Hyperproliferation	25
Lichen planus	++	Acitretin, exanthematöse Variante	13
Pityriasis rubra pilaris	++	Etretinat, Isotretinoin, Kombi-	138, 27,

		nation mit MTX mgl.	19
Lamelläre Ichthyosis	++	Etretinat, Acitretin	134
Kongenitale Ichthyosis	++	Intensiv- u. Hautpflege	132
Nicht bullöse u. bullöse ichthyosiforme Erythrodermie, Sjögren-Larsson-Syndrom	++	Etretinat/Acitretin, dosisabh. mukokutane NW, Ø Störg. d. phys. Wachstums	73
KLICK-Syndrom	++		147
AIDS in Kombination mit Pso- riasis u. M. Reiter	++	Etretinat, Acitretin, Komb. m. RePUVA, topischen Stero- iden, nichtsteroidalen Antir- heumatika	3, 87, 119, 14
M. Hailey-Hailey	++	Etretinat	55
Acrodermatitis continua Hallo- peau	++	Acitretin	151
Palmoplantares Keratoderma	+	Etretinat, fragl. bei Nagelver- änd.	143
Pigmentierungsstörungen			
UV-geschädigte u. gealterte Haut	++	topisch, Komb. m. α -Hy- droxysäure, Feuchtig- keitsspendern, milden Reini- gern, Sonnen- schutz, Milchsäure	2, 28, 139
Xeroderma pigmentosum	++	chemopräventiv	122, 33
Incontinentia pigmenti	++	Rezidive↓	89
Postinflammatorische Hyper- pigmentation (Chloasma)	++	Tretinoin, Melanogenese abh. v. Ausgangszustand d. Pig- mentierung beeinflussbar	146
Viruserkrankungen			
Condylomata acuminata	++		144
Maligne Hautveränderungen			
Mykosis fungoides, Sezary- Syndrom	+		38
Maligne Hautveränderung	++	topisch, Risiko↓, akt. Kerato- sen↓, chemo-präventiv	103
PE-Ca Haut/Cervix	+++	Isotretinoin u. IF α	84
Maligne Ösophagus- u. Ma-	Ø		125

genveränderungen			
Hautkarzinome	++	Tumorregression, Prävention	10, 112, 26
PE-Ca Mundhöhle/Oropharynx	∅	Keine Prävention bei Zweit-tumor	9
Prämaligene Verändg. u. Haut-tumoren nach Nierentrans-plantation	++	Etretinat u. topisches Treti-noin, ∅ Verände-rung p-53-Expression	120, 41
Mamma-Ca:Zelllinien	++	chemopräventiv	163
Spinaliome nach Photoche-moth. u. top. Kortikosteroid	++	Tumorzahl↓, Rezidiv↓	152
Basaliome, Spinaliome	∅		80
Endometrium Adeno-Ca	+	In vitro, Differenzierung v. Ca-Zellen↑	15
Kut. Lupus erythematodes	++	Nebenwirkungen hoch	121
Kut. T-Zell-Lymphome	++	Monotherapie o. Komb. m. IF(IF-Antikörper↓), extrakor-porale Photopherese	165, 114, 82
Kut. T-Zell-Lymphome	∅	Komb. m. Elektronenbestrah-lung	63

Klinische Effektivität: (∅ keine, + wenig effektiv, ++ mittlere Effektivität, +++ sehr effektiv)

7.5. Unerwünschte Wirkungen der Retinoidbehandlung

Tab. 6: Nebenwirkungen der Retinoide

Ort der Nebenwirkung	Art der Nebenwirkung
Haut und Schleimhaut	Cheilitis, Xerosis, palmoplantare Exfoliation, Rötung, Schuppung und Verdünnung der gesunden Haut, Hautverletzlichkeit↑, Juckreiz↑, Haarverlust↑, Rhinitis sicca, Mundtrockenheit, Blepharokonjunktivitis, trockene Augen, Erosionen/Eintrübungen der Kornea, Iritis, Verminderung der Sehschärfe, Epistaxis, Gefühl der "brennenden" oder "klebrigen" Haut, Pigmentveränderungen der Haut/Haare, Rhagadenbildung, Pruritus, verstärkte Nagelverletzlichkeit, Nagelverdünnung, paronychie-ähnliche Veränderungen, periunguale Granulationen, Nagelwallentzündung (128)
Kopf/ZNS	Hirndruck↑, Pseudotumor cerebri, neurologische Veränderungen, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen (128), visuelle Verschattungen, uni- oder bilaterale Lähmungen des Nervus abducens oder Papillenödeme (78), verstärkte Haarkrause, Alopezie, Aufhellung der nat. Haarfarbe, Nachdunklung bereits ergrauten Haares, Haarausfallrate↑, Starthemmung u. Verkürzung Anagenphase, follikulärer Verankerungsdefekt Telogenphase (155, 4)
Muskel- u. Skelettsystem: Kinder	Periostverdickungen, Osteoporose, vorzeitiger Epiphysenschluß (128), Kortikalisresorptionszonen und Verknöcherungen der Membrana interossea
Muskel- u. Skelettsystem: Erwachsene	DISH (diffuse idiopathische skelettale Hyperostosen), Verknöcherungen und Verkalkungen des vorderen Längsbandes, isolierte Osteophyten (axial und peripher), periphere Ligament-, Sehnen- und Gelenkkapselverkalkungen, Verknöcherungen, Osteoporose, Myalgie, Arthralgie, Myopathie, Muskelversteifung, Knochenverdünnung, Vaskulitis (160), hyperostotische periartikuläre Veränderungen mit Pseudocoxarthrose (141), isolierte extraspinale Hyperostosen (154), heterotope Knochenanlagerungen (56), Tendinitis (117)
Leber	akute Hepatitis, Leberzirrhose, chronisch entzündliche Le-

	bererkrankung, geringgradige Hepatotoxizität
Teratogenität*	Synostosen der Schädelnähte, Schädeldachhypoplasie, Anomalie der Schädelbasis, hoher Gaumen, tiefsitzende Ohren, Anomalie der Halswirbel, Syndaktylien, Aphyalangien, Verkürzung der Finger, Fehlbildung von Hüft- und Fußgelenken, Knochendefekte, Entwicklungsdefekte des Gehirns (Kleinhirn u. Kortex), Meningoenzephalocele, Meningomyelocele, Anophthalmie, Hydrocephalus, Mikrocephalie, Mikrophthalmie, Lähmung des N. facialis (17), Aortenkoarktation, Hypoplasie des Aortenbogens, Transposition der großen Gefäße, Fallotsche Tetralogie, Truncus arteriosus, Ventrikelseptumdefekte, Thymushypo- oder -aplasie, Thymusektopie, Mikrotie, Mikrognathie, Gaumenspalten, Klumpfuß, multiple Synostosen (95), Spontanabort (23), Mittel- und Innenohrdefekte, verfrühter Differenzierung des Meckelschen Knorpels, verzögerte Differenzierung des kraniofazialen Gewebes, reduzierte Enzymaktivitäten, Jochbeinaplasie, schräge Gesichtsspalt, Fisteln u. Hautlappen (48, 58), anorektale Mißbildungen (72), Embryopathie mit Fehlbildung des Skelett/ZNS
Allgemeinsymptomatik	Durst, Frieren
Paraklinik: Labor	Triglyzeride↑, ASAT↑, ALAT↑, Kreatininphosphokinase↑, γ -GT↑, Alkalische Phosphatase↑, Laktatdehydrogenase↑, Harnsäure↑, Kreatinin↑, Bilirubin↑, HDL↓, LDL↑

Erläuterungen zur teratogenen* Wirkung der Retinoide

Retinoide haben sich frühzeitig (1975, 1961) im Tierversuch als **teratogen** erwiesen (167, 64, 110). Die teratogen induzierten Syndrome sind vergleichbar mit der mandibulofazialen Dysostosis beim Menschen, verbunden mit einer Veränderung der histochemischen Differenzierung und Lokalisation verschiedener Enzyme im kraniofazialen Gewebe (48, 58). Möglicherweise steht die Rezeptorselektivität in Beziehung zu embryonalen Schädigungen (31). Aktivierende und deaktivierende Reaktionen haben nach Nau Beziehung zur Teratogenese. Die β -Glukuronide der Retinsäure zeigen nur geringe Plazentagängigkeit und verbleiben länger im mütterlichen Organismus. Medikamente, die nicht zu den Retinoiden gehören, z. B. Antiepileptika, können durch Umbau auf der Retinoidebene teratogen wirken (100). Die Einnahme von Retinoiden innerhalb der ersten 3 Schwangerschaftswochen kann zum Absterben des Embryo und zum Spontanabort führen. Die Exposition des Embryo in der 4. -8. Wo-

che der Schwangerschaft kann zur Beeinträchtigung der Ausbildung verschiedener Organe führen. Eine Schwellendosis beim Menschen, unterhalb der kein Risiko der angeborenen Mißbildung besteht, ist anhand von tierexperimentellen Daten nicht einstuftbar (37). Isotretinoinpatientinnen machen 14% der Schwangerschaften der Normalpopulation der USA aus (150).

In vitro wirken RAR-spezifische Retinoide als Inhibitoren der Chondrogenese, im Gegensatz dazu war für RXR-spezifische Retinoide eine verringerte Teratogenität bezüglich der Ausbildung von Knorpelzellen nachweisbar (61).

Acitretin beeinflusst in therapeutischen Dosen die Spermatogenese und die endokrinologische Steuerung nicht, auch bei Patienten mit präexistenten Spermienabnormalitäten wurden keine weiteren Veränderungen oder ungünstigen Effekte festgestellt (113, 131).

Bei Kindern, die unter genetisch bedingten Krankheiten mit Verhornungsstörungen leiden, sind Retinoide als Mittel der Wahl anzusehen. Es sollte mit einer Anfangsdosis von 0,5 mg/kg/d Acitretin begonnen werden, bei Wechsel von Etretinat zu Acitretin wird eine 20%ige Dosisreduktion empfohlen, wenn die Etretinatdosis höher als 0,75 mg/kg/d ist oder Nebeneffekte die Dosis limitieren (73).

Die bedeutsamste und irreversible Knochenveränderung findet sich im frühzeitigen Epiphysenschluß bei Kindern, die mit Isotretinoin behandelt wurden und kann sich bereits nach einem Jahr Behandlungsdauer manifestieren (128). Bei der Behandlung von Kindern mit Etretinat sollte vor Beginn der Therapie eine radiologische Diagnostik (Skelettübersicht) stattfinden, weitere radiologische Kontrollen sollten nur bei Kindern mit prätherapeutischen radiologischen Veränderungen und neu aufgetretenen muskuloskelettalen Symptomen durchgeführt werden. Die Etretinatdosis sollte bei Kindern nicht mehr als 1 mg/kg/d betragen (111). Zum Zeitpunkt der Auswertung wurden bislang keine Patienten unter 18 Jahren behandelt.

Physiologische Modelluntersuchungen mit topisch appliziertem 0,05%Tretinoin zeigten die Entgiftung über den Glukuronidaseweg mit einem erniedrigten teratogenen Niveau (20). Topisch appliziertes Tretinoin wirkt nicht als menschliches Entwicklungsgift (62, 69).

7.6. Wirkungsweise von Isotretinoin

Tab. 8: Wirkungsweise von Isotretinoin

Wirkungsort	Wirkungsweise
zellulär, humoral	Immunmodulation
Epidermis	Verdichtung Str. corneum, Kollagenase↓, Kollagenaseinhibitoren↑
intrafollikulär	Desquamation
Haarbalgfollikelepithel	Normalisierung der Abschuppung
Propionibacterium acnes	Wachstumsverminderung
Komedo	Drainage vorbestehender Komedonen↑, Neubildung↓
Arachidonsäurekaskade	Entzündung↓
basaler Sebozyt	Sebumproduktion↓, Proliferationshemmung, Größe↓

13-cis-Retinsäure wird langsamer aus dem menschlichen Körper eliminiert als 9-cis- und trans-Retinsäure (126). In der klinischen Wirkung erweist sich 13-cis-Retinsäure deutlich besser als 9-cis-Retinsäure (109). Nach Beendigung einer Isotretinointherapie ist der Wirkstoff nach 2-4 Wochen nicht mehr nachweisbar. In vivo besteht eine Interkonversion zwischen Isotretinoin und Tretinoin, 10-30% werden über Tretinoin metabolisiert (104).

Für Isotretinoin wurde kein signifikanter Unterschied von Spontanaborten und angeborenen Fehlbildungen im Vergleich zur Normalpopulation nach beendeter Isotretinoineinnahme festgestellt (128).

Die Tagesdosis am Beginn der Behandlung beträgt gewöhnlich 0,5 mg/kg, kann aber höher dosiert werden und wird in der Regel auf 1,0 mg/kg gesteigert. Bis zum Erreichen eines Therapieerfolges sind kumulative Dosen von mehr als 120-150 mg/kg erforderlich, die Behandlungsdauer erstreckt sich dosisabhängig über 4-7 Monate. Kombinationstherapien sollten sequentiell, d. h. antibiotisch/antimikrobielle Behandlung am Morgen und Applikation des Retinoids am Abend, erfolgen.

7.7. Diagramme zur Effektivität und unerwünschten Wirkungen von Etretinat/Acitrein in prozentualer Darstellung

Abb. 16 zeigt die prozentuale Verteilung der geänderten Hautbefunde bezüglich der Gesamttretinoidmenge.

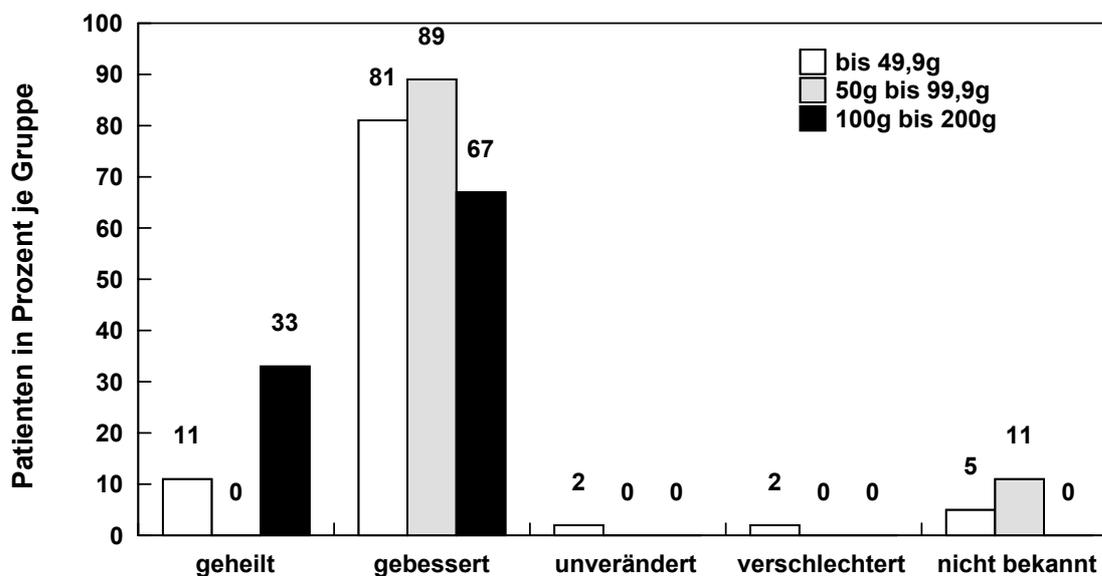


Abb. 16: Veränderung der Hautbefunde der Dosierungsgruppen 1-3 in % (Gesamtdosis)

Von 63 Patienten, die Retinoide in einer Gesamtdosierung bis 49,9 g einnahmen, waren nach subjektiver und objektiver Beurteilung bei 7 Patienten die vollständige Abheilung der Hauterkrankung nachweisbar, bei 51 Patienten eine Verbesserung, 1 unveränderter Hautbefund, 1 Verschlechterung des Hautbefundes zu verzeichnen. 3 Patienten erschienen im Verlauf der Therapie nicht mehr zu den regelmäßigen Kontrolluntersuchungen, eine Beurteilung des Behandlungsergebnisses ist in diesen Fällen nicht möglich (Abb. 4, S.23).

Bei 9 Patienten, die Etretinat/Acitrein in der Gesamtdosis 50-99,9 g einnahmen, waren 8 gebesserte Hautbefunde zu verzeichnen, Verschlechterungen oder gleichbleibende Hautzustände traten nicht auf; auch hier ist bei einem Patienten die Beurteilung des Langzeittherapieeffektes nicht möglich gewesen (Abb. 4, S. 23).

Insgesamt 3 Patienten nahmen Etretinat/Acitrein in der Gesamtdosierung bis 200 g ein, bei 2 Patienten hatte sich der Hautbefund deutlich gebessert, bei einem Patienten trat die vollständige Abheilung der Hauterkrankung ein (Abb. 4, S. 23).

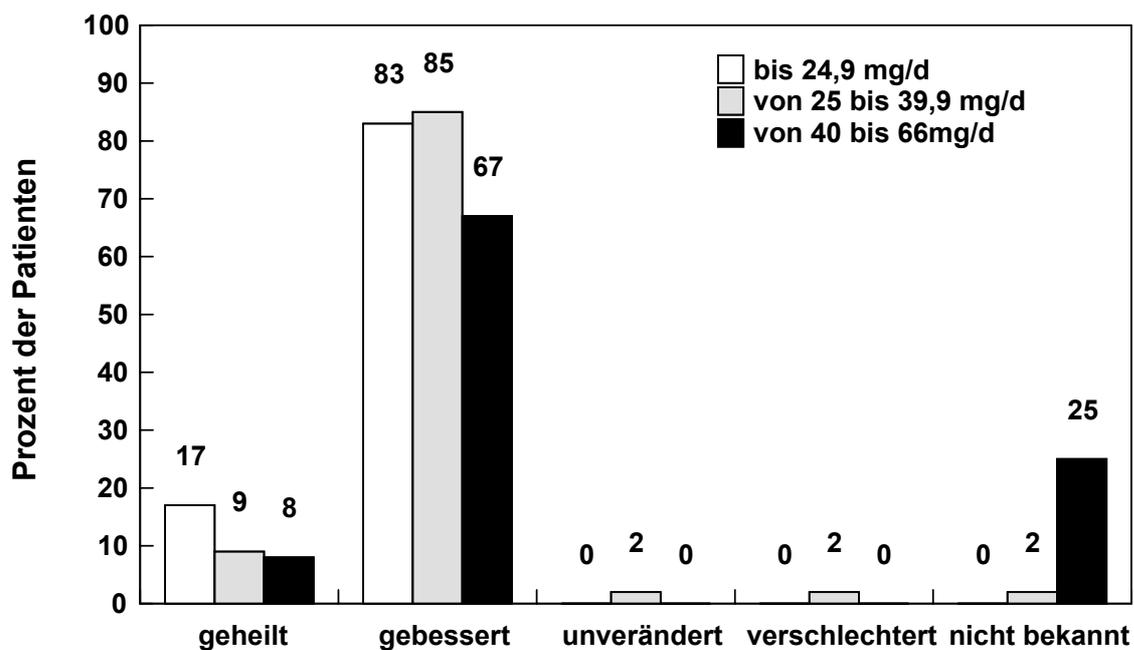


Abb.17: Klinischer Effekt in Dosierungsgruppe 1-3 in % (Durchschnittsdosis)

In Abbildung 17 wird der veränderte Hautzustand prozentual bezüglich der Retinoiddurchschnittsdosis dargestellt. Der in allen 3 Gruppen prozentual annähernd gleiche Abheilungsgrad bzw. deutlich gebesserte Hautzustand ergibt sich bei unseren Patienten daraus, daß ausgedehnte Dermatosen von vornherein mit einer höheren Dosis behandelt wurden als leichte Hauterkrankungen. Eine weitere Differenzierung in einzelne Gruppen wurde nicht vorgenommen.

In der prozentualen Auswertung wird ersichtlich, daß als **Hauptnebenwirkungen** austrocknende Effekte an Haut und Schleimhäuten auftreten. Als systemische Nebenwirkungen sind Seborrhoe und Pruritus zu verzeichnen, Allgemeinsymptome wie Abgeschlagenheit und Sodbrennen treten nur in geringem Ausmaß auf.

In Abbildung 18 werden die prozentual aufgetretenen Nebenwirkungen im Bezug zur Gesamtdosis dargestellt.

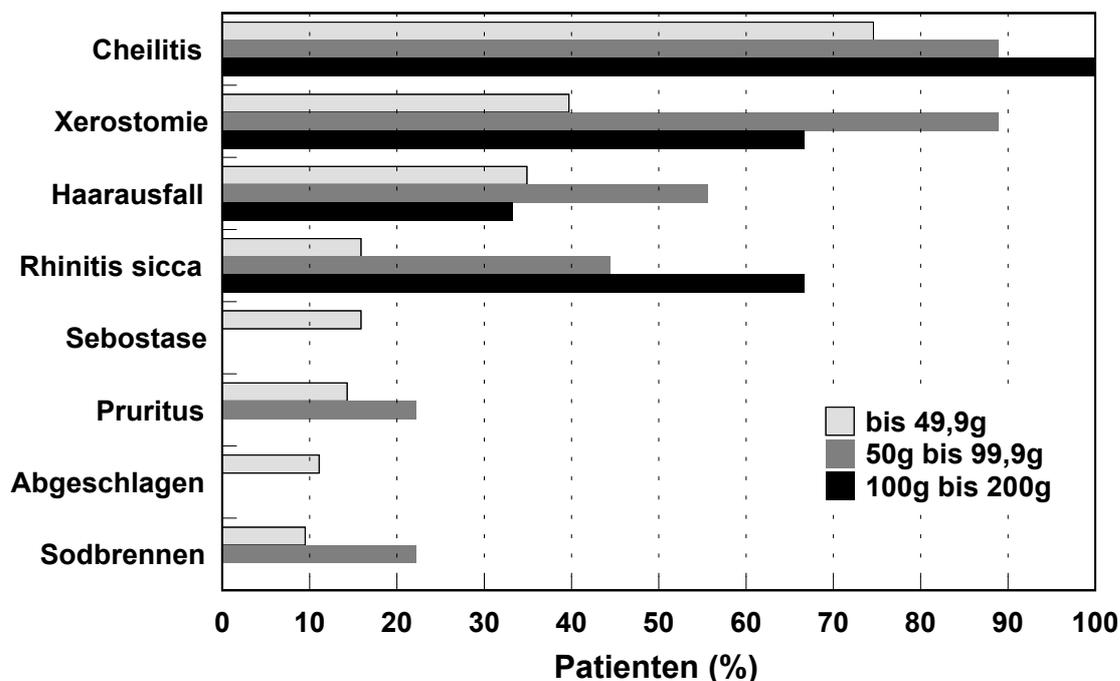


Abb. 18: Nebenwirkungen in den Dosierungsgruppen 1-3 in % bezüglich der Gesamtdosis

Kritisch anzumerken ist, daß einerseits das Ergebnis der unerwünschten Wirkungen dadurch verfälscht sein kann, daß die Anzahl der Patienten in den einzelnen Gruppen sehr differiert (Gruppe 1: 63 Patienten, Gruppe 2: 9 Patienten, Gruppe 3: 3 Patienten), zum anderen haben die Patienten mit schweren Dermatosen die auftretenden Nebenwirkungen geringer bewertet als die Patienten mit gering ausgeprägten Hauterscheinungen.

In Abbildung 19 ist die Nebenwirkungsrate (prozentual) im Bezug zur Durchschnittsdosis dargestellt.

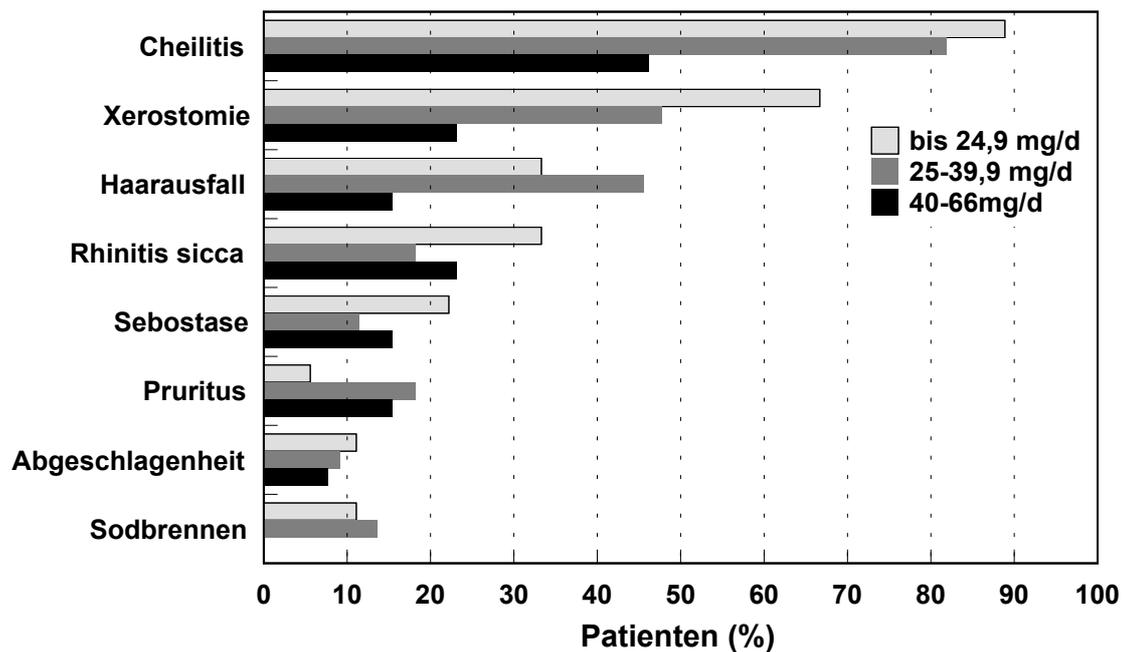


Abb. 19: Nebenwirkungen der Dosierungsgruppen 1-3 in % bezüglich der Durchschnittsdosis

In der Darstellung des Nebenwirkungsspektrums in den Dosierungsgruppen 1-3 in % bezüglich der Durchschnittsdosis wird ersichtlich, daß Cheilitis, Xerostomie, Haarausfall und Rhinitis sicca die häufigsten Nebenwirkungen darstellen. Die unerwünschten Wirkungen Sebostase, Pruritus, Abgeschlagenheit und Sodbrennen traten in allen drei Dosierungsgruppen deutlich seltener auf.

8. Thesen

1. Die Arbeit beschäftigt sich mit der Medikamentengruppe der aromatischen Retinoide. Die Retinoide leiten sich vom Vitamin A ab und wurden vor etwa 25 Jahren in die Therapie von Hautkrankheiten eingeführt.
2. Das Wirkprofil der aromatischen Retinoide besteht vor allem in der Dämpfung der epidermalen Proliferation, in der gesteigerten Keratinozytendifferenzierung, der Rückbildung entzündlicher Veränderungen an der Haut, Verminderung der Talgdrüsenproduktion, in einer zellulären und humoralen Immunmodulation und intrafollikulärer Desquamation.
3. Ihren Einsatz finden die aromatischen Retinoide in der Dermatologie zum einen in der Behandlung chronischer Dermatosen mit Verhornungsstörungen (Psoriasis- und Ichthyosisformen) und in der Behandlung von Erkrankungen mit Talgdrüsenüberproduktion, wie der Akne.
4. Zusammenfassende Arbeiten über die Wirkmechanismen und den Einsatz aromatischer Retinoide in der Dermatologie liegen als Monographien kaum vor. Daher beschäftigt sich der erste Teil der Arbeit mit einer aktuellen Zusammenstellung der Wirkmechanismen und des therapeutischen Einsatzes von aromatischen Retinoiden in der Dermatologie.
5. Aromatische Retinoide werden meist nur vorübergehend eingesetzt. Chronische Dermatosen erfordern aber auch eine Langzeittherapie mit dieser Stoffgruppe, so daß Erfahrungen gesammelt werden müssen, welche Wirkungen und Nebenwirkungen bei einem jahrelangen Einsatz von aromatischen Retinoiden zu erwarten sind.
6. Der zweite Teil der Arbeit besteht aus einer retrospektiven Studie. Hier werden Langzeiterfahrungen von Patienten der Universitätshautklinik Halle erfaßt und ausgewertet. In die Untersuchung sind 75 Patienten einbezogen worden, die mit Etretinat/Acitralein behandelt wurden und insgesamt 15 Patienten, die mit Isotretinoin behandelt wurden.
7. Verschiedene Ergebnisse lassen sich aus unserer Studie der Langzeittherapie mit aromatischen Retinoiden ableiten:
 - Aromatische Retinoide eignen sich grundsätzlich für eine Langzeitbehandlung bei chronischen Dermatosen.
 - Patienten mit Verhornungsstörungen lassen sich in der Regel auf ein Erkrankungsniveau- ausgehend von dem unbehandelten Zustand- auf etwa 20-30 % reduzieren. Das stellt eine erhebliche Verbesserung der Lebensqualität dieser Patientengruppe mit beispielsweise Psoriasis- oder Ichthyosisformen dar.
 - Die Retinoidtherapie läßt sich in der Dosierung gut dem Ausprägungsgrad der Dermatose anpassen. In unserer Praxis hat sich eine Dosierung von etwa 0,5 mg

- Retinoid /kg Körpergewicht pro Tag als günstig erwiesen.
- Nach Absetzen der Langzeitherapie mit aromatischen Retinoiden kam es erneut bei unseren Patienten innerhalb von 2-12 Wochen zu einer verstärkten Ausprägung des Hautausschlages, ohne daß allerdings ein Reboundeffekt zu beobachten war.
 - Die Patienten, die mit Isotretinoin behandelt wurden, zeigten innerhalb von 6 Monaten einen extremen Rückgang der Akne. Hier scheint es, übereinstimmend mit der Literatur, so zu sein, daß die Reduzierung der Talgdrüsenüberproduktion nach dieser Behandlungszeit dauerhaft anhält.
8. Unter einer Langzeitbehandlung lassen sich sowohl klinische als auch paraklinische Nebenwirkungen beobachten. Klinische Nebenwirkungen sind Cheilitis, Xerostomie, Haarausfall, Rhinitis sicca, Pruritus, Sebostase und verstärkte Hautverletzlichkeit. Paraklinische Nebenwirkungen sind vor allem Erhöhungen der Transaminasen, Plasmalipidwerte und Cholesterolverte
 9. Die Nebenwirkungen waren bei der Langzeitbehandlung unserer Patienten insgesamt trotzdem nur so gering ausgeprägt, daß es lediglich in 6 Fällen zum Abbruch der Behandlung führte.
 10. Die gewonnenen Daten über den klinischen Effekt und die klinischen und paraklinischen Nebenwirkungen konnten retrospektiv deshalb so exakt erhoben werden, da in der Zeit von 1980-1997 in der Universitätshautklinik eine eigene „Retinoidsprechstunde“ eingerichtet war und diese klinischen und paraklinischen Daten über den langen Zeitraum exakt erhoben wurden.
 11. Unsere Langzeituntersuchungen haben gezeigt, daß aromatische Retinoide über einen Zeitraum bis zu 15 Jahren hervorragende klinische Effekte zeigen, aber auch in ihrem Nebenwirkungsprofil sowohl klinisch als auch paraklinisch gut steuerbar sind. Das macht den Umgang leichter für den Einsatz in der dermatologischen Praxis, und zeigt, mit welchen Risiken zu rechnen ist und gibt auf der anderen Seite auch eine Sicherheit, daß aromatische Retinoide über einen großen Zeitraum mit großer klinischer Wirksamkeit hilfreich bei chronischen Dermatosen wie der Psoriasis, Ichthyosisformen oder schweren Akneformen eingesetzt werden können.

6. Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name: Wibke Irmhild Gabler, geb. Werner
 Familienstand: verheiratet
 Staatsangehörigkeit: Deutsche
 Geburtsdatum: 21.09.1970
 Geburtsort: Lutherstadt Wittenberg
 Eltern: Dr. Hartmut Werner, Zahnarzt
 Irmhild Werner, Lehrerin
 Geschwister: Alrun Werner, Studentin

Schulbildung

1977-1987 Oberschule Bad Schmiedeberg, Abschluß 10. Klasse
 1987-1989 Gymnasium „Philipp Melanchthon“ Lutherstadt Wittenberg, Abitur
 1989-1990 Absolvierung des einjährigen studentischen Vorpraktikums in der Universitätshautklinik der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Studium

1990-1996 Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
 1996- 2001 Studium der Zahnmedizin an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Berufliche Tätigkeit

01.08.1997-31.01.1999 Ärztin im Praktikum in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
 Ab 01.11.2001 Assistenzärztin in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Bethesda Krankenhauses Mönchengladbach

Selbständigkeitserklärung und Danksagung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig und nur unter Verwendung der angegebenen Hilfsmittel und Literatur verfaßt habe.

Frühere Promotionsversuche mit dieser Dissertation erfolgten nicht.

Wibke Gabler

An dieser Stelle danke ich Herrn Prof. Dr. med. habil. K. M. Taube für die Anregung zu dieser Arbeit, die fachliche Beratung und Unterstützung bei der Fertigstellung der Dissertation.

Mein besonderer Dank gilt auch Frau OÄ Breuer, die mir die Möglichkeit gab, in der Retinoidsprechstunde mitzuwirken.