

Aus der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Lars French

**Retrospektive Untersuchung der
Sicherheit und Verträglichkeit einer systemischen Therapie mit
Alitretinoin (9-cis-Retinsäure)
bei Patienten mit chronischem Handekzem**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnmedizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Theresa Sophie Wex
aus Fürstentfeldbruck, Bayern

2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Sonja Molin

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Markus Braun-Falco
Prof. Dr. Johannes Ring

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 27.11.2018

**Gewidmet
in Dankbarkeit und Liebe
meinen Eltern**

**Retrospektive Untersuchung der
Sicherheit und Verträglichkeit einer systemischen Therapie mit Alitretinoin
(9-cis-Retinsäure)
bei Patienten mit chronischem Handekzem**

Inhaltsverzeichnis

1. EINFÜHRUNG, GRUNDLAGEN UND FRAGESTELLUNG	1
1.1 Das chronische Handekzem.....	1
1.1.1 Synonyme und Definition.....	1
1.1.2 Epidemiologie.....	2
1.1.3 Klassifikation und Ätiopathogenese.....	2
1.1.4 Klinik.....	5
1.1.5 Einschränkung der Lebensqualität durch das Handekzem.....	6
1.1.6 Diagnostik, Therapie, Prävention und Prognose	8
1.1.6.1 Diagnostik.....	8
1.1.6.2 Therapie	10
1.1.6.3 Prävention	16
1.1.6.4 Prognose	17
1.2 Zielsetzung und Fragestellung der Arbeit	17
2. MATERIAL UND METHODEN	18
3. ERGEBNISSE	22
3.1 Charakterisierung des Studienkollektivs	22
3.2 1. Therapiezyklus mit Alitretinoin	26
3.2.1 Patientenkollektiv.....	26
3.2.2 Therapie	26
3.2.3 Wirkung	30
3.2.4 Nebenwirkungen.....	36
3.3 2. Therapiezyklus mit Alitretinoin	39

3.3.1 Patientenkollektiv	39
3.3.2 Therapie	39
3.3.3 Wirkung	42
3.3.4 Nebenwirkungen.....	44
3.4 1. und 2. Therapiezyklus mit Alitretinoin im Vergleich	45
3.4.1 Ansprechen.....	45
3.4.2 Nebenwirkungen.....	46
3.5 Übersicht über die laborchemischen Veränderungen unter der Therapie mit Alitretinoin.....	47
3.5.1 Cholesterin	48
3.5.2 Triglyceride	49
3.5.3 Schilddrüsenwerte	50
3.5.4 Notwendige nebenwirkungsbezogene systemische Therapie	51
4. DISKUSSION	52
5. ZUSAMMENFASSUNG.....	67
6. LITERATURVERZEICHNIS.....	70
7. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	76
8. BEGRIFFSERKLÄRUNGEN.....	77
DANKSAGUNG	78

1. EINFÜHRUNG, GRUNDLAGEN UND FRAGESTELLUNG

1.1 Das chronische Handekzem

1.1.1 Synonyme und Definition

Das chronische Handekzem (CHE) ist eine der häufigsten Hauterkrankungen in der Bevölkerung [1,2].

Es handelt sich dabei um eine nicht infektiöse, entzündliche, persistierende Erkrankung der Haut an den Händen, bei der schmerzhaft Risse oder juckende Bläschen entstehen können (Abb. 1) [2].

Man geht davon aus, dass eine Beeinträchtigung der dermo-epidermalen Funktionseinheit an den Händen im Sinne einer Störung der Hautschutzbarriere eine wesentliche Rolle bei der Entstehung eines CHE spielt. Diese kann durch exogene Noxen oder eine endogene Reaktionsbereitschaft hervorgerufen werden [3].

Die heute für die Hauterscheinung gebräuchliche Bezeichnung „Ekzem“ umschreibt das Krankheitsbild genauer als der Begriff „Dermatitis“, da darunter auch Hautentzündungen fallen, die nicht zu den Ekzemen zu zählen sind. Im angloamerikanischen Raum, sowie nach Definition des ICD-10 wird keine Unterscheidung zwischen den Bezeichnungen vorgenommen.

Je nach Ursache der Erkrankung werden nach ICD-10 die Begriffe, L20 atopisches Ekzem, L23 allergische Kontaktdermatitis, L24 toxische Kontaktdermatitis und L30.1 Dyshidrosis unterschieden [4].

Nach aktuellen Leitlinien ist ein Handekzem als „chronisch“ einzustufen, wenn es trotz hautärztlicher Betreuung und guter Compliance des Patienten länger als drei Monate persistiert oder im Laufe eines Jahres zweimal oder öfter rezidiert [4].

Abbildung 1: Patient mit schwerem chronischem Handekzem



1.1.2 Epidemiologie

Das chronische Handekzem tritt mit einer Einjahres-Prävalenz von etwa 10% in der Bevölkerung auf. Davon sind etwa 5-7% schwere Verlaufsformen und etwa 2-4% reagieren refraktär auf eine topische Behandlung mit Glukokortikosteroiden [5].

Untersuchungen haben gezeigt, dass das CHE zu 52% beruflich bedingt ist und bei 28% der Handekzemerkrankten eine Arbeitsunfähigkeit vorliegt, die bei 12 % der Betroffenen sogar länger als 5 Wochen andauert [4, 6].

Vor allem Frauen zwischen dem dreißigsten und vierzigsten Lebensjahr sind betroffen, was zum einen auf die vermehrte Feuchtarbeit in Familie und Haushalt sowie die prozentual größere Neigung zum atopischen Ekzem zurückzuführen ist [7].

Des Weiteren ist nach aktuellen Daten davon auszugehen, dass nur 70% aller Betroffenen einen Arzt konsultieren [8,9].

1.1.3 Klassifikation und Ätiopathogenese

Die Klassifikation des Handekzems wird aufgrund der Komplexität des Krankheitsbildes seit Langem kontrovers diskutiert. Man kann davon ausgehen, dass sich die Erkrankung auf drei Hauptursachen zurückführen lässt, welche jedoch auch in Kombination auftreten können [10].

Kumulativ-toxisches Handekzem:

Zum einen unterscheidet man das kumulativ-toxische oder auch irritative oder traumiterative Handekzem, das durch übermäßigen Wasser- oder Reizstoffkontakt entstehen kann. Diese Art des Ekzems stellt die am häufigsten vorkommende Unterform des Handekzems dar und steht bei den Berufskrankheiten an erster Stelle [2, 11]. Auslöser ist der wiederholte unterschwellige Kontakt zu Irritantien wie Wasser, Lösungsmitteln oder anderen Chemikalien und das dauerhafte Tragen von okklusiven Gummihandschuhen [4, 2]. Die Ekzementstehung wird dabei begünstigt durch das Vorliegen bestimmter konstitutioneller Faktoren wie einer atopischen Hautdiathese, Seborrhoe oder Hyperhidrosis.

In diesem Zusammenhang sind besonders häufig Berufsgruppen betroffen, die stetigen Kontakt mit Wasser oder hautreizenden Stoffen haben [12]. Hierzu zählen unter anderem Gesundheitsberufe, Metall- und Elektroindustrie, Lebensmittelindustrie und Catering, Büro- und Verwaltungsberufe, Reinigungspersonal, Zahntechniker, Friseure und Kosmetiker [2, 13, 14, 15, 16].

Ein großes Problem ist hierbei die mangelnde Aufklärung der Patienten über ihre eigene Erkrankung und die Relevanz der jeweiligen Kontakte. So geht laut einer Studie ein Teil des von Handekzem betroffenen Krankenpflegepersonals davon aus, dass Händewaschen in Vergleich zur Händedesinfektion weniger schädlich für die erkrankte Haut an den Händen sei [17]. In anderen Studien wird deutlich, dass auch andere Berufsgruppen wie Friseure kaum bis gar nicht über ihr eigenes Krankheitsbild Bescheid wissen und somit keine adäquate Prävention leisten können [18]. Allerdings ist es oft schwer alle schädlichen Einflüsse eindeutig zu diagnostizieren und zu beseitigen [19]. In diesem Zusammenhang kommt es bei einem Teil der Betroffenen zu einem krankheitsbedingten Arbeitsausfall, in 10% der Fälle ist sogar ein Berufswechsel erforderlich [5]. Dieser Ausstieg aus dem ausgeübten Beruf stellt für die Krankenkassen und die Berufsgenossenschaft eine enorme finanzielle Belastung dar. Aus diesem Grund wird versucht, den Patienten in Zusammenarbeit mit der jeweiligen Berufsgenossenschaft durch ein Hautschutztraining für seine eigene Krankheit zu sensibilisieren und eine Weiterbeschäftigung im jeweiligen Beruf zu ermöglichen [20, 21].

Atopisches Handekzem:

Des Weiteren ist das atopische Handekzem zu nennen, dem eine genetisch determinierte gesteigerte Reaktionsbereitschaft von Haut und Schleimhäuten zugrunde liegt. Man spricht in diesem Zusammenhang von atopischer Prädisposition oder Diathese. Betroffene leiden häufig zusätzlich an anderen Erkrankungen des atopischen Formenkreises wie allergischem Asthma, Neurodermitis oder Heuschnupfen [22].

Kontaktallergisches Handekzem:

Als weiterer Risikofaktor für die Ausbildung eines Handekzems, ist eine allergische Reaktion zu nennen, die als immunologische Antwort auf den Hautkontakt mit einem Allergen, im Sinne einer Typ-IV Sensibilisierung auftreten kann. Häufige Kontaktallergene sind unedle Metalle wie Nickel oder Kobalt, Duft- oder Konservierungsstoffe [23]. Ein berufsbedingtes allergisches Kontaktekzem sollte vor allem bei Besserung der Symptome am Wochenende, während des Urlaubs oder anderer längerer Arbeitskarenz und Rezidiv bei Wiederaufnahme der Arbeit in Betracht gezogen werden [4].

Hiervon betroffen sind zumeist Menschen die in Gesundheitsberufen, der Metall- und Elektroindustrie, der Lebensmittelindustrie, oder als Reinigungspersonal, Zahntechniker, Friseur und Kosmetiker arbeiten [2, 13, 14, 15, 16].

Mischformen der verschiedenen Handekzem-Subtypen sind sehr häufig und können die genaue ätiologische Einordnung des Handekzems eines Patienten zusätzlich erschweren [25].

Neben den drei am häufigsten vorkommenden Handekzem-Subtypen gibt es seltenere Sonderformen wie zum Beispiel die Proteinkontaktdermatitis, welche in Folge einer immunologischen Sensibilisierung auftritt, jedoch mit der Bildung von spezifischen IgE-Antikörpern einhergeht [24]. Eine solche Reaktion wird in erster Linie durch Latex, Nahrungsmittelallergene oder Tierhaare hervorgerufen.

Dementsprechend tritt die Proteinkontaktdermatitis besonders bei Menschen auf, die in der Nahrungsmittelbranche, in der Landwirtschaft oder im Gesundheitswesen tätig sind. Das CHE wird durch eine IgE-abhängige Nahrungsmittelsensibilisierung getriggert, die nach Kontakt zu einer T-Zelleinwanderung führen und somit das Ekzem initiiert [16].

Morphologisch lassen sich je nach klinischem Bild folgende Handekzem-Subtypen unterscheiden: das hyperkeratotisch-rhagadiforme Handekzem mit starker Verhornung und tiefen Rissen, das dyshidrosiforme (vesikuläre) Handekzem mit Bläschenbildung, sowie deren Mischformen [5].

1.1.4 Klinik

Im klinischen Alltag ist es häufig eine große Herausforderung, ein chronisches Handekzem eindeutig als solches zu diagnostizieren, da ihm zahlreiche andere Hauterkrankungen im klinischen Bild ähnlich sehen können. Die sichere Abgrenzung von möglichen Differentialdiagnosen erfordert ein äußerst gründliches diagnostisches Vorgehen sowie eine genaue Anamnese [26]. Vorrangig kommen hier eine Tinea manuum, eine Psoriasis der Hände oder ein Lichen ruber in Betracht. Doch auch weitere Hauterkrankungen können sich im Bereich der Hände manifestieren und ein Handekzem imitieren. Dazu zählen Mycosis fungoides, Dermatitis pratensis, Porphyria cutanea tarda, Keratoma palmare et plantare, Präkanzerosen, Skabies, Erythema exsudativum multiforme, das fixe Arzneimittelexanthem, Granuloma anulare, Artefakte, Herpes simplex digitalis und Lues II [4].

Der Schweregrad eines CHE kann stark variieren und wird im klinischen Alltag und in klinischen Studien meist mit den gängigen Messinstrumenten dem „PGA (Physician's Global Assessment) [27] oder dem „HECSI-Score“ [28] erfasst. Je nach Schweregrad lassen sich drei Handekzemverlaufsformen unterscheiden. Das leichte HE, das bei adäquater hautärztlicher Behandlung und guter Compliance des Patienten relativ schnell wieder abheilt, das mittelschwere HE, das trotz dermatologischer Therapie und Mitarbeit des Patienten über mehrere Wochen andauert und das schwere HE, das mit schweren dauerhaften oder rezidivierenden Hauterscheinungen, beispielsweise Rhagaden, Lichenifikation und Infiltration, einhergeht [19,28].

Auch wenn generell die gesamte Hand bei einem CHE involviert sein kann, so zeigen doch die einzelnen Handekzem-Subtypen in ihrem klinischen Verteilungsmuster unterschiedliche Prädilektionsstellen.

Ein durch Noxen- oder übermäßigen Wasserkontakt entstandenes Ekzem befindet sich im Primärstadium bevorzugt an den Hand- und Fingerrücken und an exponierter Unterarmpartie und erst im weiteren Verlauf auch an den Handinnenflächen. Bei dieser Handekzemform ist die Haut besonders rau, trocken und schuppig, es bilden sich Hyperkeratosen, Infiltration und Rhagaden [4].

Beim atopischen Handekzem sind in erster Linie Handrücken, Nägel, Handgelenksbeugen und Fingerkuppen betroffen. Klinisch findet sich hier das gesamte Spektrum der Ekzemforme: Erythem, Bläschen, Lichenifikation, Schuppung und Rhagaden [30].

Ein allergisches Handekzem betrifft zunächst die Hautpartien, welche dem Kontaktallergen direkt ausgesetzt sind und streut im Verlauf auf entfernter liegende Areale. Das klinische Bild im Akutstadium ist gekennzeichnet durch Rötung, Bläschenbildung und Juckreiz, während im chronischen Stadium Hyperkeratosen und Rhagaden vorherrschen [29].

1.1.5 Einschränkung der Lebensqualität durch das Handekzem

Das chronische Handekzem geht für die Betroffenen mit einem hohen Leidensdruck einher. Dieser setzt sich aus diversen Faktoren zusammen, welche die Lebensqualität (QoL) in erheblichem Maße herabsetzen [31].

Der gewohnte Tagesablauf ist nicht mehr möglich, denn schon ganz alltägliche Tätigkeiten muss der Patient an seine Erkrankung anpassen. Durch die zwingende Meidung von Wasser, Duft- und Konservierungsstoffen, Seifen und anderen Reizstoffen muss der Betroffene seine Tätigkeiten von Grund auf umstellen [32].

Die zunehmende Verschmutzung von Gegenständen und Kleidung durch fetthaltige Cremes und Salben belastet zusätzlich. Betroffene berichten über die hinzukommende Mehrarbeit durch Wäschewaschen und Wischen [33].

Im Zusammenhang mit den diversen körperlichen Einschränkungen sind in erster Linie Schmerzen und Juckreiz zu nennen, welche die Patienten oft isolieren und nicht mehr am täglichen Leben teilhaben lassen. Diese Beschwerden können sogar bis hin zu einem Wechsel der Arbeitsstelle führen [26, 27].

Zu den enormen physischen Einschränkungen des Betroffenen im privaten und beruflichen Alltag kommt in vielen Fällen auch eine nicht unerhebliche psychische Belastung durch die Krankheit hinzu. Diese kann sogar in Depression oder Suizidgedanken gipfeln [34, 35].

Besonders die Unwissenheit ihrer Mitmenschen in Bezug auf die Erkrankung „Handekzem“ macht vielen Betroffenen sehr zu schaffen [5].

Die Hauterscheinungen des Ekzems werden von Außenstehenden oft fälschlicherweise als ansteckende und gefährliche Hauterkrankung gedeutet und die Betroffenen ausgegrenzt, beleidigt oder sogar beschimpft [26].

Auch berichten Patienten über Probleme mit Verwandten, Bekannten und engen Freunden, welche auf das Handekzem zurückzuführen sind. Freizeitaktivitäten, sozialen Kontakten und dem Sport, kann nicht mehr in gewohnter Weise nachgegangen werden. Dies kann zu sozialer Isolation führen [7,33].

Unter sozioökonomischen Gesichtspunkten besteht eine erhebliche finanzielle Belastung sowohl des Betroffenen als auch des Gesundheitssystems durch die mit dem Handekzem verbundenen direkten und indirekten Krankheitskosten. Die Betroffenen benötigen spezielle Pflegeprodukten und Handschuhe für die Basistherapie des Ekzems, die nicht von den Krankenkassen übernommen werden, leisten Medikamentenzahlungen und haben Fahrtkosten durch Arztbesuche [36].

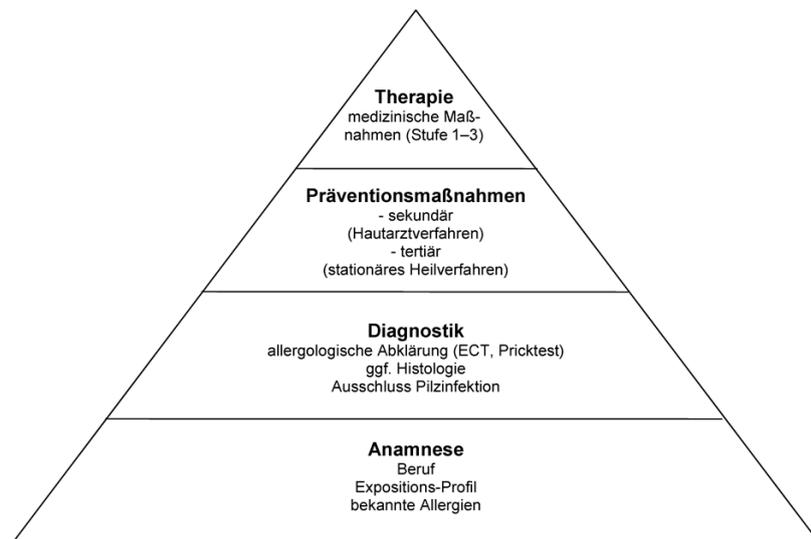
Zuletzt sind die beruflichen Konsequenzen für die Betroffenen zu nennen. Patienten, welche an einem Handekzem leiden, sind im Schnitt häufiger krankgeschrieben und müssen mit großen Einschränkungen bei der Arbeit zurechtkommen [5].

Da Handekzeme oft mit Juckreiz assoziiert sind, leiden die Betroffenen zudem häufig unter Schlaflosigkeit und geminderter Leistungsfähigkeit und können somit nicht mehr ihr volles Potential ausschöpfen [37].

In besonders schweren Fällen (ca. 8% der beruflich bedingten Handekzeme), kann es sogar nötig sein, dass der Patient seinen Beruf aufgeben muss [26].

1.1.6 Diagnostik, Therapie, Prävention und Prognose

Abbildung 2: Leitlinie zum Management von Handekzemen, von der Anamnese bis zur Therapie des CHE [4]



1.1.6.1 Diagnostik

Die Diagnose „Handekzem“ wird meist anhand des klinischen Bildes der Hauterkrankung und der Vorgeschichte eines Patienten gestellt. Weitere Untersuchungen können jedoch notwendig sein, um in Frage kommende Differentialdiagnosen auszuschließen und das individuelle Handekzem eines Patienten einem bestimmten Krankheitssubtyp zuzuordnen. Letzteres kann insbesondere für die Therapieplanung von großer Bedeutung sein [3].

Zunächst wird bei jedem Patient eine genaue Anamnese erhoben, um eventuelle Vorerkrankungen zu erfahren und auch die Symptome besser einordnen zu können. Hierbei sind Aussagen zur beruflichen Tätigkeit, Freizeitaktivitäten, Medikamenteneinnahmen, Rauchgewohnheiten und der Kontakt mit Noxen oder Feuchtarbeit von Interesse.

Auch ist es wichtig nach einer eventuellen Besserung der Symptome bei Arbeitskarenz zu fragen, um eine mögliche berufsbedingte Erkrankung ein- bzw. ausschließen zu können [3].

Neben der sorgfältigen Anamnese kommt einer klinischen Ganzkörperinspektion des Patienten große Bedeutung zu. Sie sollte immer auch die Füße einschließen, da in Kombination mit einer ekzembedingten Erkrankung der Hände auch immer an eine Beteiligung der Füße gedacht werden muss [38].

Im Rahmen der Atopieabklärung wird neben einer Prick-Testung mit den häufigsten Inhalationsallergenen sowie berufsspezifischen Allergenen (Latex oder Nahrungsmittel) auch eine Bestimmung des Gesamt-IgE im Serum sowie gegebenenfalls spezifischer IgE-Antikörper durchgeführt [39,40].

Kontaktallergien bei einem Patienten mit CHE frühzeitig zu erkennen, damit die entsprechenden Allergene gemieden werden und so der Krankheitsverlauf günstig beeinflusst werden kann, ist von großer Bedeutung.

Der Epikutantest (Pflaster- bzw. Patchtest) am Rücken ist das Standardverfahren zur Bestimmung von Typ IV-Sensibilisierungen [39].

Als hilfreiches Mittel zur klinischen Klassifizierung des CHE hat sich hierbei der CHE-Algorithmus erwiesen, der die Einteilung und somit die primäre Diagnostik erleichtert.

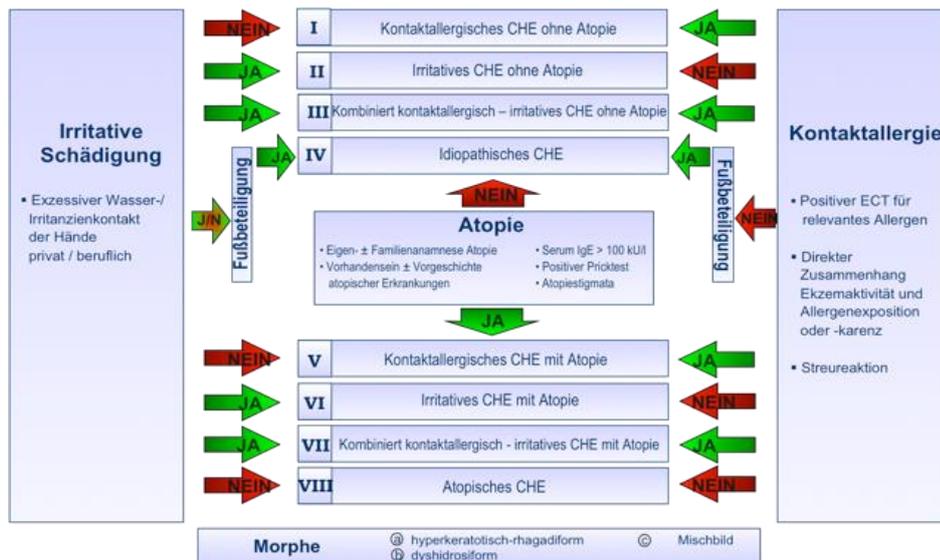
Es kann zwischen 8 Handekzem-Subtypen unterschieden und somit eine genaue Einteilung der Patienten nach ihren jeweiligen Risikofaktoren getroffen werden:

Typ I das kontaktallergische CHE ohne Atopie, Typ II das irritative CHE ohne Atopie sowie Typ III, das kombiniert kontaktallergisch-irritative CHE ohne Atopie. Das idiopathische CHE, Typ IV, bei dem eine Fußbeteiligung möglich ist und Typ V ein kontaktallergisches CHE mit Atopie. Kommt das CHE durch irritative Einflüsse und Atopie zustande liegt Typ VI vor, Typ VII ist das aus einer Kombination von Kontaktallergie, irritativen Einflüssen und Atopie entstehende CHE und Typ VIII das rein atopische CHE (Abb. 3).

Es werden hierbei sowohl eine atopische Diathese, eine durch Kontaktallergien bedingte sowie eine durch irritative Schädigungen hervorgerufene Hautveränderung bedacht und in die Diagnosestellung mit einbezogen. Damit letztlich eine adäquate Therapieplanung in die Wege geleitet werden kann.

Zum Ausschluss möglicher Differentialdiagnosen können weitere Untersuchungen nötig sein. Insbesondere eine mykologische Untersuchung mittels Direktpräparat und Kultur sowie in unklaren Fällen auch eine Diagnosesicherung durch histologische Aufarbeitung einer Gewebebiopsie sind hierbei zu nennen [3].

Abbildung 3: CHE-Algorithmus zur genauen Klassifizierung des Handekzem-Subtyps [29]

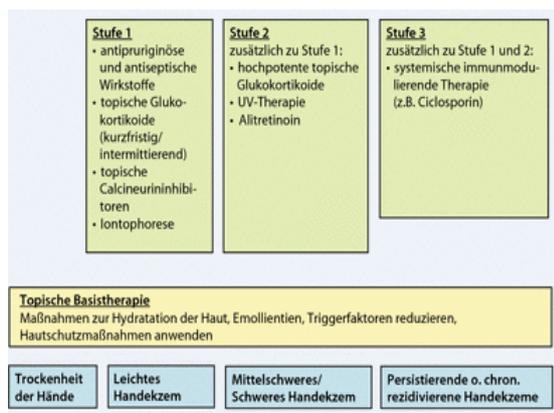


1.1.6.2 Therapie

Die therapeutischen Maßnahmen richten sich nach Schweregrad und Art des CHE. Hierbei sind die Lichttherapie sowie die topischen und systemischen Therapieformen zu unterscheiden.

Um eine stadiengerechte Behandlung zu gewährleisten, wird in gängigen Therapieempfehlungen (z.B. in der aktuellen deutschsprachigen Leitlinie) eine Stufentherapie angeraten (Abb. 4) [4].

Abbildung 4: Leitlinie zum Management von Handekzemen, Schema der Stufentherapie [4]



Alle Handekzempatienten benötigen eine konsequente Basistherapie. Diese beinhaltet nicht nur die stetige Rückfettung und Pflege der Haut mit Emollientien, sondern auch geeignete Hautschutzmaßnahmen wie Handschuhe oder Hautschutzcremes. Dabei sollten konservierungs- und duftstofffreie Präparate Verwendung finden [41].

Die topische Therapie des Handekzems besteht aus der Behandlung der Hände mit Keratolytika, Glukokortikosteroiden verschiedener Potenz, Calcineurin-Inhibitoren oder auch Leitungswasser-Iontophorese bei palmarer Hyperhidrose.

Entsprechend den im Vordergrund stehenden Hautkrankheitserscheinungen kommen verschiedene Wirkstoffe zum Einsatz: z.B. werden bei starker Verhornung Harnstoff (5-10%ig) und Salicylsäure (bis zu 20%ig) als Keratolytika verwendet, bei Bläschenbildung synthetische Gerbstoffe zur Austrocknung und bei Verdacht auf Superinfektion lokal anzuwendende Antibiotika.

Glukokortikosteroide sind der Goldstandard in der antientzündlichen Behandlung des CHE.

Die Wahl der Potenz sowie der Grundlage des Präparats (Fettcreme, Salbe, Lösung, etc.) hängt von der Lokalisation und der Ausdehnung der Hautkrankheitserscheinung ab.

Zu beachten sind bei Glukokortikosteroiden jedoch potentielle Nebenwirkungen wie Hautatrophie oder epidermale Barrierschädigungen, welche vor allem bei prolongierter Anwendung auftreten können. [4].

Als steroidsparende Alternativen zur topischen Behandlung des Handekzems können die Calcineurininhibitoren Tacrolimus und Pimecrolimus in Salben- bzw. Cremeform eingesetzt werden.

Bei der Licht- oder Phototherapie werden die Hände und ggf. auch die Füße mit einem Photosensibilisator (z.B. 8-Methoxypsoralen) in Teilkörper-(Hand-/Fuß-) Bad- oder Cremeform vorbehandelt und anschließend mit UV-A-Licht bestrahlt (PUVA, Psoralen plus UV-A). Bei länger andauernden wiederholten Therapiezyklen ist hier die potentiell kanzerogene Wirkung an der Haut zu bedenken.

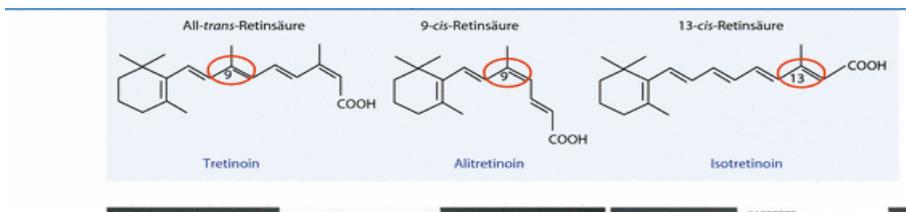
Wenn die äußerliche Therapie bei einem schweren chronischen Handekzem alleine keine Besserung bewirkt, kann eine systemische Therapie angezeigt sein. Dafür kommen nach den Empfehlungen der deutschsprachigen Leitlinie Glukokortikosteroide, Ciclosporin und Alitretinoin als Wirkstoffe in Frage [4].

Systemische Glukokortikosteroide können kurzfristig eingesetzt werden, um einen akuten Schub eines CHE abzufangen, sind jedoch, aufgrund der Nebenwirkungen, nicht für die Langzeitbehandlung geeignet.

Das Immunsuppressivum Ciclosporin ist für die Behandlung der schweren atopischen Dermatitis zugelassen und kann daher beim atopischen Handekzem eingesetzt werden. Bei allen anderen Handekzemtypen sollte es erst in Erwägung gezogen werden, sofern sämtliche sonst verfügbaren Maßnahmen ausgeschöpft sind. Dabei wird empfohlen, es maximal über einen Zeitraum von sechs Monaten einzunehmen und anschließend mit einer Dosisreduktion über drei Monate hinweg auszuschleichen [4].

Zuletzt ist noch Alitretinoin, ein Vitamin-A-Derivat zu nennen, welches speziell für die Behandlung des schweren und/oder refraktären CHE zugelassen ist, das nicht ausreichend auf die Behandlung mit topischen Glukokortikosteroiden anspricht [42, 43].

Abbildung 5: Darstellung der unterschiedlichen Strukturformeln therapeutisch verwendeter Retinoide [44]



Mit Alitretinoin, der 9-cis-Retinsäure wurde im Jahr 2008 erstmals ein systemisches Medikament zur Therapie des schweren chronischen und/oder refraktären Handekzems zugelassen. Es konnte im Rahmen mehrerer klinischer Studien eine gute Wirkungsweise bei der Behandlung eines CHE nachgewiesen werden.

Abbildung 6: Übersicht der gebräuchlichen Vitamin A-Derivate in der Dermatologie [45]

Retinoidgeneration	Vitamin A-Derivate	Struktur	Darreichungsform
1.	Tretinoin	All-trans-Retinsäure	topisch
1.	Isotretinoin	13-cis-Retinsäure	topisch, systemisch
1.	Alitretinoin	9-cis-Retinsäure	topisch, systemisch
2.	Acitretin	synthetisch	systemisch
2.	Etretinat	synthetisch	systemisch
3.	Tazaroten	synthetisch	topisch (systemisch)
3.	Adapalen	synthetisch	topisch
3.	Bexaroten	synthetisch	topisch, systemisch

Weitere aus der Familie der Vitamin A-Derivate stammende Wirkstoffe sind Isotretinoin (13-cis-Retinsäure), Tretinoin (all-trans-Retinsäure) und Acitretin (Abb. 5+6).

Ihre therapeutische Effektivität bei Erkrankungen wie Akne oder Schuppenflechte beruht auf der biologischen Aktivität der Vitamin A-Derivate an zwei spezifischen, zellkernständigen Rezeptorfamilien: Retinsäurerezeptor (RAR) und Retinoid-X-Rezeptor (RXR).

Dabei wirkt Alitretinoin als endogener, physiologischer Ligand und einziger Panagonist in gleicher Weise auf beide Rezeptorarten (RAR/RXR).

Durch eine Hemmung der Zytokinproduktion in den Keratinozyten kann die antiinflammatorische Wirkung von Alitretinoin erklärt werden. Zudem entsteht eine Abnahme der Leukozytenaktivität durch ein Herabsetzen der Chemotaxis der Leukozyten und antigenpräsentierenden Zellen (APC). Dies führt zu einer Herunterregulierung von Chemokinen und anderen für die Immunantwort bedeutenden Molekülen.

Durch die Regulierung der Proliferation und des Wachstums der Keratinozyten in der Epidermis hat die 9-cis-Retinsäure zudem Einfluss auf die Keratinbildung [69].

Alitretinoin wird einmal täglich in der Dosis 30 mg mit einer fettreichen Mahlzeit eingenommen [46].

Bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, starkem Übergewicht oder Fettstoffwechselstörungen wird eine reduzierte Dosis von 10 mg eingesetzt [26].

Die Therapiedauer beträgt im Regelfall 12-24 Monate und kann nach Abheilung der Symptome beendet werden ohne dass das Medikament ausgeschlichen werden muss.

Kontraindikationen für die Behandlung mit Alitretinoin sind Leberinsuffizienz, schwere Niereninsuffizienz, nicht eingestellte Hypercholesterin- oder Hypertriglyceridämie, Hypothyreose, Hypervitaminose A, Überempfindlichkeiten gegenüber Alitretinoin, Retinoiden, Sorbitol, Soja oder Erdnüssen.

Zudem darf es aufgrund seines teratogenen Potentials nicht in der Schwangerschaft und Stillzeit eingesetzt werden. Auch von einer gleichzeitigen Gabe mit Tetrazyklin-Antibiotika muss abgesehen werden [47]. Bei Letzterer besteht die Gefahr, dass es zu einer Erhöhung des Schädelinnendruckes („Pseudotumor cerebri“) kommt [44].

Alitretinoin wird über das Cytochrom P450-Enzymsystem verstoffwechselt. Daher kann es mit anderen Substanzen, welche ebenfalls damit interagieren, zu Wechselwirkungen kommen. Auf eine genaue Medikamentenanamnese ist daher vor Therapiebeginn mit Alitretinoin strengstens zu achten.

Dies gilt insbesondere für die gleichzeitige Einnahme von potenten Inhibitoren des Enzymsystems wie zum Beispiel Ketoconazol oder Makrolid-Antibiotika. Diese erhöhen die Bioverfügbarkeit von Alitretinoin und damit das Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen.

Als Nebenwirkungen bei der Therapie mit Alitretinoin können Kopfschmerzen und Abweichungen der Blutfettwerte (Cholesterin, Triglyceride) vom Normbereich auftreten. Des Weiteren sind Veränderungen der Schilddrüsenwerte im Sinne eines Abfalls des TSH-Wertes, Konjunktivitis, Muskel- und Gelenkschmerzen, Haut- und Haarprobleme, sowie Leberprobleme mögliche Nebenwirkungen.

Gegen die meist anfänglich auftretenden Kopfschmerzen kann eine Einnahme des Retinoids am Abend hilfreich sein.

Es wird empfohlen, in regelmäßigen Abständen Laborkontrollen durchzuführen, um negative Veränderungen der Blutfettwerte und der Schilddrüsenfunktion frühzeitig zu diagnostizieren und ihnen, falls nötig, entgegenwirken zu können [44].

Da Vitamin-A-Derivate hochgradig teratogen sind, muss bei Patientinnen im gebärfähigen Alter eine sichere Kontrazeption gewährleistet sein. Dazu muss während der Therapie mit Alitretinoin sowie einen Monat vorher und nachher mindestens eine sichere Verhütungsmethode angewandt werden. Zur Überprüfung dieser Maßnahmen werden monatliche Schwangerschaftstests an den ersten 3 Zyklustagen durchgeführt [44].

Im Hinblick auf die sichere Gewährleistung der Schwangerschaftsverhütung sind Johanniskrautpräparate kontraindiziert, da sie die Wirkung von hormonellen Kontrazeptiva beeinflussen können [48].

Sollte es nach erfolgreicher Behandlung eines Handekzems mit Alitretinoin im weiteren Verlauf zum Auftreten eines Rezidivs kommen, kann eine Folgebehandlung indiziert sein. Diese kann ohne erneute Vortherapie mit einem topischen Glukokortikosteroid erfolgen und läuft genau wie die Initialtherapie ab [44].

1.1.6.3 Prävention

Die Prävention ist ein bei der Handekzemtherapie in hohem Maße wichtiges Element, um eine erfolgreiche Behandlung garantieren zu können.

Zu unterscheiden sind die primäre, die sekundäre und die tertiäre Prävention [26].

Zur primären Prävention zählen alle Pflege- und Schutzmaßnahmen der Haut, die ein bisher noch nicht Betroffener selbstständig durchführt, bevor es überhaupt zu einer krankhaften Veränderung der Haut an den Händen kommen kann.

Unter sekundärer Prävention versteht man die Initialbehandlung des Hautarztes, sobald Hauterscheinungen an den Händen aufgetreten sind und somit den Versuch die Erkrankung möglichst frühzeitig zu behandeln.

Stellt sich keine berufsbedingte Hauterkrankung dar, zählt es zur Pflicht des Hautarztes den Patienten in adäquater Weise über die Verhaltens- und Verhältnisprävention auch im außerberuflichen Bereich aufzuklären.

Bei einem berufsbedingten Handekzem sollte im Zuge der sekundären Prävention zudem ein Hautarztbericht für die Berufsgenossenschaft erstellt werden, um Maßnahmen ergreifen zu können, die einer Berufskrankheit und somit einem Arbeitsausfall vorbeugen könnten.

Es werden ambulante Hautschutzseminare, insbesondere für gefährdete Berufsgruppen angeboten, die das Ziel des Berufsverbleibes ermöglichen sollen.

Das Tragen von Handschuhen bei Nassarbeit und Berührung von hautreizenden Substanzen ist dann von größter Wichtigkeit, um eine Verschlimmerung der Symptome des Handekzems und eine weitere Beeinträchtigung der Hautschutzbarriere zu verhindern [33].

Die tertiäre Prävention bezieht sich auf Patienten, bei denen ein nicht beherrschbares, therapieresistentes schweres und/oder chronisches HE vorliegt und somit die stationäre Behandlung indiziert ist [26].

1.1.6.4 Prognose

Die klinische Erfahrung hat gezeigt, dass das CHE nicht leicht zu therapieren ist und eine mäßige bis schlechte Langzeitprognose hat. Aus diesen Gründen ist es von großer Wichtigkeit, das Handekzem möglichst frühzeitig und effektiv zu behandeln, um eine Chronifizierung zu vermeiden [49].

Sich positiv auf den Langzeitverlauf des CHE auswirkende Faktoren sind ein geringeres Alter und eine gute soziale Stellung in der Gesellschaft [50].

1.2 Zielsetzung und Fragestellung der Arbeit

Ziel der Arbeit war es, die Sicherheit und Verträglichkeit einer systemischen Therapie mit Alitretinoin bei Patienten mit chronischem Handekzem unter alltäglichen Bedingungen retrospektiv zu untersuchen und somit bessere Behandlungsvorhersagen für die Zukunft treffen zu können.

Neben der Therapiedauer sowie der individuelle Reaktion auf die bzw. Verträglichkeit der Therapie wurde zudem ermittelt, ob es zu einem Rezidiv nach der Behandlung kam.

Im Zusammenhang damit wurden auch mögliche Nebenwirkungen und daraus resultierende Therapieabbrüche dokumentiert, um so genaueren Aufschluss über die jeweiligen Risiken und Nebenwirkungen zu bekommen.

Ein besonderer Fokus lag dabei auf laborchemischen Nebenwirkungen in Bezug auf die verschiedenen Parameter (Cholesterinwerte, Schilddrüsenwerte und Triglyceridwerte).

Es wurde notiert welche Maximaldosis des Medikaments der Patient bekommen hatte und welche die höchste tolerierte Dosis war.

Zudem konnte eine detaillierte Aufzeichnung über Patienten mit Rückfall und einem daraus resultierenden erneuten Behandlungszyklus gemacht werden.

2. MATERIAL UND METHODEN

Zur Erfassung der relevanten Daten wurden Akten von Patienten, welche an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Ludwig-Maximilians-Universität wegen eines Handekzems in Betreuung waren retrospektiv ausgewertet. Die Akten lagen zum einen in Papierform und zum anderen in digitaler Form vor. Die in die Auswertung eingeschlossenen Patienten wurden im Zeitraum von November 2008 bis April 2014 in der Handekzem-Sprechstunde der Klinik mit Alitretinoin behandelt.

Zu den Aufnahmekriterien, die erfüllt sein mussten, zählten eine Krankheitsgeschichte des Patienten von mindestens 3 Monaten oder zwei oder mehr Krankheitsschübe im Zeitraum von 12 Monaten.

Dies entspricht der Definition eines chronischen Handekzems gemäß der deutschen Leitlinie zum Management von Handekzemen [4].

Ein weiteres Einschlusskriterium war eine bereits erfolgte Therapie mit potenten topischen Glukokortikosteroiden, die keine langfristige und adäquate Besserung der Symptome erreichen konnte.

Zudem konnten nur Patienten eingeschlossen werden, deren Akte lückenlosen Aufschluss über alle erforderlichen Parameter gab, welche für die Auswertung von Interesse waren. So mussten beispielsweise Patientenakten ausgeschlossen werden, bei denen keine regelmäßigen Laboruntersuchungen dokumentiert waren und die Daten somit unvollständig waren.

Insgesamt wurden 314 Akten von Handekzem-Patienten gesichtet, es kamen für die Auswertung jedoch nur die Akten von 117 Patienten in Frage.

Alle relevanten Daten wurden mit Microsoft Excel detailliert tabellarisch erfasst und anschließend anonymisiert ausgewertet.

Es wurden zunächst die Stammdaten der Patienten erhoben: Geschlecht und das Alter zu Beginn der Behandlung mit Alitretinoin.

Des Weiteren wurden folgende krankheitsspezifische Daten aufgenommen:

bisherige Dauer der Erkrankung, morphologischer Typ des HE, ätiologischer Subtyp (ausgewertet nach CHE-Algorithmus) und die bereits vorangegangenen Behandlungsmethoden.

Im besonderen Fokus der Erarbeitung lag die detaillierte Auswertung der Daten für die für Alitretinoin spezifischen Parameter: die durchschnittlich verabreichte Dosis, die maximal tolerierte Dosis, die Dauer des ersten Behandlungszyklus, die Zeit bis zum erkennbaren Ansprechen auf die Therapie, die Art des Ansprechens (non/partial/complete response), sowie die Dauer der Remission (= Dauer bis zum erneuten Aufflammen).

Hierbei wurde eine *non response* (NR) als keinerlei positives Ansprechen bzw. ein Fortschreiten oder Stagnieren des Hautbefundes auf die Therapie definiert.

Ein Ansprechen in Form einer Besserung und Verminderung der Hautkrankheitserscheinungen wurde als *partial response* bewertet (PR).

Ein komplettes Verschwinden aller sichtbaren Hauterscheinungen konnte als *complete response* dokumentiert werden (CR).

Als Remission/Dauer bis zum erneuten Aufflammen wurde die Zeit bezeichnet, in der der Patient nach Abheilung des Handekzems hauterscheinungsfrei war.

Sollte es zu einem Rezidiv des CHE gekommen sein und ein erneuter Zyklus notwendig geworden sein, wurde die Zeit von Beendigung der Behandlung bis zum erneuten Einsetzen von Alitretinoin festgestellt und in einer separaten Spalte ein Neustart vermerkt.

Zuletzt wurden noch die auf das Medikament zurückzuführenden Nebenwirkungen und die daraus resultierenden therapeutischen Konsequenzen untersucht. Insbesondere Abweichungen der Laborparameter unter Therapie mit Alitretinoin wurden genauestens ausgewertet.

Dabei wurde jeweils die höchste Cholesterin- und Triglycerid-Konzentration im Serum vor und während der Behandlung mit Alitretinoin detailliert ausgewertet. Bei den Schilddrüsenwerten (TSH) wurden jeweils der niedrigste Wert vor der Behandlung und der niedrigste Wert während der Therapie notiert. Aus den Veränderungen der Laborparameter ergab sich in einigen Fällen als Konsequenz eine nebenwirkungsbezogene systemische Zusatztherapie, welche separat ausgewertet wurde.

Alle bei den Patienten parallel durchgeführten Begleittherapien wie eine zusätzliche topische Therapie, eine Phototherapie, oder eine andere systemische Therapie wurden mit in die Auswertung einbezogen.

In einigen Fällen konnte die Behandlung mit dem Vitamin A-Derivat Alitretinoin nicht bis zum gewünschten Ergebnis durchgeführt werden: in diesem Fall wurde ein Therapieabbruch festgehalten.

Da einige der Patienten aufgrund eines Rückfalls einen zweiten Therapiezyklus benötigen, konnten auch Daten zu dieser Anschlussbehandlung erhoben werden: die Dauer des zweiten Behandlungszyklus, die Zeit bis zum erneuten Ansprechen auf die Therapie, die maximal tolerierte Dosis, die durchschnittliche Dosis, die Art des Ansprechens (NR/PR/CR), sowie erneut das Auftreten von Nebenwirkungen, insbesondere laborchemische Veränderungen und daraus resultierende Konsequenzen.

Zur Klassifizierung des jeweiligen Handekzem-Subtyps wurde der CHE-Algorithmus (Abb. 3) herangezogen.

Es konnte zwischen Typ I-VIII unterschieden und somit eine genaue Einteilung der Patienten nach ihren jeweiligen Risikofaktoren getroffen werden. Somit konnte jeder Patient anhand seiner individuellen Anamnese kategorisiert werden.

Typ I das kontaktallergisches CHE ohne Atopie, Typ II das irritative CHE ohne Atopie sowie Typ III, das kombiniert kontaktallergisch-irritative CHE ohne Atopie. Das idiopathische CHE, Typ IV, bei dem eine Fußbeteiligung möglich ist und Typ V ein kontaktallergisches CHE mit Atopie. Kommt das CHE durch irritative Einflüsse und Atopie zustande liegt Typ VI vor: Typ VII ist das aus einer Kombination von Kontaktallergie, irritativen Einflüssen und Atopie entstehende CHE und Typ VIII das rein atopische CHE.

Für die Durchführung des Forschungsprojekts lag ein zustimmendes Votum der zuständigen Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München vor.

Die Kriterien der Deklaration von Helsinki wurden beachtet.

3. ERGEBNISSE

3.1 Charakterisierung des Studienkollektivs

Insgesamt wurden 117 Patientenakten der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie der Ludwig-Maximilians-Universität retrospektiv ausgewertet.

Davon waren 55 Frauen (47,01%) und 62 Männer (52,99%).

Das Alter der Patienten zu Beginn der Therapie reichte von 21 bis 77 Jahre, hierbei war die Altersgruppe der 41-60 Jährigen mit 44,44% (52/117) der Patienten am häufigsten, die der 61-80 Jährigen mit 30,77% (36/117) am zweit häufigsten und die der 21-40 Jährigen mit 24,79% (29/117) am dritt häufigsten vertreten. Der Altersdurchschnitt lag bei 51,8 Jahren, was ebenfalls die am häufigsten vertretene Altersgruppe widerspiegelt.

Es konnte erfasst werden, dass die Patienten im Durchschnitt bereits 54,3 Monate an einem Handekzem litten; dabei reichte die Erkrankungsdauer insgesamt von 3 bis 396 Monaten.

Bezüglich der morphologischen Charakterisierung des Handekzems wurde bei 69,23% (81/117) der Handekzeme ein hyperkeratotisch-rhagadiformes HE, bei 17,95% (21/117) der Hauterscheinung ein dyshidrosiformes HE und bei 12,82% (15/117) der Veränderungen eine Mischform diagnostiziert.

Eine genaue Klassifizierung in Handekzem-Subtypen erfolgte mithilfe des Algorithmus zur Diagnostik von Handekzemen [29], welcher in acht Haupttypen unterscheidet.

Typ I, ein kontaktallergisches CHE ohne Atopie war bei 15/117 der Patienten (12,82%) vertreten, Typ II (irritatives CHE ohne Atopie) bei 18/117 der Patienten (15,38%). Typ III, das kombiniert kontaktallergisch-irritative CHE ohne Atopie war in 14/117 der Fälle (11,97%) aufgetreten, das idiopathische CHE, Typ IV, bei dem eine Fußbeteiligung möglich ist, wurde in 31/117 der Fälle (26,50%) dokumentiert und stellte somit die häufigste Gruppe dar.

Bei Typ V liegt ein kontaktallergisches CHE mit Atopie vor, welches 13/117 Fälle des Patientenkollektivs (11,11%) ausmachte. Kommt das CHE durch irritative Einflüsse und Atopie zustande liegt Typ VI vor, welcher in unserer Untersuchung bei 10/117 Patienten (8,55%) vorkam. Typ VII ist das aus einer Kombination von Kontaktallergie, irritativen Einflüssen und Atopie entstehende CHE, das 8/117 der Patienten (6,84%) zeigten und schließlich Typ VIII das rein atopische CHE war bei 8/117 der Betroffenen (6,84%) vorliegend (Tab.1).

Tabelle 1: HE-Subtypen unserer Untersuchung ausgewertet nach dem CHE-Algorithmus

Handekzem-Subtyp	Patienten n (%)
I	15/117 (12,82%)
II	18/117 (15,38%)
III	14/117 (11,97%)
IV	31/117 (26,50%)
V	13/117 (11,11%)
VI	10/117 (8,55%)
VII	8/117 (6,84%)
VIII	8/117 (6,84%)

Bei den 62 männlichen Patienten wurde in 66,13% (41/62) der Fälle ein hyperkeratotisch-rhagadiformes Handekzem festgestellt, bei 17,74% (11/62) lag ein dyshydrosiformes Handekzem vor und bei 16,13% (10/62) wurde eine Mischform diagnostiziert (Tab. 2).

Bei den weiblichen Patienten war die Aufteilung ähnlich: 72,73% (40/55) der Patientinnen litten an einem hyperkeratotisch-rhagadiformen Handekzem, 18,18% (10/55) an einem dyshydrosiformen Handekzem und 9,09% (5/55) der weiblichen Patienten zeigten eine Mischform beider Morphotypen (Tab. 2).

Die relativ geringen Unterschiede zwischen den beiden Geschlechtern im Bezug auf das Vorliegen der einzelnen Subtypen waren statistisch nicht signifikant, auch nicht bei der Mischform des HE ($p= 0,256$; 95 % KI 0,551-7,200).

Tabelle 2: Verteilung der Handekzemsotypen bezogen auf Geschlecht und den morphologischen Subtyp

	Zahl der Patienten	Hyperkeratotisch-rhagadiform	Dyshidrosiform	Mischform
Männer	62	41/62 (66,13%)	11/62 (17,74%)	10/62 (16,13%)
Frauen	55	40/55 (72,73%)	10/55 (18,18%)	5/55 (9,09%)
Gesamt	117	81	21	15

Bei allen Patienten wurden die vor einer systemischen Therapie mit Alitretinoin durchgeführten Therapien des CHE erfasst, wobei alle bekannten topischen sowie systemischen Präparate ausgewertet wurden, die den Patienten im Krankheitsverlauf verordnet wurden.

An erster Stelle stehen hierbei die topischen Glukokortikosteroide, welche 93,16% (109/117) der Patienten erhielten. Diese Vorbehandlung stellt somit die größte Gruppe dar. An zweiter Stelle steht die Behandlung mit UV-Licht in Form von Bade-PUVA oder Creme-PUVA-Teilkörper-Bestrahlungen, damit wurden 61/117 der Patienten (52,14%) vorbehandelt. Am dritt häufigsten wurden salicylsäurehaltige Keratolytika verwendet (29/117; 24,79%). Topische Calcineurininhibitoren wurden bei 18/117 der Patienten (15,38%) eingesetzt und sind somit die vierthäufigste Behandlungsmethode. Des Weiteren wurden Vitamin-D-haltige Cremes und Salben bei 11/117 Patienten (9,40%), harnstoffhaltige Produkte bei 11/117 Patienten (9,40%), Antihistaminika bei 10/117 Patienten (8,55%), der systemische Wirkstoff Acitretin bei 9/117 Patienten (7,69%), Gerbstoffe bei 8/117 Patienten (6,84%), Antimykotika bei 4/117 Patienten (3,42%), Doxycyclin bei 1/117 Patienten (0,85%), sowie eine extrakorporale Photopherese bei 1/117 Patienten (0,85%) verordnet (Tab. 3, Diagramm 1).

Diagramm 1: Übersicht über die vorangegangene topische sowie systemische Therapie des Handekzems vor Behandlung mit Alitretinoin

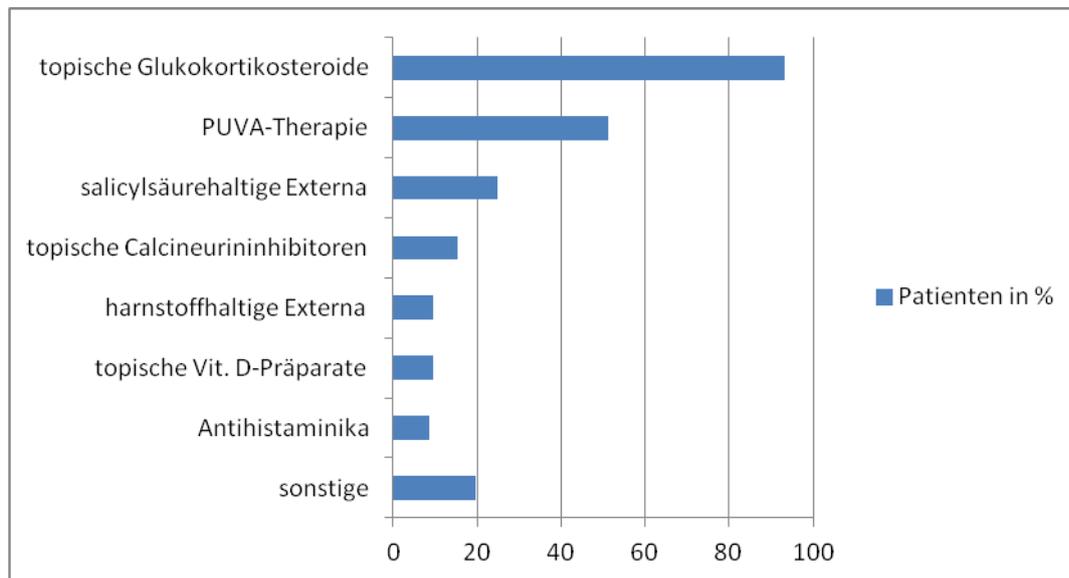


Tabelle 3: Übersicht über die vorangegangene topische sowie systemische Therapie vor Behandlung mit Alitretinoin

Vorangegangene Therapie	Patienten (n)	(%)
topische KS	109/117	93,16
topische CI	18/117	15,38
topische GS	8/117	6,84
PUVA	61/117	51,14
systemische AH	10/117	8,55
topische AM	4/117	3,42
systemisches Acitretin	9/117	7,69
harnstoffhaltige Externa	11/117	9,4
salicylsäurehaltige Externa	29/117	24,79
topische Vitamin-D-Präparate	11/117	9,4
Doxycyclin	1/117	0,85
Photophorese	1/117	0,85

(KS= topische Glukokortikosteroide; CI= topische Calcineurininhibitoren; GS= topische Gerbstoffe; PUVA= Psoralen plus UV-A; AH= systemische Antihistaminika; AM= topische Antimykotika)

3.2 1. Therapiezyklus mit Alitretinoin

3.2.1 Patientenkollektiv

Den 1. Therapiezyklus mit Alitretinoin durchliefen insgesamt 117 Patienten der Klinik für Dermatologie und Venerologie der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Das Patientenkollektiv teilt sich in 63 Männer und 54 Frauen auf.

Im Durchschnitt waren die Patienten bereits 54,3 Monate vor Therapiebeginn an dem Handekzem erkrankt.

3.2.2 Therapie

Im 1. Zyklus der Therapie mit Alitretinoin wurde eine Dauer der Therapie von 1 bis 30 Monaten festgestellt: im Durchschnitt waren dies 7,4 Monate Behandlung mit dem Präparat. Von besonderem Interesse war die Reaktion auf die unterschiedlichen Dosierungen des Medikaments. Deshalb wurden 30 mg und 10 mg als verabreichte Dosen untersucht.

Es zeigt sich, dass im Laufe des 1. Zyklus 106/117 der Patienten (90,60%) 30 mg als maximale Dosis erhielten, jedoch nur 87/117 (74,36%) diese auch als durchschnittliche Dosis weiterhin einnahmen.

11/117 der Patienten (9,40%) starteten gleich zu Beginn mit der niedrigeren Dosis von 10 mg, im weiteren Verlauf nahmen davon 30/117 der Patienten (25,64%) diese dann als durchschnittliche Dosis ein.

Betrachtet man die verschiedenen morphologischen Handekzem-Subtypen in Bezug auf die Art des Ansprechens (CR/PR/NR) ergibt sich folgendes Bild:

Patienten mit hyperkeratotisch-rhagadiformem Handekzem erreichten in 17,28% (14/81) der Fälle eine CR und in 80,25% (65/81) eine PR. Lediglich 2,47% (2/81) der Patienten sprachen nicht auf die Behandlung an (NR).

Von den dyshidrosiformen Handekzem-Patienten sprachen alle auf die Therapie an: 1/21 (4,76%) vollständiges Ansprechen (CR), 20/21 (95,24%) PR.

Auch die Patienten mit einer Mischform beider Morphotypen sprachen alle auf die Behandlung mit Alitretinoin an: es lag bei 3/15 (20,00%) eine CR vor, bei 12/15 Patienten (80,00%) eine PR (Tab. 4).

Es geht hieraus hervor, dass besonders Patienten mit einem hyperkeratotisch-rhagadiformen Handekzem oder einer Mischform eine vollständige Abheilung erlangen. Das dyshidrosiforme Handekzem spricht prozentual seltener mit einer CR an.

Die prozentualen Unterschiede erreichten jedoch keine statistische Signifikanz (z.B. dyshidrosiform/CR; $p=0,136$; 95% KI 0,544-93,070).

Tabelle 4: Ansprechraten der morphologischen Handekzemsotypen auf die Therapie mit Alitretinoin

	Zahl der Patienten	CR	PR	NR
Hyperkeratotisch-rhagadiform	81	14/81 (17,28%)	65/81 (80,25%)	2/81 (2,47%)
Dyshidrosiform	21	1/21 (4,76%)	20/21 (95,24%)	0/21 (0,00%)
Mischform beider	15	3/15 (20,00%)	12/15 (80,00%)	0/15 (0,00%)
Gesamt	117	18	97	2

Im Folgenden wird die Dauer bis zum jeweiligen Ansprechen auf die Therapie dargestellt.

Es zeigte sich bei den Patienten, welche mit einer 30 mg Dosis behandelt wurden in 64/85 Fällen (75,29%) ein Ansprechen nach <1 bis 3 Monaten, nach einer Zeit von 4 bis 8 Monaten bei weiteren 20/85 der Patienten (23,53%) und nach erst > 9 Monaten bei 1/85 Patienten (1,18%).

Betrachtet man dazu im Vergleich die Zeit bis zum Ansprechen bei den Patienten, welche mit der niedrigeren Dosis von 10 mg behandelt wurden, so zeigt sich folgende Verteilung: 80,00% (24/30) der Patienten zeigten ein Ansprechen nach <1-3 Monaten, 20,00% (6/30) erst nach einer Zeit von 4-8 Monaten (Tab. 5).

Diagramm 2: Vergleich der Dauer bis zum Ansprechen für die 30 mg und 10 mg Dosierung im 1. Zyklus

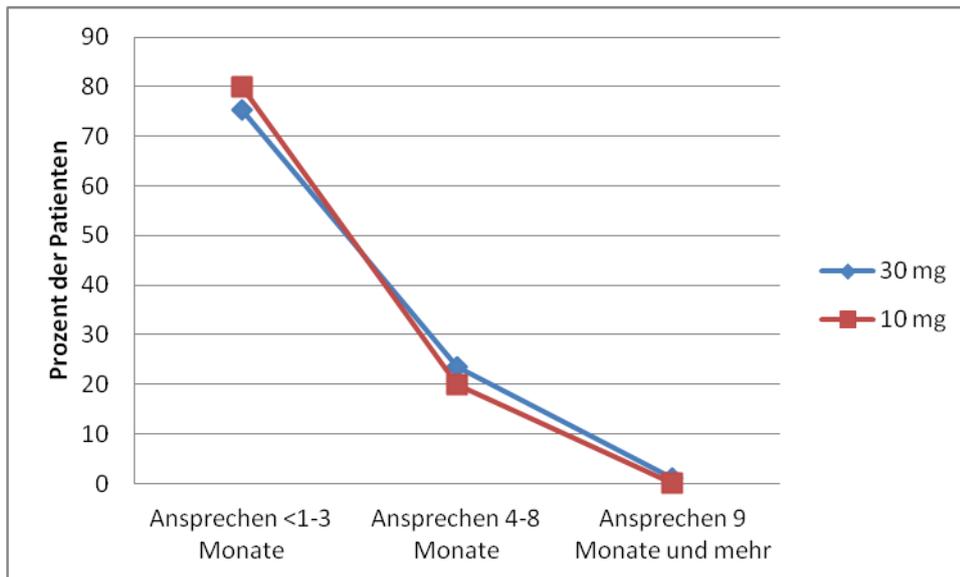


Tabelle 5: Vergleich der Dauer bis zum Ansprechen für die 30 mg und 10 mg Dosierung im 1. Zyklus

	Zahl der Patienten	30 mg	10 mg
Ansprechen < 1 - 3 Monate	88	64/85 (75,29%)	24/30 (80,00%)
Ansprechen 4 - 8 Monate	26	20 /85 (23,53%)	6/30(20,00%)
Ansprechen 9 und mehr Monate	1	1/85(1,18%)	0/30 (0,00%)
Gesamt	115	85	30

Patienten, die mit einer Dosis von 30 mg behandelt wurden, hatten in 17/87 Fällen (19,54%) eine CR, 68/87 Patienten (78,16%) eine PR und 2/87 Patienten (2,30%) sprachen nicht auf die Behandlung an (NR).

Bei den Patienten, die mit 10 mg behandelt wurden konnte folgende Verteilung des Ansprechens festgestellt werden: 1/30 Patienten (3,33%) erfuhr eine CR, 29/30 Patienten (96,67%) reagierten mit einer PR und bei keinem Patient konnte überhaupt keine Reaktion festgestellt werden (NR), dass heißt alle sprachen auf die Therapie an (Tab. 6).

Es wird anhand der prozentualen Verteilung deutlich, dass ein Großteil der Patienten in Form einer PR auf die Therapie reagierte. Die Häufigkeit des Auftretens einer PR im gesamten Kollektiv im Vergleich zu CR und NR war signifikant ($p=0,020$; 95% KI 0,006-0,946).

Des Weiteren wurde die Anzahl der Patienten mit einer CR im Bezug auf die Verwendung von 30 mg im Vergleich zur 10 mg Dosierung untersucht. Die prozentualen Werte beim Vergleich des vollständigen Ansprechens auf die 30 mg und die 10 mg Dosierung unterscheiden sich deutlich. Dennoch wurde auf eine Signifikanzuntersuchung verzichtet, da die Zahl der untersuchten Patienten als zu gering zu benennen ist, um aussagekräftige Ergebnisse aufzeigen zu können ($n=18$).

Tabelle 6: Responsetypen im Hinblick auf die unterschiedlichen Dosierungen 10mg und 30 mg im 1. Zyklus

	Zahl der Patienten	30 mg	10 mg
CR	18	17/87 (19,54%)	1/30 (3,33%)
PR	97	68/87 (78,16%)	29/30 (96,67%)
NR	2	2/87 (2,30%)	0/30 (0,00%)
gesamt	117	87	30

Begleittherapie

Zusätzlich zur systemischen Therapie mit Alitretinoin wurde in einigen Fällen eine zusätzliche Maßnahme oder eine weiterführende Behandlung durchgeführt.

103/117 der Patienten (88,03%) erhielten eine topische Begleittherapie, u.a. mit Glukokortikosteroiden, Calcineurininhibitoren, salicylsäure - oder harnstoffhaltigen Externa, Gerbstoffen, Antimykotika, Vitamin-D-Präparaten oder antibiotischen Salben.

Eine zusätzliche systemische Behandlung, in Form von Glukokortikosteroiden, Antihistaminika oder Antibiotika bekamen nur 3/117 Patienten (2,56%).

Einer unterstützenden Lichttherapie (PUVA) unterzogen sich 45/117 der untersuchten Patienten (38,46%).

3.2.3 Wirkung

Während des 1. Therapiezyklus mit Alitretinoin konnte bei 115/117 der Patienten (98,29%) ein Ansprechen auf die Behandlung (PR oder CR) nach 0,5 bis 9 Monaten ermittelt werden, welches durchschnittlich nach 2,0 Monaten eintrat.

2/117 der Patienten (1,71%) sprachen nicht auf die Therapie an (NR), 97/117 der Patienten (82,91%) hatten ein teilweises Ansprechen (PR) und 18/117 der Patienten (15,38%) eine vollständige Abheilung (CR).

Bei 88/115 Patienten (76,52%) kam es in weniger als 3 Monaten zu einem Ansprechen auf das Medikament, in 26/115 Fällen (22,61%) im Zeitraum von 4 - 8 Monaten und in einem Fall (0,87%) nach 9 Monaten.

Untersucht wurde die Zeit bis zum Ansprechen auch im Hinblick auf die unterschiedlichen morphologischen Handekzem-Subtypen.

Dabei zeigte sich bei Patienten mit einem hyperkeratotisch-rhagadiformem Handekzem in 83,54% (66/79) der Fälle ein Ansprechen bereits nach < 1 - 3 Monaten und in 16,46% (13/79) der Fälle ein Ansprechen nach 4-8 Monaten. Bei keinem der 79 Patienten dauerte es länger, bis ein Therapieeffekt sichtbar war.

Von den Patienten mit einem dyshidrosiformen Handekzem sprachen 66,67% (14/21) innerhalb von < 1-3 Monaten auf die Behandlung an, 28,57% (6/21) nach 4 - 8 Monaten und 4,76% (1/21) zeigten erst nach 9 Monaten oder mehr ein Ansprechen auf die Therapie.

Bei den Patienten mit einer Mischform beider Morphotypen kam es in 53,33% (8/15) der Fälle zu einem frühen Ansprechen im Zeitraum von < 1 - 3 Monaten, bei 46,67% (7/15) hingegen erst nach 4 - 8 Monaten. Ähnlich wie bei den Patienten mit hyperkeratotisch-rhagadiformen HE zeigte kein Patient mit einer Mischmorphie ein spätes Ansprechen nach 9 Monaten oder mehr.

Tabelle 7 zeigt die prozentuale Verteilung der Zeit bis zum Ansprechen für die einzelnen morphologischen Handekzem-Subtypen.

Das hyperkeratotisch-rhagadiforme HE spricht in den ersten 1 - 3 Monaten prozentual häufiger auf die Behandlung an als das dyshidrosiforme HE.

Im Hinblick auf das Ansprechen des hyperkeratotisch-rhagadiformen HE im Vergleich zum dyshidrosiformen HE im Zeitraum von < 1 - 3 Monaten, konnte ein Trend beobachtet werden ($p= 0,086$; 95% KI 0,752-8,517).

Beim Vergleich des Ansprechens des hyperkeratotisch-rhagadiformen HE und der Mischform in den ersten 1 - 3 Monaten zeigte sich eine deutliche Abweichung der prozentualen Werte. Der Unterschied des Ansprechens, in den ersten 1 - 3 Monaten, im Bezug auf das hyperkeratotisch-rhagadiforme HE zur Mischform des HE war signifikant ($p= 0,009$; 95% KI 1,185-16,846)

Tabelle 7: Dauer bis zum Ansprechen auf die Therapie mit Alitretinoin in den einzelnen morphologischen HE-Subtypen

	Zahl der Patienten	Ansprechen nach < 1 - 3 Monaten	Ansprechen nach 4 - 8 Monaten	Ansprechen nach 9 Monaten und mehr
Hyperkeratotisch-rhagadiform	79	66/79 (83,54%)	13/79 (16,46%)	0/80 (0,00%)
Dyshidrosiform	21	14/21 (66,67%)	6/21 (28,57%)	1/21 (4,76%)
Mischform beider	15	8/15 (53,33%)	7/15 (46,67%)	0/15 (0,00%)
Gesamt	115	88	26	1

Im Bezug auf das Ansprechen der Therapie wurde auch die vorangegangene Dauer der Erkrankung näher betrachtet und detailliert ausgewertet.

Es zeigt sich, dass unabhängig von der vorangegangenen Krankheitsgeschichte das Ansprechen in 76,52% der Fälle (88/115) im Zeitraum von < 1 - 3 Monaten erfolgte, bei 22,61% (26/115) erst nach 4 - 8 Monaten und bei nur 0,87% (1/115) nach 9 Monaten oder mehr (Tab. 8).

Tabelle 8: Dauer bis zum Ansprechen im Hinblick auf die vorangegangene Dauer der Erkrankung

	Zahl der Patienten	Ansprechen nach <1 - 3 Monaten	Ansprechen nach 4 - 8 Monaten	Ansprechen nach 9 Monaten und mehr
Dauer vorher <1-6 Monate	20	16/20 (80,00%)	4/20 (20,00%)	0/20 (0,00%)
Dauer vorher 6-24 Monate	42	32/42 (76,19 %)	10/42 (23,81%)	0/42 (0,00%)
Dauer vorher 25-60 Monate	23	18/23 (78,26%)	4/23 (17,39%)	1/23 (4,35%)
Dauer vorher > 60 Monate	30	22/30 (73,33%)	8/30 (26,67%)	0/30 (0,00%)
Gesamt	115	88	26	1

Des Weiteren wurde die Dauer bis zum erneuten Aufflammen der Hauterkrankung, im Sinne eines Wiederkehrens von jeglichen Hautkrankheitserscheinungen untersucht.

Nach erfolgreicher Therapie der Hauterscheinungen kam es bei 66,09% (76/115) der Patienten zu einem erneuten Aufflammen der Krankheitszeichen an der Haut, 33,91% (39/115) der Patienten hingegen erlitten keine Verschlechterung im Vergleich zum Endzustand der Therapie.

Das Aufflammen trat in einigen Fällen zeitlich kurz nach Beendigung der Therapie auf, in anderen Fällen erst Monate später. Hier reichte die Zeit bis zum erneuten Auftreten von Hautveränderungen von 1 bis 18 Monate. Es konnte eine durchschnittliche Zeit von 3,1 Monaten ermittelt werden.

Es zeigt sich, dass das erneute Aufflammen der Hautveränderungen mit 78,48% (62/79) größtenteils innerhalb der ersten 1 - 3 Monate nach Beendigung der Therapie auftrat, unabhängig von der vorangegangenen Dauer der Behandlung mit Alitretinoin (Tab. 9).

Tabelle 9: Dauer des ersten Zyklus und Zeit bis zum erneuten Aufflammen der Hautkrankheitserscheinungen

	Zahl der Patienten	Dauer bis zum erneuten Aufflammen < 1 - 3 Monate	Dauer bis zum erneuten Aufflammen 4 - 8 Monate	Dauer bis zum erneuten Aufflammen 9 Monate und mehr
Dauer 1. Zyklus <1-3 Monate	16	14/16 (87,50%)	1/16 (6,25%)	1/16 (6,25%)
Dauer 1. Zyklus 4-8 Monate	42	35/42 (83,33%)	5/42 (11,90 %)	2/42 (4,76%)
Dauer 1. Zyklus 9 Monate und mehr	18	13/18 (72,22%)	3/18 (16,67%)	2/18 (11,11%)
Gesamt	76	62	9	5

Bei der Patientengruppe, welche eine durchschnittliche Dosis von 30 mg erhielt, konnte in 28/85 der Fälle (32,94%) über einen Beobachtungszeitraum von 5 Jahren kein erneutes Aufflammen dokumentiert werden. Bei 45/85 Patienten (52,94%) dauerte es bis zu einer erneuten Verschlechterung <1 - 3 Monate, in 6/85 der Fälle (7,05%) zwischen 4 - 8 Monate und bei 6/85 Patienten (7,05%) über 9 Monate.

Bei den Patienten, die eine durchschnittliche Therapie von 10 mg verabreicht bekamen, zeigte sich bei 11/30 Patienten (36,67%) kein erneutes Aufflammen, bei 15/30 Patienten (50,00%) eine Verschlechterung nach < 1 - 3 Monaten, bei 3/30 Patienten (10,00%) nach 4 - 8 Monaten und bei 1/30 Patienten (3,33%) eine Verschlimmerung nach 9 Monaten oder mehr (Tab. 10).

Tabelle 10: Vergleich der unterschiedlichen Dosierungen im Bezug auf die Dauer bis zum erneuten Aufflammen der HV

	Zahl der Patienten	Dauer bis zum erneuten Aufflammen <1 - 3 Monate	Dauer bis zum erneuten Aufflammen 4 - 8 Monate	Dauer bis zum erneuten Aufflammen 9 Monate und mehr	Kein erneutes Aufflammen
30 mg	85	45/85 (52,94%)	6/85 (7,06%)	6/85 (7,06%)	28/85 (32,94%)
10 mg	30	15/30 (50,00%)	3/30(10,00%)	1/30 (3,33%)	11/30 (36,67%)
Gesamt	115	60	9	7	39

Einen Rückfall (relapse), der als Hautkrankheitserscheinungen, welche erneut die Therapie mit dem Retinoid Alitretinoin notwendig machte, definiert war, trat in 29,91% (35/117) der Fälle auf; 70,09% (82/117) der Patienten bedurften keines erneuten Behandlungszykluses.

Von den 35 Patienten mit einem Rückfall waren 27 (77,14%) zuvor mit einer durchschnittlichen Dosis von 30 mg Alitretinoin behandelt worden, 8/35 (22,86%) mit einer Dosis 10 mg (Tab. 11).

Tabelle 11: Notwendigkeit eines erneuten Zyklus mit Alitretinoin nach 30mg und 10mg Vortherapie

	Zahl der Patienten	30 mg	10 mg
Neustart ja	35	27/87 (31,03%)	8/30 (26,67%)
Neustart nein	82	60/87 (68,97%)	22/30 (73,33%)
Gesamt	117	87	30

Im ersten Zyklus kam es bei 16,24% (19/117) der Patienten zu einem Therapieabbruch; 83,76% (98/117) führten die Therapie bis zum ärztlich geplanten Therapieende durch.

Hierzu zählen nicht nur Abbrüche aufgrund von Nebenwirkungen, sondern auch Abbrüche aus anderen Gründen.

Der häufigste Grund für einen Therapieabbruch war der stetige Anstieg der Blutfettwerte bei 5/19 der Patienten (26,32%).

Kopfschmerzen und Übelkeit waren bei 3/19 Therapieabbrüche der Grund (15,79%), Depression bei 2/19 der Patienten (10,53%) sowie Haarausfall bei 2/19 der Therapieabbrecher (10,53%).

Durchfall und Inkontinenz (5,26%), Verschlechterung der Schilddrüsenwerte (5,26%), Muskelschwäche (5,26%), rheumatische Beschwerden (5,26%), Leukopenie (5,26%), sowie ein Abbruch aufgrund von Urlaub und mangelnder Wirksamkeit (5,26%), konnten bei jeweils 1/19 der Patienten (5,26%) ermittelt werden (Tab. 12).

Tabelle 12: Gründe für einen Abbruch der Therapie mit Alitretinoin im 1. Zyklus

Abbruchgrund	Therapieabbrecher n (%)
Therapieabbrecher gesamt	19
Blutfettwerte	5/19 (26,32%)
Kopfschmerzen/Übelkeit	3/19 (15,79%)
Haarausfall	2/19 (10,53%)
Depression	2/19 (10,53%)
Leukopenie	1/19 (5,26%)
Rheumatische Beschwerden	1/19 (5,26%)
Muskelschwäche	1/19 (5,26%)
TSH-Abfall	1/19 (5,26%)
Urlaub	1/19 (5,26%)
Durchfall, Inkontinenz	1/19 (5,26%)
Mangelnde Wirksamkeit	1/19 (5,26%)

3.2.4 Nebenwirkungen

Während der Therapie mit Alitretinoin kam es bei 51/117 Patienten (43,59%) zu Nebenwirkungen (Tab. 13).

Diese wurden bei 33,78% (21/62) der Männer und bei 54,55% (30/55) der Frauen beobachtet.

Tabelle 13: Übersicht der Patienten mit und ohne Nebenwirkungen im 1. Therapiezyklus mit Alitretinoin

		NW ja	NW nein
Gesamt	117	51/117 (43,59%)	66/117 (56,41%)

Die am häufigsten genannte Nebenwirkung waren Kopfschmerzen, welche 17,95% (21/117) der Patienten angaben.

Am zweithäufigsten trat ein Anstieg der Blutfettwerte bei 12,82% (15/117) der Patienten auf.

5,13% (6/117) der Patienten klagten über Muskel-und Gelenkschmerzen, 4,27% (5/117) der Patienten bemerkten eine Flush-Symptomatik. Weitere 17,09% (20/117) bemerkten andere Nebenwirkungen (Tab. 14, Diagramm 3).

Für das Verständnis der folgenden Werte ist zu beachten, dass mehrere Patienten an mehr als einer Nebenwirkung litten.

Diagramm 3: Überblick der Patienten mit Nebenwirkungen unter der Therapie mit Alitretinoin im 1. Therapiezyklus

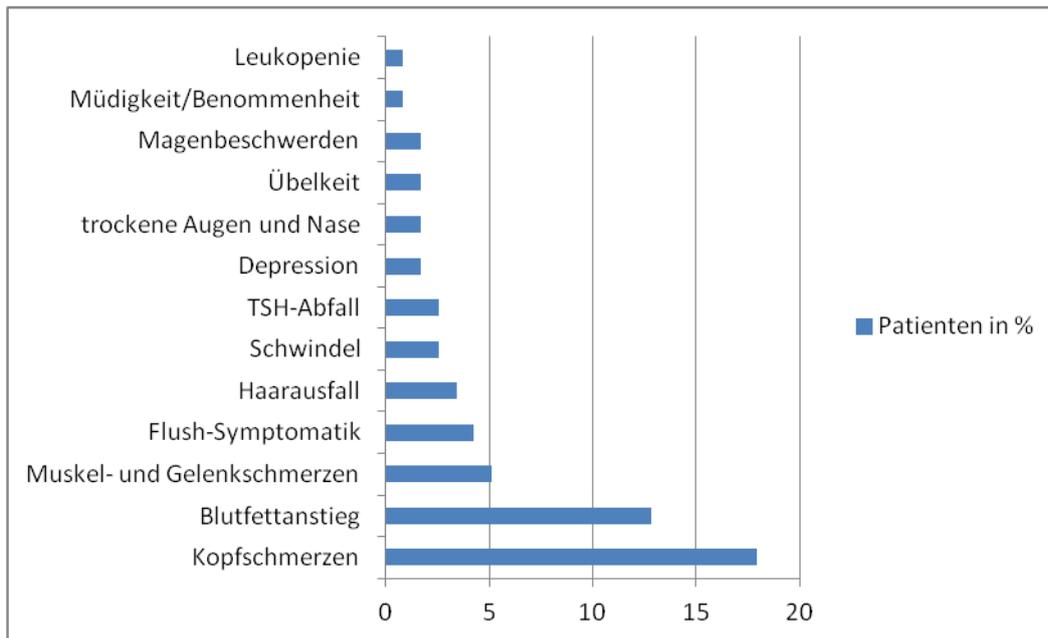


Tabelle 14: Überblick der Patienten mit Nebenwirkungen unter der Therapie mit Alitretinoin im 1. Therapiezyklus

Art der Nebenwirkung	Patienten n (%)
Kopfschmerzen	21/117 (17,95%)
Blutfettanstieg	15/117 (12,82%)
Muskel- und Gelenkschmerzen	6/117 (5,13)
Flush-Symptomatik	5/117 (4,27%)
Haarausfall	4/117 (3,42%)
Schwindel	3/117 (2,56%)
TSH-Abfall	3/117 (2,56%)
Depression	2/117 (1,71%)
Trockene Augen und Nase	2/117 (1,71%)
Übelkeit	2/117 (1,71%)
Magenbeschwerden	2/117 (1,71%)
Müdigkeit/Benommenheit	1/117 (0,85%)
Leukopenie	1/117 (0,85%)
Gesamt	51/117 (43,59%)

Das Auftreten von Nebenwirkungen wurde im Hinblick auf die verschiedenen Dosierungsstufen des Medikaments genauer untersucht.

Es gaben 49/106 der Untersuchten (46,23%) bei einer maximalen Dosis von 30 mg Nebenwirkungen an, 57/106 der Patienten (53,77%) hatten keine.

Bei der 10 mg Dosierung hatten 2/11 Patienten (18,18%) unangenehme Begleiterscheinungen, bei 9/11 Untersuchten (81,81%) konnte nichts dergleichen festgestellt werden (Tab. 15).

Tabelle 15: Maximaldosis der Alitretinoin-Therapie in Bezug auf die Nebenwirkungen im 1. Behandlungszyklus

	Zahl der Patienten	NW ja	NW nein
30 mg	106	49/106 (46,23%)	57/106 (53,77%)
10 mg	11	2/11 (18,18 %)	9/11 (81,81%)
gesamt	117	51	66

(NW= Nebenwirkung)

Als Reaktion auf die Nebenwirkungen wurde zunächst bei 20/51 der Patienten eine Dosisreduktion (39,22%) eingeleitet, bei 17/51 der Betroffenen (33,33%) kam es in Folge der Nebenwirkungen zu einem Therapieabbruch, bei 14/51 der Patienten (27,45%) wurde keine Änderung der Medikation unternommen. Jeweils 1/51 der Patienten (1,96%) bekam eine fettarme Diät verordnet, musste sich einer zusätzlichen systemischen Therapie unterziehen (1,96%) oder wurde zur weiteren Abklärung einem internistischen Konsiliararzt vorgestellt (1,96%).

3.3 2. Therapiezyklus mit Alitretinoin

3.3.1 Patientenkollektiv

Einen 2. Therapiezyklus mit Alitretinoin durchliefen insgesamt 35 der 117 im 1. Zyklus behandelten Patienten (29,91%).

Ein erneuter Zyklus wurde bei einem Rezidiv mit Hautkrankheitserscheinungen im Sinne eines schweren Handekzems eingeleitet, bei dem eine topische oder anderweitige Therapie nicht erfolgsversprechend war. Die Dauer bis zu einem Rückfall betrug zwischen 1 und 36 Monaten: durchschnittlich kam es nach 5,6 Monaten zu einem Rezidiv und einer erneuten Alitretinoin-Therapie.

Das Patientenkollektiv teilte sich nun in 60,00% Männer und 40,00% Frauen auf.

3.3.2 Therapie

Die Dauer des 2. Zyklus reichte bei den Patienten von 1 bis 24 Monaten. Es wurde eine durchschnittliche Behandlungsdauer von 7,0 Monaten ermittelt.

Es kam im 2. Zyklus bei 29/35 Patienten (82,86%) zu einer Verbesserung der Hautkrankheitserscheinungen (PR), bei 4/35 Patienten (11,43%) zu einer vollständigen Abheilung (CR). Bei 2/35 Patienten (5,71%) konnte kein Ansprechen festgestellt werden (NR). Ein Großteil (33/35; 94,29%) sprach folglich auf die Therapie an (PR oder CR).

Es wurden 21/35 Patienten (60,00%) mit einer durchschnittlichen Dosis von 30 mg behandelt, 14/35 der Patienten (40,00%) mit 10 mg.

Betrachtet man wiederum die unterschiedlichen morphologischen Handekzem-Subtypen in Bezug auf die Art des Ansprechens (CR/PR/NR) ergeben sich folgende Werte:

Patienten mit hyperkeratotisch-rhagadiformem Handekzem erreichten in 13,79% (4/29) der Fälle eine CR und in 82,76% (24/29) eine PR. Lediglich 3,44% (1/29) der Patienten sprachen nicht auf die Behandlung an (NR).

Patienten mit dyshidrosiformen Handekzem sprachen wie folgt auf die Therapie an: kein Patient (0/6) vollständiges Ansprechen (CR), 5/6 (83,33%) PR und 1/6 Patienten kein Ansprechen (NR).

Im 2. Behandlungszyklus konnte kein Patient mit einer Mischform eingeschlossen werden (Tab. 16).

Es geht daraus hervor, dass sowohl das hyperkeratotisch-rhagadiforme als auch das dyshidrosiforme Handekzem im zweiten Behandlungszyklus gleichermaßen mit einer Verbesserung der Hautkrankheitserscheinungen ansprachen.

Tabelle 16: Ansprechraten der morphologischen Handekzemsubtypen auf die Therapie mit Alitretinoin

	Zahl der Patienten	CR	PR	NR
Hyperkeratotisch-rhagadiform	29	4/29 (13,79%)	24/29 (82,76%)	1/29 (3,44%)
Dyshidrosiform	6	0/6 (0,00%)	5/6 (83,33%)	1/6 (0,00%)
Mischform beider	0	0/0 (0,00%)	0/00 (0,00%)	0/0 (0,00%)
Gesamt	35	4	29	2

Im Folgenden wird die Dauer bis zum jeweiligen Ansprechen auf die Therapie dargestellt.

Es zeigte sich bei den Patienten, die mit der 30 mg Dosis behandelt wurden in 15/19 Fällen (78,95%) ein Ansprechen nach < 1 - 3 Monaten, bei 4/19 (21,05%) nach einer Zeit von 4 - 8 Monaten.

Bei einer durchschnittlichen Therapiedosis von 10 mg zeigte sich bei 11/14 Patienten (78,57%) eine Ansprechen nach < 1 - 3 Monaten, bei 3/14 Fällen (21,43%) nach einer Zeit von 4 - 8 Monaten (Tab. 17, Diagramm 4).

Diagramm 4: Vergleich der Dauer bis zum Ansprechen auf die Therapie mit Alitretinoin für 30 mg und 10 mg im 2. Zyklus



Tabelle 17: Vergleich der Dauer bis zum Ansprechen auf die Therapie mit Alitretinoin für 30 mg und 10 mg im 2. Zyklus

	Zahl der Patienten	30 mg	10 mg
Ansprechen nach <1 - 3 Monate	26	15/19 (78,95%)	11/14 (78,57%)
Ansprechen nach 4 .- 8 Monate	7	4/19 (21,05%)	3/14 (21,43%)
Ansprechen nach 9 Monate und mehr	0	0/19 (0,00%)	0/14 (0,00%)
Gesamt	33	19	14

Betrachtet man das Ansprechen auf die Therapie genauer, so zeigen sich Unterschiede im Bezug auf die verschiedenen Dosierungen von 10 mg und 30 mg.

Patienten, die mit einer Dosis von 30 mg Alitretinoin behandelt wurden, erfuhren hierbei in 3/21 Fällen (14,29%) ein vollständiges Ansprechen (CR), 16/21 Patienten (76,19%) eine Verbesserung der Hautkrankheitserscheinungen (PR) und 2/21 Patienten (9,52%) reagierten überhaupt nicht auf die Behandlung (NR) (Tab. 18).

Von den Patienten, die mit einer Dosis von 10 mg behandelt wurden, sprachen alle auf die Therapie an, es zeigten 1/14 Patienten eine vollständige Abheilung (7,14%;CR) und 13/14 Patienten (92,86%) eine Verbesserung der Hautkrankheitserscheinungen (PR) (Tab. 18).

Die Häufigkeit der Patienten, die mit einer PR auf die Therapie reagierten war im Vergleich zu CR und NR in diesem Fall nicht signifikant. ($p= 0,200$; 95% KI 0,100-2,745).

Trotz prozentualer Unterschiede konnte im Hinblick auf die Anzahl der Patienten, die mit einer vollständigen Abheilung (CR) auf eine Therapie mit der 30 mg Dosierung im Vergleich zu der 10 mg Dosierung reagierten, keine Signifikanzuntersuchung durchgeführt werden. Auch in diesem Fall ist die Gruppengröße als zu klein zu benennen, um aussagekräftige Werte zu erlangen ($n=4$).

Tabelle 18: Responsetypen im Hinblick auf die unterschiedlichen Dosierungen von 30 mg und 10 mg

	Zahl der Patienten	30 mg	10 mg
CR	4	3/21 (14,29%)	1/14 (7,14%)
PR	29	16/21 (76,19%)	13/14 (92,86%)
NR	2	2/21 (9,52%)	0/14 (0,00%)
Gesamt	35	21	14

3.3.3 Wirkung

Bei den Patienten des 2. Zyklus konnte ein Ansprechen auf die Behandlung nach 0,5 bis 6 Monaten dokumentiert werden, welches durchschnittlich nach 2,2 Monaten eintrat. 33/35 der Patienten (94,29%) erfuhren ein gänzlich oder teilweises Ansprechen (PR oder CR).

Im zweiten Zyklus zeigten 2/35 der Patienten (5,56%) eine NR, 29/35 der Patienten (82,86%) eine PR und 4/35 der Patienten (11,43%) eine CR.

Hierbei dauerte es bei 26/33 Patienten (78,79%) < 1 - 3 Monate zur sichtbaren Besserung, in 7/33 Fällen (21,21%) dauerte die Reaktion zwischen 4 - 8 Monaten, was wiederum das tendenziell frühe Ansprechen auf die Therapie widerspiegelt.

Zudem wurde die Zeit bis zum Ansprechen auch im Hinblick auf die unterschiedlichen morphologischen Handekzem-Subtypen detailliert untersucht.

Dabei zeigte sich bei den Patienten mit einem hyperkeratotisch-rhagadiformem Handekzem in 22/28 (78,57%) der Fälle ein Ansprechen bereits nach < 1-3 Monaten und in 6/28 (21,43%) der Fälle ein Ansprechen nach 4-8 Monaten. Bei keinem der 28 Patienten dauerte es länger bis ein Therapieeffekt sichtbar wurde.

Von den Patienten mit einem dyshydrosiformen Handekzem sprachen 80,00% (4/5) innerhalb von < 1-3 Monaten und 20,00% (1/5) nach 4-8 Monaten auf die Behandlung an

Tabelle 19 zeigt die prozentuale Verteilung der Zeit bis zum Ansprechen für die einzelnen morphologischen Handekzem-Subtypen (Tab. 19).

Das Ansprechen des dyshydrosiformen HE im Vergleich zum hyperkeratotischen HE im Zeitraum von <1-3 Monaten war nicht signifikant ($p=0,943$; 95% KI 0,033-12,600).

Tabelle 19: Dauer bis zum Ansprechen auf die Therapie mit Alitretinoin in den einzelnen morphologischen HE-Subtypen

	Zahl der Patienten	Ansprechen nach < 1 - 3 Monaten	Ansprechen nach 4 - 8 Monaten	Ansprechen nach 9 Monaten und mehr
Hyperkeratotisch-rhagadiform	28	22/28 (78,57%)	6/28 (21,43%)	0/28 (0,00%)
Dyshydrosiform	5	4/5 (80,00%)	1/5 (20,00%)	0/5 (0,00%)
Mischform beider	0	0/0 (0,00%)	0/0 (0,00%)	0/0 (0,00%)
Gesamt	33	24	7	0

3.3.4 Nebenwirkungen

Bei der Wiederbehandlung mit Alitretinoin konnten bei 28,57% (10/35) der Patienten Nebenwirkungen festgestellt werden (Tab. 20).

Tabelle 20: Übersicht der Patienten mit und ohne Nebenwirkungen im 2. Therapiezyklus mit Alitretinoin

		NW ja	NW nein
Gesamt	35	10/35 (28,57%)	25/35 (71,43%)

(NW= Nebenwirkung)

Als häufigste Nebenwirkungen wurden Kopfschmerzen angegeben: dies berichteten 4/35 Patienten (11,43%). Der Anstieg der Blutfettwerte wurde bei 2/35 Patienten (5,71%) mit unangenehmen Begleiterscheinungen als Nebenwirkung diagnostiziert (Tab. 21).

In nur einem Fall (2,86%) wurde die Behandlung mit Alitretinoin aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen.

Tabelle 21: Überblick der Patienten mit Nebenwirkungen unter der Therapie mit Alitretinoin im 2. Behandlungszyklus

Art der Nebenwirkung	Patienten n (%)
Kopfschmerzen	4/35 (11,43%)
Blutfettanstieg	2/35 (5,71%)
Magenbeschwerden	1/35 (2,86%)
TSH-Abfall	1/35 (2,86%)
Flush-Symptomatik	1/35 (2,86%)
Depression	1/35 (2,86%)
Gesamt	10/35 (28,57%)

Das Auftreten von Nebenwirkungen wurde im Hinblick auf die verschiedenen Dosierungsstufen des Medikaments genauer untersucht.

Es gaben 6/20 der Patienten (30,00%) bei einer maximalen Dosis von 30 mg Nebenwirkungen an, 14/20 der Patienten (70,00%) hatten keine Beschwerden.

Bei der 10 mg-Dosierung hatten 4/15 Patienten (26,67%) unangenehme Begleiterscheinungen, bei 11/15 Untersuchten (73,33%) konnte nichts dergleichen festgestellt werden (Tab. 22).

Tabelle 22: Maximaldosis der Alitretinoin-Therapie im Bezug auf die Nebenwirkungen im 2. Behandlungszyklus

	Zahl der Patienten	NW ja	NW nein
30 mg	20	6/20 (30,00%)	14/20 (70,00%)
10 mg	15	4/15 (26,67 %)	11/15 (73,33%)
Gesamt	35	10	25

3.4 1. und 2. Therapiezyklus mit Alitretinoin im Vergleich

3.4.1 Ansprechen

In der Gegenüberstellung des 1. und 2. Therapiezyklus mit Alitretinoin zeigten sich ähnliche Werte für die Arten des Ansprechens (NR/PR/CR). Im ersten Zyklus kam es in 82,91% (97/117) der Fälle zu einer PR, im zweiten Zyklus bei 82,86% (29/35).

Bei 18/117 Patienten (15,38%) konnte im 1. Zyklus eine CR erreicht werden, bei 4/35 Patienten (11,43%) im 2. Zyklus.

Lediglich bei 2/117 Patienten (1,71%) des ersten und 2/35 Patienten (5,71%) des zweiten Zyklus konnte kein Ansprechen auf die Therapie erreicht werden (Tab. 23).

Tabelle 23: Vergleich der Responsetypen im 1. und 2. Behandlungszyklus

	Zahl der Patienten	NR	PR	CR
1. Zyklus	117	2/117 (1,71%)	97/117 (82,91%)	18/117 (15,38%)
2. Zyklus	35	2/35 (5,71%)	29/35 (82,86%)	4/35 (11,43%)

3.4.2 Nebenwirkungen

Im 1. Behandlungszyklus konnten bei 51/117 Patienten (43,59%) Nebenwirkungen dokumentiert werden: Im Vergleich hierzu steht der 2. Behandlungszyklus, bei dem 10/35 Patienten (28,57%) von Nebenwirkungen betroffen waren (Tab. 24).

Tabelle 24: Vergleich der Patienten mit Nebenwirkungen im 1. und 2. Behandlungszyklus

	NW ja	NW nein
1. Behandlungszyklus	51/117 (43,59%)	66/117 (56,41%)
2. Behandlungszyklus	10/35 (28,57%)	25/35 (71,43%)

(NW= Nebenwirkung)

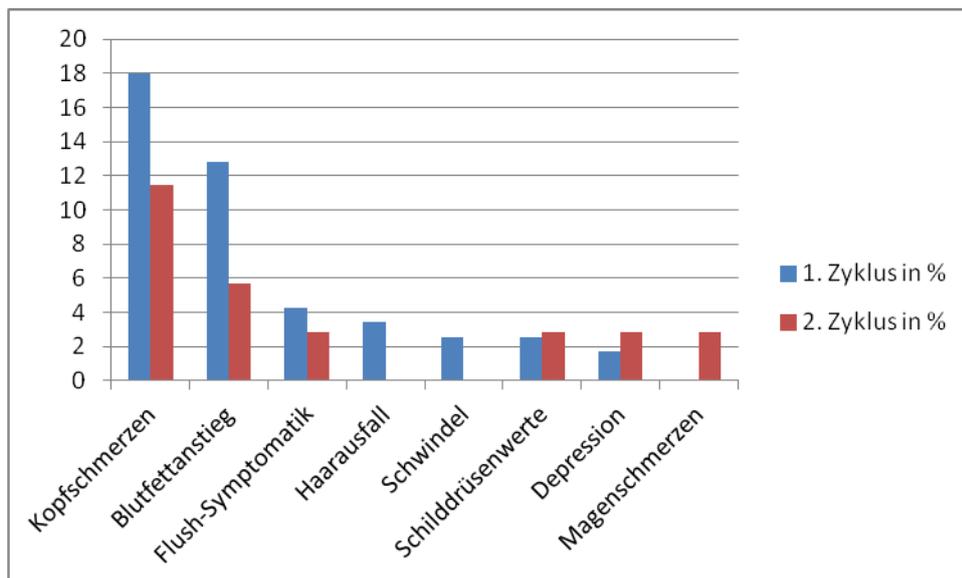
Beim Vergleich der Arten der Nebenwirkungen im ersten und zweiten Behandlungszyklus zeigte sich Folgendes: Im 1. Behandlungszyklus waren Kopfschmerzen mit 21/117 Fällen (17,95%) die häufigste Nebenwirkung, die von Patienten angegeben wurde, gefolgt vom Anstieg der Blutfettwerte, der bei 15/117 Patienten (12,82%) gemessen wurde, sowie einer Flush-Symptomatik, die bei 5/117 Patienten (4,27%) auftrat.

Im 2. Behandlungszyklus stellen wiederum Kopfschmerz die am meisten genannte Nebenwirkung dar: davon waren 4/35 Patienten (11,43%) betroffen. An zweiter und dritter Stelle folgen ebenso der Blutfettanstieg bei 2/35 Patienten (5,71%) sowie eine Flush-Symptomatik bei 1/35 Patienten (2,86%) (Tab. 25, Diagramm 5).

Tabelle 25: Vergleich der Nebenwirkungen im 1. und 2. Zyklus jeweils von den Patienten mit Nebenwirkungen

Nebenwirkung	1. Zyklus	2. Zyklus
Kopfschmerzen	21/117 (17,95%)	4/35 (11,43%)
Blutfettanstieg	15/117 (12,82%)	2/35 (5,71%)
Flush-Symptomatik	5/117 (4,27%)	1/35 (2,86%)
Haarausfall	4/117 (3,41%)	0/35 (0,00%)
Schwindel	3/117 (2,56%)	0/35 (0,00%)
Schilddrüsenwerte	3/117 (2,56%)	1/35 (2,86%)
Depression	2/117 (1,71%)	1/35 (2,86%)
Magenschmerzen	0/117 (0,00%)	1/35 (2,86%)

Diagramm 5: Vergleich der Nebenwirkungen im 1. und 2. Zyklus jeweils von den Patienten mit Nebenwirkungen



3.5 Übersicht über die laborchemischen Veränderungen unter der Therapie mit Alitretinoin

Bei allen Patienten wurden laborchemische Untersuchungen während der Therapie mit Alitretinoin durchgeführt.

Hierbei waren das Gesamt-Cholesterin, die Triglyceride, sowie das TSH von besonderem Interesse.

Zentraler Aspekt der Untersuchung war die Beobachtung der Veränderungen der laborchemischen Werte während der Therapie mit Alitretinoin, nicht eine gezielte Aufführung der absoluten laborchemischen Werte der jeweiligen Patienten.

Es ist zu bemerken, dass nicht jede Veränderung eine Abweichungen außerhalb des Normbereiches darstellte.

3.5.1 Cholesterin

Im Hinblick auf die Veränderung der Cholesterinwerte wurde die Veränderung in verschiedene Abstufungen eingeteilt.

Bei 79/117 Patienten (67,52%) kam es zu einem Anstieg der Werte zwischen 0-50 mg/dl.

Am zweithäufigsten kam eine Veränderung der Laborwerte um 51-150 mg/dl vor, hiervon waren 33/117 Patienten (28,21%) betroffen.

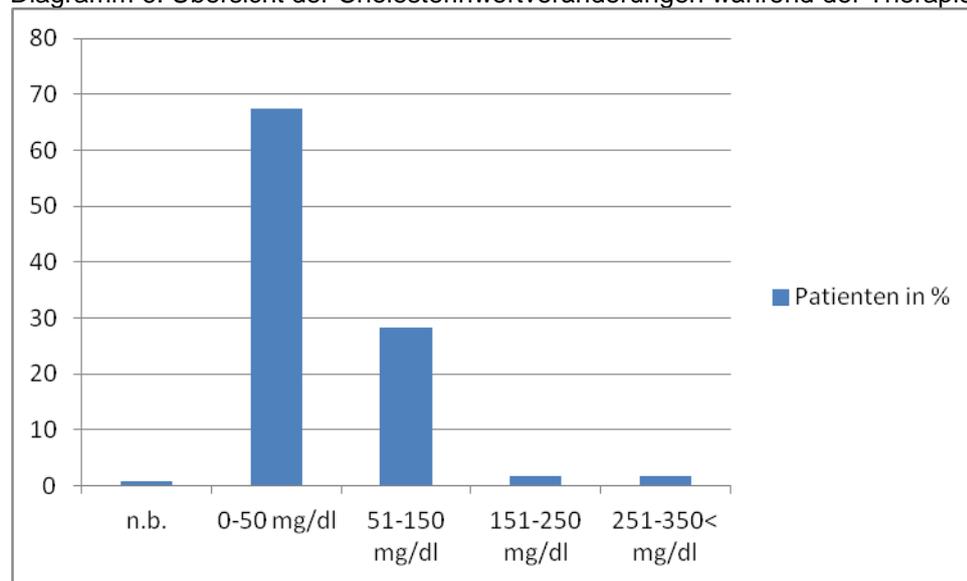
Die größte Veränderung mit einem Anstieg um 391 mg/dl trat bei 1/117 Patienten (0,85%) auf (Tab. 26).

Tabelle 26: Cholesterinwertveränderungen während der Therapie mit Alitretinoin

Vorher/nachher in mg/dl	Patienten n (%)
n.b.	1/117 (0,85%)
0-50	79/117 (67,52%)
51-150	33/117 (28,21%)
151-250	2/117 (1,71%)
251-350<	2/117 (1,71%)

(n.b. = nicht bekannt)

Diagramm 6: Übersicht der Cholesterinwertveränderungen während der Therapie mit Alitretinoin



3.5.2 Triglyceride

Im Bezug auf die Triglyceridwerte waren die häufigsten Anstiege im Bereich zwischen 51-150 mg/dl zu bemerken, die bei bei 42/117 der Patienten (35,90%) auftraten.

Eine Veränderung von 0-50 mg/dl trat bei 38/117 Patienten (32,48%) auf.

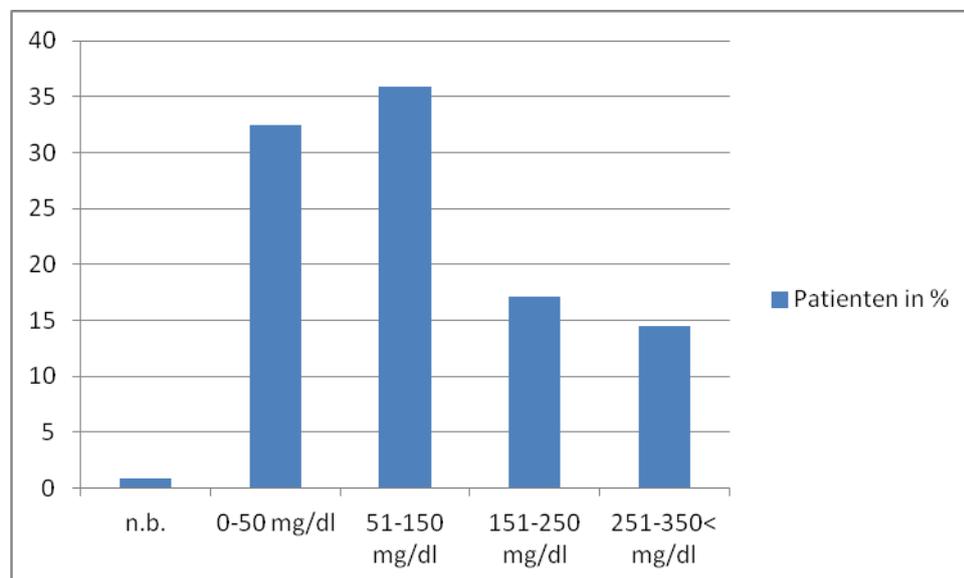
Ein Anstieg von 534 mg/dl betraf 1/117 Patienten (0,85%) (Tab. 27).

Tabelle 27: Triglyceridwertveränderungen während der Therapie mit Alitretinoin

Vorher/nachher in mg/dl	Patienten n (%)
n.b.	1/117 (0,85%)
0-50	38/117 (32,48%)
51-150	42/117 (35,90%)
151-250	20/117 (17,09%)
251-350<	17/117 (14,53%)

(n.b. = nicht bekannt)

Diagramm 7: Übersicht der Triglyceridwertveränderungen während Therapie mit Alitretinoin



3.5.3 Schilddrüsenwerte

Bei den Veränderungen der Schilddrüsenwerte wurde besonders ein Absinken des TSH- Wertes betrachtet. Hier konnte bei 49/117 der Patienten (41,88%) eine Veränderung im relativ geringen Bereich von 0-0,50 $\mu\text{E/ml}$ gemessen werden. Bei 25/117 Patienten (21,37%) fiel eine Verringerung um 0,51-1,00 $\mu\text{E/ml}$ auf.

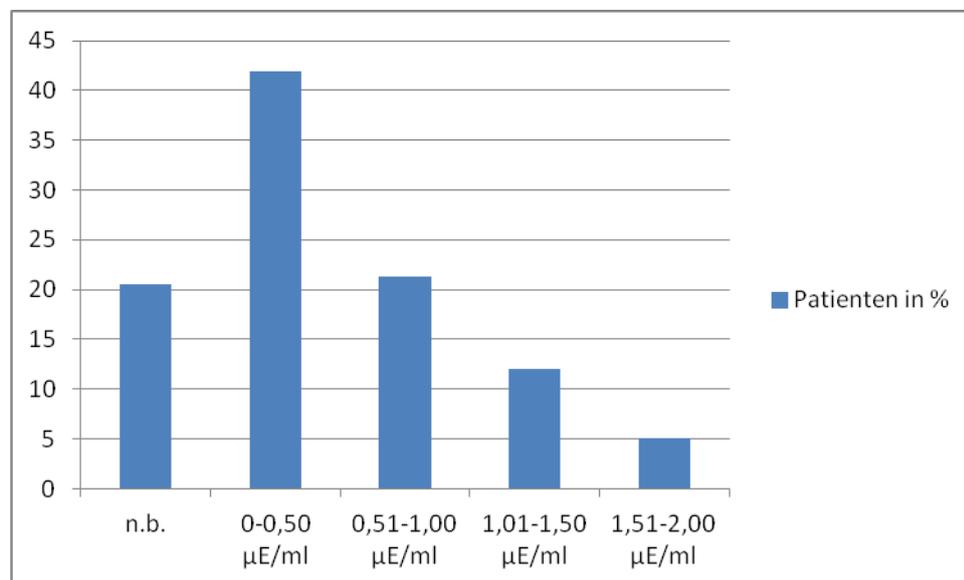
Die größte laborchemisch gemessene Veränderung betrug 3,12 $\mu\text{E/ml}$ und betraf 1/117 Patienten (0,85%) (Tab. 28).

Tabelle 28: TSH-Wert-Veränderung während der Therapie mit Alitretinoin

Vorher/nachher in $\mu\text{E/ml}$	Patienten n (%)
n.b.	24/117 (20,51%)
0-0,50	49/117 (41,88%)
0,51-1,00	25/117 (21,37%)
1,01-1,50	14/117 (11,97%)
1,51-2,00	6/117 (5,13%)

(n.b. = nicht bekannt)

Diagramm 8: Übersicht der TSH-Wert-Veränderung während Therapie mit Alitretinoin



3.5.4 Notwendige nebenwirkungsbezogene systemische Therapie

Bei einigen Patienten wurde aufgrund dieser laborchemischen Veränderungen eine nebenwirkungsbezogene systemische Therapie eingeleitet.

4/117 Patienten (3,42%) erhielten den Cholesterinsenker Simvastatin im ersten Zyklus und 2/35 Patienten (5,71%) im zweiten Zyklus.

Wegen abfallender TSH-Werte erhielt einer von 35 Patienten (2,86%) im 2. Therapiezyklus mit Alitretinoin ein Levothyroxin-Präparat. Im 1. Therapiezyklus war das bei keinem Patienten notwendig gewesen (Tab. 29).

Alle laborchemischen Veränderungen waren vollständig reversibel und blieben für den jeweiligen Patienten unseres Wissens nach ohne Spätfolgen.

Tabelle 29: Übersicht der notwendigen nebenwirkungsbezogenen systemischen Therapie

	Zahl der Patienten	Simvastatin	Levothyroxin	keine Therapie
1. Zyklus	117	4/117 (3,42%)	0/117 (0,00%)	113/117 (96,58%)
2. Zyklus	35	2/35 (5,71%)	1/35 (2,86%)	32/35 (91,43%)

4. DISKUSSION

Ziel der Arbeit war die Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit des Retinoids Alitretinoin bei Patienten mit einem schweren chronischen Handekzem bei Einsatz im Rahmen der klinischen Routine.

Aus vielfachen Gründen werden randomisierte, placebokontrollierte, verblindete klinische Studien als der Goldstandard in der medizinischen Forschung gesehen. Aufgrund der eingeschränkten Studiendauer, des vorgegebenen Endpunktes sowie der sehr strengen Ein- und Ausschlusskriterien ist es jedoch im Rahmen einer klinischen Studie nicht immer möglich alle für den Alltag relevanten Fragenstellungen zuverlässig zu beantworten.

Aus diesen Gründen kann eine retrospektive Auswertung von Krankheitsverläufen unter Alltagsbedingungen zusätzliche interessante und hilfreiche Informationen liefern.

Wir untersuchten daher retrospektiv die Krankengeschichte von 117 Patienten, welche an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Ludwig-Maximilians-Universität München in einem Zeitraum von 5 Jahren mit dem Vitamin A-Derivat Alitretinoin aufgrund eines Handekzems behandelt worden waren.

Von besonderem Interesse war dabei die detaillierte Betrachtung der Zeit bis zum Ansprechen, das Auftreten von Nebenwirkungen, die Veränderung laborchemischer Parameter, Therapiedauer und –wirkeffekt, Rückfallwahrscheinlichkeit sowie etwaige Dosisanpassungen und Therapieabbrüche.

Die Ergebnisse dieser Auswertung wurden mit der aktuellen Literatur zu Alitretinoin beim chronischen Handekzem verglichen.

Die Therapie des schweren chronischen Handekzems mit dem Retinoid Alitretinoin wurde im Rahmen mehrerer klinischer Studien untersucht.

Die Ergebnisse der randomisierten, klinischen, placebokontrollierten Phase III-Studie von Ruzicka T et. al. aus dem Jahr 2008 (Efficacy and safety of oral alitretinoin (9-cis-retinoic acid) in patients with severe chronic hand eczema refractory to topical corticosteroids: results of a randomized double-blind, placebo-controlled, multicenter trial) konnten vergleichend herangezogen werden [27].

Im Rahmen dieser Studie wurden insbesondere die Sicherheit und Verträglichkeit im Hinblick auf die unterschiedlichen Dosierungen von 30 mg und 10 mg Alitretinoin untersucht. Es wurden Aussagen über das Ansprechen der Handekzem-Subtypen, die Art des Ansprechens, die Art und Häufigkeit der Nebenwirkungen sowie die Veränderungen der laborchemischen Parameter gemacht. Untersucht wurden 1032 Patienten über einen Zeitraum von 24 Wochen.

Zur vergleichenden Auswertung von Krankheitsverläufen unter Alltagsbedingungen wurde die nicht-interventionelle Studie von Diepgen T et. al. aus dem Jahr 2012 (Efficacy and tolerability of alitretinoin for chronic hand eczema under daily practice conditions: Results of the TOCCATA open study comprising 680 patients) herangezogen [19].

Hierbei wurden 680 Patienten über einen Zeitraum von 16 Monaten beobachtet. Im Durchschnitt litten die Patienten bereits seit 7 Jahren an Hautkrankheitserscheinungen und waren bereits mit diversen topischen sowie systemischen Substanzen vortherapiert worden. Für die Studie von Interesse waren unter Anderem die Art und Häufigkeit von unerwünschten Nebenwirkungen unter der Therapie mit Alitretinoin.

Die Untersuchung von Ham K et. al. (Real-world experience with alitretinoin in a community dermatology practice setting in patients with chronic hand dermatitis) aus dem Jahr 2014 ähnelt vom Ansatz her unserer Arbeit. Auch hier wurden retrospektiv Krankheitsverläufe von 53 Patienten, welche unter Alltagsbedingungen in Kanada mit Alitretinoin wegen eines Handekzems behandelt worden waren, ausgewertet [51].

Es fand eine detaillierte Dokumentation der dem Alitretinoin vorausgegangenen topischen bzw. systemischen Therapien sowie der Art und Häufigkeit der Nebenwirkungen statt.

Des Weiteren wurden die Ergebnisse von Boni E et. al. (Hand eczema and other inflammatory skin diseases: efficacy of oral alitretinoin) aus dem Jahr 2015 herangezogen [52]. Zentraler Punkt dieser klinischen Studie war die Untersuchung der klinischen Wirksamkeit des Retinoids Alitretinoin im Hinblick auf entzündliche Hautveränderungen an den Händen. Hierbei wurden die Krankheitsverläufe von 41 Patienten unter der Therapie mit Alitretinoin retrospektiv ausgewertet. Von den insgesamt 41 Patienten wurden in deren Untersuchung eine Anzahl von 24 Patienten mit einem Handekzem diagnostiziert, weitere 17 Patienten unterzogen sich einer Alitretinointherapie aufgrund anderer Krankheitsbilder: Psoriasis und Ekzeme, welche ebenso andere Areale des Körpers betrafen.

Die Ergebnisse unserer Untersuchung konnten in Bezug zu den Auswertungen dieser vorangegangenen Studien gesetzt werden. Hierbei wurden nicht nur viele Ergebnisse aus der Literatur bestätigt, sondern auch noch einige neue Erkenntnisse gewonnen.

Zunächst wurde das Ansprechen auf die Therapie mit Alitretinoin allgemein diskutiert: Bei unseren 117 untersuchten Patienten konnte bei 98,29% ein Ansprechen festgestellt werden, lediglich 1,71% Patienten zeigten keinerlei Ansprechen auf die Therapie.

Das bestätigt die dazu vergleichbaren Untersuchungen von Boni E et. al., welche eine Ansprechrate von 72,2% beschrieben[52].

Untersucht wurde darüber hinaus der Zusammenhang der Dauer bis zum ersten Ansprechen im Hinblick auf die vorangegangene Dauer der Erkrankung. Diese Fragestellung wurde bereits in der Studie von Diepgen et. al aus dem Jahr 2012 diskutiert: dort konnte eine Tendenz einer kürzeren Behandlungsdauer bei einer kürzeren vorausgegangenen Krankheitsgeschichte festgestellt werden; („[...], with a tendency to be shorter for patients with a shorter pre-study duration of disease.“) [19].

In unserer Untersuchung konnten diese Tendenz nicht bestätigt werden: es zeigte sich bei allen Patienten am Ehesten ein Ansprechen innerhalb der ersten 1 - 3 Monaten (76,52%), ganz unabhängig von der vorangegangenen Dauer der Erkrankung,

Alitretinoin zeigt unabhängig von der vorangegangenen Krankheitsgeschichte des Patienten in den überwiegenden Fällen ein schnelles und effektives Ansprechen.

In Bezug auf das Ansprechen der verschiedenen Morphesubtypen konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Das hyperkeratotisch-rhagadiforme (97,53%), das dyshidrosiforme (100,00%), sowie die Mischform (100,00%) beider HE-Subtypen zeigten eine ähnliche Ansprechrate (CR + PR).

Im Laufe der Untersuchung von Diepgen T et. al. aus dem Jahr 2012 konnten für alle drei Subtypen ebenso ähnliche Ansprechraten ermittelt werden: („similar response rates (LOCF) were seen for all 3 morphological types, with a slightly higher response rate observed for the hyperkeratotic type“) [19].

Dennoch zeigte sich bei dem vom hyperkeratotisch-rhagadiformen HE sowie mit der Mischform des Handekzems Betroffenen und mit Alitretinoin Behandelten ein größerer Anteil von Patienten, welche ein vollständiges Ansprechen (CR) aufwiesen.

Die Werte unserer Untersuchung zeigen ein vollständiges Ansprechen bei Patienten mit hyperkeratotischem Handekzem in 17,28% der Fälle, bei einer Mischform des Handekzems in 20,00% der Fälle.

Vergleichbare Werte aus der Untersuchung von Diepgen et. al. zeigten ein vollständiges Ansprechen des hyperkeratotisch-rhagadiformen HE in 34,5 % der Fälle.

Betrachtet man jedoch die Dauer bis zum Ansprechen nach Morphe, so zeigt sich, dass das hyperkeratotisch-rhagadiforme Handekzem am schnellsten positiv auf eine Therapie mit Alitretinoin reagierte. Es zeigte in 83,54% der Fälle ein Ansprechen nach < 1 - 3 Monaten.

Im Vergleich dazu stellten sich das dyshidrosiforme Handekzem, sowie die Mischform der beiden HE-Typen als dezent therapieresistenter dar, hier kam es nur in 66,67% bzw. in 53,33 % der Fälle zu einem Ansprechen in den ersten 1 - 3 Monaten.

Dies ist mit der Komplexität der HE-Mischform zu erklären, bei welcher in der Regel nicht nur eine längere Zeit zum Ansprechen, sondern auch insgesamt eine längere Therapiedauer bekannt ist, welche sich hier wiederum bestätigt.

Diese detaillierte Untersuchung war bisher noch nicht Teil vorangegangener Arbeiten und kann so wiederum neue interessante Aufschlüsse über die Komplexität der unterschiedlichen morphologischen Subtypen geben.

Darüber hinaus wurde die Art des Ansprechens je nach Dosierung der Medikation überprüft.

Im ersten Zyklus stellt sich ein signifikant häufigeres Auftreten einer CR bei den Patienten, welche mit 30 mg Alitretinoin behandelt wurden, dar. Dies betraf 19,54% der Patienten mit einer Dosierung von 30mg und nur 3,23 % der Patienten mit einer 10 mg Dosierung.

Es wird deutlich, dass es durch die Therapie mit einer höheren Dosierung des Retinoids Alitretinoin initial häufiger zu einer CR kommt.

Bereits durch die Untersuchungen von Ruzicka T et.al. im Jahr 2008 konnte dokumentiert werden, dass es in der 30 mg Dosierungsgruppe häufiger zu einem vollständigen Ansprechen kommt; („response rates were markedly higher in the alitretinoin 30 mg[...] groups: fig. 2: 22,0 % clear; Alitretinoin 30 mg) [27].

Des Weiteren wurde die Dauer bis zum Ansprechen im Bezug auf die unterschiedlichen Dosierungen des Medikaments untersucht. Hierbei konnten wiederum die 30 mg und 10 mg Dosierung unterschieden werden.

Auch hierbei zeigte sich ein Ansprechen in den ersten 1 - 3 Monaten signifikant häufiger als zu einem späteren Untersuchungszeitpunkt dies jedoch unabhängig von der gewählten Dosis (Ansprechen < 1 - 3 Monate; 30 mg Dosis: 75,29%; Ansprechen < 1 - 3 Monate 10 mg Dosis: 80,00%).

Dies verhält sich kontrovers zu den Ergebnissen aus der klinischen Studie aus dem Jahr 2008 nach Ruzicka et. al., welche ein schnelleres Ansprechen der 30 mg Testgruppe ermittelte („Time to response was significantly shorter in the alitretinoin 30 mg group compared with 10 mg [...].“) [27].

Die ermittelten Ergebnisse unterstreichen, dass Alitretinoin relativ schnell wirksam ist und einem Großteil der Patienten rasche Linderung verschaffen kann.

Nach erfolgreichem Ansprechen auf die Therapie mit Alitretinoin war nun die Dauer bis zum erneuten Aufflammen der Hautveränderungen von großem Interesse.

Hierbei zeigte sich tendenziell ein frühes Wiederaufflammen der Hauterscheinungen in den ersten 1 - 3 Monaten nach Therapieende. Bei einer kurzen Behandlungsdauer (1 - 3 Monate) kam es bei 14/16 Patienten (87,50%) zu einem erneuten Aufflammen in den ersten 1 - 3 Monaten, nur bei 2/16 Patienten (12,50%) kam es später zu einem erneuten Aufflammen der Hautkrankheitserscheinungen.

Im Vergleich dazu konnte bei einer Behandlungsdauer von 9 Monaten und mehr ein späteres Wiederaufflammen festgestellt werden.

Hierbei kam es bei 13/20 Patienten (65,00%) in den ersten 1 - 3 Monaten zu einem Wiederkehren der HV und bei 7/20 Betroffenen (35,00%) dauerte dies 4 Monate oder länger.

Es wird deutlich, dass eine im Vorfeld längere Behandlungsdauer eine längere Dauer bis zum Wiederauftreten der Hautveränderungen bedingt.

Hierzu bestanden noch keine vorangegangenen und dazu vergleichbaren Untersuchungen, die zu den hier untersuchten Ergebnissen in Korrelation gesetzt werden könnten.

Es wurden die unterschiedlichen Dosierungen in Beziehung zur Dauer bis zu einem erneuten Aufflammen gesetzt. Bei beiden Dosierungen kam es in etwa der Hälfte der Fälle zu einem frühen Wiederaufflammen der Hautveränderungen in den ersten 1 - 3 Monaten. Durchschnittlich konnte ein erneutes Auftreten der Läsionen nach 3,1 Monaten ermittelt werden.

Bei einer Dosierung von 30 mg täglich kam es bei 52,94% der Patienten zu einem erneuten Aufflammen in den ersten 1 - 3 Monaten, bei 10 mg war dies bei genau 50,00% der Patienten der Fall.

Bei einem geringen Anteil der Patienten kam es nach einem Zeitraum von 4 oder mehr Monaten zu einem erneuten Aufflammen der Hautveränderungen.

30 mg bieten gegenüber 10 mg offenbar keinen Vorteil im Bezug auf die Dauer der Rezidivfreiheit.

Im Gegensatz zu den hier vorliegenden Ergebnissen, konnte in der Studie nach Ruzicka et. al. von 2008 ein erneutes Aufflammen der HV zu einem späteren Zeitpunkt beobachtet werden. Dies war jedoch ebenso gleichmäßig auf die 30mg (5,5 Monate) und die 10 mg (6,2 Monate) Gruppe verteilt (siehe Ruzicka T et. al 2008; Table 4) [27].

Zudem kam es bei der Therapie mit der 30 mg Dosierung in 32,94% der Fälle und bei der 10 mg Dosierung in 36,67% der Fälle zu gar keiner erneuten Verschlechterung und somit zu keinem Wiederaufflammen der Hautkrankheitserscheinungen.

Des Weiteren konnte ein Rückfall (relapse) dokumentiert werden, welcher sich durch die erneute Notwendigkeit der Einnahme von Alitretinoin kennzeichnete. Im Gegensatz dazu steht das Wiederaufflammen der HV, welches in unserer Untersuchung nicht zwangsläufig einen erneuten Therapiezyklus erforderte

Es wurde die Notwendigkeit eines erneuten Therapiezyklus mit Alitretinoin durch einen Rückfall in Bezug auf die unterschiedlichen Dosierungen in der vorausgegangenen Therapie untersucht.

Hierbei konnte kein signifikanter Unterschied im Bezug auf eine Vorbehandlung mit 30 mg bzw. 10 mg Alitretinoin festgestellt werden.

Es zeigte sich in der 30 mg Gruppe bei 31,03% der Patienten, sowie in der 10 mg Gruppe bei 26,67% die Notwendigkeit eines erneuten Therapiezyklus. Somit zeigt sich in unseren Untersuchungen, dass durch eine Therapie mit einer höheren Dosis im Vergleich zur niedrigeren in Bezug auf das Auftreten eines Rückfalls, kein Vorteil entsteht.

Das Auftreten von Nebenwirkungen wurde gesondert untersucht.

Es konnten keine unerwarteten oder schweren Nebenwirkungen festgestellt werden. Nebenwirkungen traten insgesamt bei 43,22% der behandelten Patienten auf.

Davon stellten Kopfschmerzen die am häufigsten berichtete Nebenwirkung dar, sie wurden bei 17,95% der Patienten dokumentiert.

Ein Anstieg der Blutfettwerte war die am zweithäufigsten dokumentierte Nebenwirkung, dies war bei 12,82% der Patienten der Fall.

Ähnliche Werte in Bezug auf die Untersuchung der Nebenwirkungen unter Alitretinointherapie konnten auch schon die nicht-interventionelle Studie nach Diepgen T et. al. aus dem Jahr 2012 (Kopfschmerzen: 7,50%; Blutfettwerte: 4,90%) und die klinisch-randomisierte Studie von Ruzicka T et. al. aus dem Jahr 2008 (Kopfschmerzen: 13,47%; Blutfettwerte: 1,45%) zeigen [19,27].

Betrachtet man die eingesetzte Maximaldosis des Medikaments in Bezug auf die Verträglichkeit, so wird eine bessere Verträglichkeit der Therapie mit einer 10 mg Dosierung erkennbar.

Bei der Therapie mit der 30 mg Dosierung kommt es in 46,23% zu Nebenwirkungen, wohingegen es bei der 10 mg Dosierung nur in 18,18% der Fälle zu unerwünschten Begleiterscheinungen kommt.

Hierbei wird die bessere Verträglichkeit der 10 mg Dosierung deutlich, was bereits durch die klinische Studie nach Ruzicka T et. al. aus dem Jahr 2008 belegt werden konnte (30 mg Testgruppe mit Nebenwirkungen: 32%, 10 mg Testgruppe mit Nebenwirkungen: 16 %) [27].

Die detaillierte Untersuchung der laborchemischen Parameter während der Therapie stellt einen essentiellen Teil der Untersuchungen dieser Arbeit dar.

Es wurde analysiert, wie viele Patienten eine Veränderung ihrer laborchemischen Parameter erfuhren und in welchem Bereich sich diese bewegten.

Von besonderem Interesse war dabei eine Veränderung der Cholesterin-, Triglycerid- sowie der Schilddrüsenwerte.

Die randomisierte, klinische, Placebo-kontrollierte Phase-III- Studie von Ruzicka et. al. aus dem Jahr 2008 befasste sich ebenfalls mit Veränderungen der laborchemischen Parameter (Cholesterin, Triglyceride, TSH) unter Alitretinointherapie. Es wurde jedoch keine detaillierte Abstufung der Wertveränderungen dokumentiert, weswegen hier kein direkter Vergleich stattfinden kann.

Bei den 117 behandelten und untersuchten Patienten konnten bei 99,15% der Patienten Cholesterinwertveränderungen festgestellt werden.

Der Großteil der Veränderungen bewegte sich im unteren Bereich von 0-50 mg/dl: hierzu zählten 67,52% der Patienten (79/117).

Diese Werte konnten zeigen, dass es zwar zu laborchemischen Veränderungen kommt, sich diese jedoch in einem geringen Bereich bewegen.

Von den 117 behandelten Patienten konnten bei 99,15% der Patienten Triglyceridwertveränderungen dokumentiert werden.

Der Anstieg der Triglyceride bewegte sich in 32,48% der Fälle (38/117) im niedrigen Bereich von 0-50 mg/dl und in 35,90% der Fälle (42/117) im Bereich von 51-150 mg/dl.

Auch diese Werte zeigen, dass es im Rahmen der Therapie mit Alitretinoin zu Veränderungen der Triglyceridwerte kommen kann, diese jedoch in diesem geringen Umfang größtenteils keiner ärztlichen Intervention bedurften.

Es konnten bei 79,49% der Patienten TSH-Wert-Veränderungen festgestellt werden.

Bei 20,51% der Patienten wurden die TSH-Werte im Rahmen der laborchemischen Untersuchungen nicht lückenlos abgeklärt und konnten somit nicht dokumentiert werden. Es ist daher zu bemerken, dass sich bei allen untersuchten Patienten TSH-Wert-Veränderungen ermitteln ließen.

Der Abfall der TSH-Werte bewegte sich bei 41,88% der Patienten (49/117) in einem Bereich zwischen 0-0,05 $\mu\text{E/ml}$.

Auch hier zeigte sich der Großteil der Veränderungen in einem äußerst niedrigen Bereich.

Im Verlauf von laborchemischen Untersuchungen kommt es in aller Regel zu geringen, aber natürlichen Schwankungen der ermittelten Werte: diese Abweichungen führten in unseren Auswertungen jedoch lediglich in seltenen Fällen in einen pathologischen Bereich.

Aufgrund der laborchemischen Veränderungen wurde in einigen wenigen Fällen eine zusätzliche systemische Therapie eingesetzt. Im 1. Zyklus bedurften jedoch 96,58% der Patienten keinerlei zusätzlicher systemischer Therapie. 3,42% der Patienten wurde zur Senkung der Blutfettwerte der Cholesterinsenker Simvastatin verordnet.

Im 2. Zyklus kam es bei 91,43% der Patienten zu keiner zusätzlich nötigen systemischen Therapie. 5,71% der Patienten bedurften wiederum der Einnahme von Simvastatin und 2,86% der Patienten nahmen aufgrund des Absinkens der TSH-Werte ein Levothyroxin-Präparat ein.

Die Einnahme der Medikamente war in allen genannten Fällen vorübergehend und konnte nach Besserung der Blutwerte wieder abgesetzt werden.

Im 1. Behandlungszyklus kam es aufgrund von unerwünschten Begleiterscheinungen in 19/117 Fällen (16,24%) zu einem Therapieabbruch.

Als vorwiegender Faktor konnte in 5/19 Fällen (26,32%) eine Erhöhung der Blutfettwerte dokumentiert werden, gefolgt von Kopfschmerzen und Übelkeit in 3/19 Fällen (15,79%). In unserer Untersuchung führte eine Erhöhung der Blutfettwerte in 5/117 Fällen (4,27%) zu einem Therapieabbruch.

Im Vergleich dazu stehen die Ergebnisse der nicht-interventionellen Studie nach Diepgen T et.al. aus dem Jahr 2012, in welcher es bei 9/680 Behandelten (1,32%) zu einem vorzeitigen Therapieabbruch aufgrund einer übermäßigen Erhöhung der Blutfettwerte kam [19].

Des Weiteren brachen in unserer Untersuchung 3/117 Patienten (2,56%) des gesamten Kollektivs die Alitretinointherapie in Folge von Kopfschmerzen ab.

Ähnliche Abbruchraten aufgrund von Kopfschmerzen konnten schon durch die Untersuchung von Ruzicka T et.al. im Jahr 2008 (5%), sowie die Studie nach Diepgen T et. al. im Jahr 2012 (3,82%) festgestellt werden [27, 19].

Einen besonderen Stellenwert im Rahmen unserer Untersuchung hat die detaillierte Auswertung eines 2. Therapiezyklus mit Alitretinoin bei Patienten, welche einen Rückfall erlitten hatten. Dazu sind nur wenige Daten in der Literatur bisher vorhanden.

Im Hinblick auf die detaillierte Dokumentation des 2. Therapiezyklus mit Alitretinoin konnten wiederum viele interessante Fragestellungen beantwortet werden.

Das Patientenkollektiv des 2. Zyklus setzt sich aus 35 mit Alitretinoin behandelten Patienten zusammen (29,91% der Patienten des 1. Behandlungszyklus), welche aufgrund eines Rückfalls eines erneuten Therapiezykluses bedurften.

Auch im 2. Therapiezyklus mit Alitretinoin stellte sich ein häufigeres Auftreten eines vollständigen Ansprechens bei den Patienten mit einer 30 mg Dosierung dar. Dies betraf 14,29% der Patienten mit einer Dosierung von 30 mg und nur 7,14 % der Patienten mit einer 10 mg Dosierung (vgl. 1. Zyklus: CR 30 mg Dosis: 19,54%; CR 10 mg Dosis: 3,23%).

Zudem zeigte sich, dass 94,29% der Patienten im 2. Behandlungszyklus mit Alitretinoin mehr oder weniger auf die Therapie ansprachen (PR oder CR) und somit lediglich 5,71% der Patienten nicht von einem zweiten Zyklus profitieren konnten (vgl. 1.Zyklus CR/PR: 98,29%).

Dies verdeutlicht die Wirksamkeit auch bei Wiederaufnahme der Therapie mit Alitretinoin und kann somit die Entscheidung für die erneute Behandlung nach bereits erfolgter Therapie rechtfertigen.

Ein Patient, der einmal auf die Therapie positiv anspricht, spricht mit Wahrscheinlichkeit erneut darauf an.

Es konnte wiederum die Dauer bis zum Ansprechen im Bezug auf die Dosierungen von Alitretinoin ausgewertet werden.

Auch im 2. Zyklus zeigte sich hier erneut ein deutlicher Trend zum frühen Ansprechen in den ersten 1-3 Monaten der Therapie.

Dieses Ansprechen war wiederum unabhängig von der gewählten Dosierung der Therapie mit Alitretinoin.

Bei den mit 30 mg behandelten Patienten zeigte sich innerhalb der ersten drei Monate ein Ansprechen bei 78,95% der untersuchten Patienten.

Ähnliche Werte konnten für die 10 mg Dosierung ermittelt werden: hierbei kam es innerhalb der ersten drei Monate bei 78,57% der Patienten zu einer positiven Reaktion im Sinne eines Ansprechens (PR oder CR).

Es lässt sich erkennen, dass es zu keinem Gewöhnungseffekt an den Wirkstoff Alitretinoin kommt. Es zeigte sich auch bei Wiederaufnahme der Therapie ein nahezu genauso schnelles Ansprechen wie im 1. Zyklus (1. Zyklus: Ansprechen < 1 - 3 Monate 30 mg Dosis: 75,29%; Ansprechen < 1 - 3 Monate 10 mg Dosis: 80,00%; 2. Zyklus: Ansprechen < 1 - 3 Monate 30 mg Dosis: 78,95%; Ansprechen < 1 - 3 Monate 10 mg Dosis: 78,57%).

Des Weiteren konnte durch einen Vergleich des 1. und 2. Therapiezyklus mehr Aufschluss über die Wirksamkeit und Verträglichkeit und somit auch die Rechtfertigung einer Wiederaufnahme der Therapie gegeben werden.

Im 2. Behandlungszyklus konnten bei 28,57% der Patienten unerwünschte Begleiterscheinungen festgestellt werden (vgl. 1. Zyklus: 43,22%).

Auch hier konnten Kopfschmerzen als die häufigste Nebenwirkung dokumentiert werden, hiervon betroffen waren 11,43% der Patienten (vgl. 1. Zyklus: 17,95%).

Die zweithäufigste Nebenwirkung war, wie auch im 1. Therapiezyklus, der Anstieg der Blutfettwerte, von dem 5,71% der Patienten betroffen waren (vgl. 1. Zyklus: 12,82%).

Es ist deutlich zu erkennen, dass es bei Wiederaufnahme der Therapie zu keiner Steigerung der unerwünschten Effekte kam. Ferner kann man sagen, dass die unerwünschten Nebenwirkungen im 2. Behandlungszyklus sogar in ihrer Zahl abnahmen.

Trotz aller Sorgfalt und gewissenhaften Auswertung hat eine retrospektive Untersuchung von Patientenakten auch Limitationen.

Bereits bei der Dokumentation kann es zu einer unvollständigen Aufzeichnung oder ungenauen Diagnosestellung kommen. An dieser Stelle ist zu erwähnen, dass die Anzahl der in der Klinik- und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie untersuchten Patienten mit Handekzem ein Vielfaches des letztlich für die Arbeit ausgewählten Patientenpools betrug, da nur Akten mit vollständiger, lückenloser und eindeutiger Dokumentation in die Auswertung einbezogen wurden.

Durch unterschiedliche Ärzte in Spezialsprechstunde und Allgemeinambulanz kommt es so zu einer gewissen Variabilität der Aufzeichnungscharakteristik.

Das zum Teil unregelmäßige Erscheinen der Patienten in der Sprechstunde stellt eine weitere Hürde dar. So können Laborwerte oder Hautbefunde nicht immer lückenlos dokumentiert und dann auch keine durchgehende Kontrolle sichergestellt werden.

Auch der Patient ist als mögliche Fehlerquelle zu berücksichtigen.

Die korrekte Einnahme des Medikaments kann nicht hundertprozentig beurteilt werden und ist daher als weitere mögliche Ursache für Ungenauigkeiten anzuführen.

Es konnte darüber hinaus nicht immer überprüft werden, ob ein Patient aktiv Hautschutzmaßnahmen und eine rückfettende oder pflegende Basistherapie durchführte oder sich weiterhin handekzemfördernden Noxen oder Allergenen aussetzte.

Jeder Mensch beurteilt seinen eigenen derzeitigen Gesundheitszustand zudem in anderer Art und Weise. So geben manche Patienten Nebenwirkungen an, bei denen ein anderer Patient unter Umständen nichts Negatives bemerkt hätte.

Zusammenfassend ist daher zu sagen, dass sowohl der behandelnde Arzt als auch der Patient selbst als Fehlerquelle zu berücksichtigen sind.

Zur Verbesserung der Methodik wäre für weitere Untersuchungen eine einheitliche Aufzeichnungscharakteristik als Standard in der ambulanten Versorgung von Patienten mit chronischen Hauterkrankungen generell sinnvoll.

Trotz aller Limitationen sind auch die Vorteile retrospektiver Studien zu erwähnen.

Retrospektive klinische Studien sind in der Regel ethisch unbedenklich und mit einem deutlich geringeren Kostenfaktor verbunden als kontrollierte klinische Studien.

Zudem können sie meist schnell durchgeführt werden, da eine Auswertung von Patientenakten oder Fragebögen keiner zeitlichen Einschränkung unterliegt und so auch relativ zeitnah zur Klärung wichtiger Fragestellungen beitragen.

Für die Qualität unserer Auswertung trotz aller potentiellen Limitationen spricht, dass sich zahlreiche Ergebnisse mit denen klar und einheitlich dokumentierter klinischer Studien decken. Darüber hinaus konnten zahlreiche Erkenntnisse, welche von praktischer Relevanz für die Betreuung von Handekzempatienten während der Therapie mit Alitretinoin im klinischen Alltag sind, gewonnen werden.

Speziell im Bezug auf die Wirksamkeit konnten durch genaue Angabe der Art des Ansprechens, der Dauer bis zum Ansprechen und der Dauer der hauterkrankungsfreien Zeit nach Therapie, detaillierte Aussagen für die Therapie mit Alitretinoin getroffen werden.

Diese sind nicht zuletzt für den betroffenen Patienten wichtig, um eine klare Vorstellung von der bevorstehenden Therapie zu bekommen.

Auch der Vergleich der unterschiedlichen Dosierungen des Medikaments hinsichtlich Wirkung und Ansprechen sowie die Auswertung der laborchemischen Veränderungen konnten einen genaueren Einblick in die Sicherheit und Verträglichkeit liefern.

Jede medikamentöse Behandlung eines Patienten sollte stets kritisch betrachtet und vor dem Beginn der Therapie anhand ihrer Vor- und Nachteile abgewogen werden.

Hierzu sollten klinische Studien, sowie Studien unter Alltagsbedingungen die Grundlage für die jeweiligen Therapieoptionen bilden.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Das chronische Handekzem (CHE) ist eine häufige entzündliche, nicht infektiöse und persistierende Erkrankung der Haut an den Händen. Hierbei können plantar, palmar, sowie interdigital schmerzhaft Risse oder juckende Bläschen entstehen.

Ätiologisch betrachtet geht man davon aus, dass eine Beeinträchtigung der dermo-epidermalen Funktionseinheit an den Händen eine wesentliche Rolle bei der Entstehung eines CHE spielt. Diese Beeinträchtigung kann durch den Kontakt mit exogenen Noxen wie Wasser, Schadstoffen oder Chemikalien hervorgerufen werden. Zudem spielen der Kontakt mit Allergenen aber auch eine endogene Disposition im Sinne einer genetischen Prädisposition eine große Rolle.

Aufgrund der multifaktoriellen Ursachen der Erkrankung stellt sich eine effektive und nachhaltig wirkungsvolle Therapie als oftmals große Herausforderung für Patient und Behandler dar. Eine Behandlungsalternative bei unzureichendem Ansprechen auf topische Glukokortikosteroide stellt das seit November 2008 in Deutschland speziell für die Therapie des schweren, chronischen Handekzems zugelassene Retinoid Alitretinoin dar.

Die therapeutische Effektivität des Retinoids Alitretinoin liegt der biologischen Aktivität der Vitamin A-Derivate an zwei spezifischen zellkernständigen Rezeptorfamilien zugrunde: zum einen am Retinsäurerezeptor (RAR) und zum anderen am Retinoid-X-Rezeptor (RXR).

Ziel der Arbeit war die möglichst detaillierte Untersuchung der Wirkung und Verträglichkeit einer systemischen Therapie mit Alitretinoin durch retrospektive Auswertung der Krankheitsverläufe von 117 Handekzempatienten der Klinik und Poliklinik der Dermatologie und Allergologie der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Insbesondere das Auftreten von Nebenwirkungen, laborchemische Veränderungen, eine genaue Untersuchung der unterschiedlichen Dosierungen von Alitretinoin hinsichtlich Ansprechen und Therapiedauer sowie die genaue Dokumentation von Rückfall und Wiederbehandlung im Rahmen eines 2. Therapiezyklus waren von Interesse.

Es zeigte sich, dass ein großer Teil der Patienten dieser Untersuchung von einer Behandlung mit Alitretinoin profitieren konnte.

Die Nebenwirkungen waren, wie schon aus anderen Studien bekannt, in erster Linie Kopfschmerzen und Blutfettanstieg, welche nur in 6,84% der Fälle zu einem Therapieabbruch führten.

Bei der Behandlung mit der höheren Dosis von 30 mg kam es häufiger zu einem vollständigen Ansprechen als mit einer Dosis von 10 mg.

Im Hinblick auf das generelle Ansprechen auf die Therapie mit Alitretinoin konnten keine Unterschiede festgestellt werden. In unserer Untersuchung stellt sich ein Ansprechen unabhängig von der gewählten Dosis (30 mg oder 10 mg) relativ zeitgleich ein. Es zeigte sich generell vermehrt ein schnelles Ansprechen der Patienten auf die Therapie mit Alitretinoin in den ersten 1 - 3 Monaten. Die in anderen Studien vorbeschriebene Tendenz einer kürzeren Behandlungsdauer nach einer kürzeren Krankheitsdauer ließ sich in unserer Untersuchung nicht bestätigen.

Die Dauer bis zum erneuten Aufflammen der Hautveränderungen nach erfolgreichem Ansprechen war bei beiden Dosierungen vergleichbar, ebenso die Notwendigkeit eines erneuten Therapiezyklus bei Auftreten eines Rezidivs des schweren chronischen Handekzems.

Nach Auswertung der beiden Zyklen konnte kein Gewöhnungseffekt an das Medikament oder eine negative Wirkungsänderung festgestellt werden, welche eine erneute Therapie unwirksam oder unbegründet machen würden.

Im Bezug auf die Verträglichkeit konnte gezeigt werden, dass Patienten, die mit der 10 mg Dosis behandelt wurden insgesamt über weniger unerwünschte Begleiterscheinungen berichteten.

Die detaillierte Auswertung der laborchemischen Werte konnte neue Erkenntnisse über die Art der Veränderungen während der Therapie mit Alitretinoin geben. Es wurde ersichtlich, dass sich die Abweichungen größtenteils in sehr geringem Umfang bewegten.

Die Ergebnisse unserer Untersuchung stehen größtenteils im Einklang zu den Daten aus bisher publizierten klinischen Studien und nicht-interventionellen Studien.

Die Entscheidung zur Aufnahme der Therapie muss natürlich immer abhängig vom individuellen Risikoprofil und der Intensität des Leidensdrucks des jeweiligen Patienten getroffen werden.

„Es ist nicht genug, zu wissen, man muss es auch anwenden;

es ist nicht genug, zu wollen, man muss es auch tun.“

- Johann Wolfgang von Goethe -

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. **Coenraads PJ** (2012) Hand eczema. *N Engl J Med* 367: 1829-1837
2. **Apfelbacher C, Molin S, Weisshaar E, Bauer A, Elsner P, Mahler V, Weiß M, Ruzicka T, Diepgen T L** (2014) Characteristics and provision of care in patients with chronic hand eczema: updated data from the CARPE registry. *Acta Derm Venereol* 94: 163-167
3. **Hornstein OP, Bäurle G** (1987) Das chronische Handekzem: Diagnostik und Therapie. In: Braun-Falco O, Schill WB (Hrsg.) Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie, Bd. 11, Springer, Heidelberg, S 13-25
4. **Diepgen TL, Elsner P, Schliemann S, Fartasch M, Köllner A, Skudlik C, John SM, Worm M** (2009) Guideline on the management of hand eczema ICD-10 Code: L20. L23.L24. L25. L30. *J Dtsch Dermatol Ges* 7, Suppl 3: 1-16
5. **Apfelbacher C, Akst W, Molin S, Schmitt J, Bauer A, Weisshaar E, Mahler V, Treichel S, Ruzicka T, Luger T, Elsner P, Diepgen T L** (2011) CARPE: a registry project of the German Dermatological Society (DDG) for the characterisation and care of the chronic hand eczema. *JDtsch Dermatol Ges* 9: 682-688
6. **Diepgen TL, Andersen KE, Brandao FM, Bruze M, Bruynzeel DP, Frosch P, Gonçalo M, Goossens A, Le Coz CJ, Rustemeyer T, White IR, Agner T; European Environmental and Contact Dermatitis Research Group** (2009) Hand eczema classification: a cross-sectional, multicentre study of the aetiology and morphology of hand eczema. *Br J Dermatol* 160:353-358
7. **Apfelbacher C J, Diepgen T L** (2011) Versorgungsforschung am Beispiel des Handekzems. *Hautarzt* 91: 196-200
8. **Coenraads PJ, Nater JP, van der Lende R** (1983) Prevalence of eczema and other dermatoses of the hands and arms in the Netherlands. Association with age and occupation. *Clin Exp Dermatol* 8: 495-503

9. **Meding B, Jarvholm B** (2002) Hand eczema in Swedish adults - changes in prevalence between 1983 and 1996. *J Invest Dermatol* 118: 719-723
10. **Diepgen TL, Andersen KE, Brandao FM et al.** (2009) Hand eczema classification: a cross-sectional, multicentre study of the aetiology and morphology of hand eczema. *Br J Dermatol* 160: 353-358
11. **Diepgen TL, Coenraads PJ** (1999) The epidemiology of occupational contact dermatitis. *Int Arch Occup Environ Health* 72: 496-506
12. **Ibler K S, Jemec G B E, Flyvholm M-A, Diepgen T L, Jensen A, Agner T** (2012) Hand eczema: prevalence and risk factors of hand eczema in a population of 2274 healthcare workers. *Contact dermatitis* 67: 200-207
13. **Smit HA, Burdorf A, Coenraads PJ** (1993) Prevalence of hand dermatitis in different occupations. *Int J Epidemiol* 22: 288-293
14. **Thyssen JP, Johansen JD, Linneberg A, Menne T** (2010) The epidemiology of hand eczema in the general population – prevalence and main findings. *Contact Dermatitis* 62: 75-87
15. **Mirabelli MC, Vizcaya D, Marti Margarit A, Antó JM, Arjona L, Barreiro E, Orriols R, Gimenez-Arnau A, Zock JP** (2012) Occupational risk factors for hand dermatitis among professional cleaners in Spain. *Contact dermatitis* 66: 188-196
16. **Vanstreels L, Merk HF** (2012) Proteinkontaktdermatitis bei einem Fleischer. *Hautarzt* 63: 926-928
17. **Stutz N, Becker D, Jappe U, John SM, Ladwig A, Spornraft-Ragaller P, Uter W, Löffler H** (2009) Nurses' perceptions of the benefits and adverse effects of hand disinfection: alcohol-based hand rubs vs. hygienic handwashing: a multicenter questionnaire study with additional patch testing by German Contact Dermatitis Research Group. *Br J Dermatol* 160: 565-572
18. **Ling TC, Coulson IH** (2002) What do trainee hairdressers know about hand dermatitis? *Contact Dermatitis* 47: 227-231

19. **Diepgen TL, Pfarr E, Zimmermann T** (2012) Efficacy and Tolerability of Alitretinoin for Chronic Hand Eczema Under Daily Practice Conditions: Results of the TOCCATA Open Study Comprising 680 Patients. *Acta Derm Venereol* 92: 251-255
20. **Augustin M, Kuessner D, Purwins S, Hieke K, Posthumus J, Diepgen TL** (2011) Cost-of-illness of patients with chronic hand eczema in routine care: results from a multicenter study in Germany. *Br J Dermatol* 165: 845-851
21. **Van der Meer EW, Boot C R, Jungbauer FH, van der Klinik J J, Rustemeyer T, Coenraads P J, van der Gulden J W, Anema J R** (2011) Hands4U: a multifaceted strategy to implement guideline-based recommendations to prevent hand eczema in health care workers: design of a randomised controlled trial and (cost) effectiveness evaluation. *BMC Public Health* 11: 669
22. **Mortz CG, Lauritsen JM, Bindslev-Jensen C, Andersen KE** (2001) Prevalence of atopic dermatitis, asthma, allergic rhinitis, and hand and contact dermatitis in adolescents. The Odense Adolescence Cohort Study on Atopic Diseases and Dermatitis. *Br J Dermatol* 144: 523-532
23. **Straff W, Schnuch A.** (2006) Umweltbedingte Kontaktallergien.
Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz
49: 796-803
24. **Przybilla B, Rueff F.** (2005) Toxische und allergische Kontaktdermatitis. In: Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf W, Landthaler M (Hrsg.) *Dermatologie und Venerologie*, 5. Auflage, Springer, Heidelberg, S 341-370
25. **Diepgen TL** (2006) Rund um die Therapie: Handekzeme. In: Plewig G, Thomas P (Hrsg.) *Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie*, Bd. 20, Springer, Heidelberg, S 409-419

26. **Bissonnette R, Diepgen TL, Elsner P, English J, Graham-Brown R, Homey B, Luger T, Lynde C, Maares J, Maibach H I** (2010) Redefining treatment options in chronic hand eczema (CHE). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 24, Suppl 3: 1-20
27. **Ruzicka T, Lynde CW, Jemec GBE, Diepgen T, Berth-Jones J, Coenraads PJ, et al.** (2008) Efficacy and safety of oral alitretinoin (9-cis retinoic acid) in patients with severe chronic hand eczema refractory to topical corticosteroids: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Br J Dermatol* 158: 808-817
28. **Held E, Skoet R, Johansen JD, Agner T** (2005) The hand eczema severity index (HECSI): a scoring system for clinical assessment of hand eczema. A study of inter- and intraobserver reliability. *Br J Dermatol* 152: 302-307
29. **Molin S, Diepgen TL, Ruzicka T, Prinz JC** (2011) Diagnosing chronic hand eczema by an algorithm: a tool for classification in clinical practice. *Clin Exp Dermatol* 36: 595-601
30. **Breit R, Leutgeb Ch, Bandmann HJ** (1972) Zum neurodermitischen Handekzem. *Archiv für dermatologische Forschung* 244: 353-354
31. **Agner T, Andersen KE, Brandao FM, et al.** (2008) Hand eczema severity and quality of life: a cross-sectional, multicentre study of hand eczema patients. *Contact Dermatitis* 59: 43-47
32. **Ockenfels H M, Seemann U, Goos M** (1998) Kontaktekzeme bei Hausfrauen. *Hautarzt* 49: 280-290
33. **Finlay AY, Khan GK** (1994) Dermatology Life Quality Index (DLQI) – a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 19: 210-216
34. **Cvetkovski RS, Zachariae R, Jensen H, Olsen J, Johansen JD, Agner T** (2006) Quality of life and depression in a population of occupational hand eczema patients. *Contact Dermatitis* 54: 106-111

35. **Yu M, Han TY, Lee JH, Son SJ** (2012) The Quality of Life and Depressive Mood among Korean Patients with Hand Eczema. *Ann Dermatol* 24: 430-437
36. **Fowler JF, Ghosh A, Sung J, Emani S, Chang J, Den E, Thorn D, Person J, Duh MS** (2006) Impact of chronic hand dermatitis on quality of life, work productivity, activity impairment and medical costs. *J Am Acad Dermatol* 54: 448-457
37. **Coenraads PJ, Bouma J, Diepgen TL** (2004) Lebensqualität bei Patienten mit berufsbedingten Handekzemen. *Hautarzt* 55: 28-30
38. **Brans, R, Hübner A, Gediga G, John SM** (2015) Prevalence of foot eczema and associated occupational and non-occupational factors in patients with hand eczema. *Contact Dermatitis* 73: 100-107
39. **Darsow U, Abeck D, Ring J** (1997) Allergie und atopisches Ekzem: Zur Bedeutung des „Atopie-Patch-Tests“; *Hautarzt* 48: 528-535
40. **Zuberbier T** (2005) Diagnostik bei atopischem Ekzem. In: Plewig G, Kaudewitz P, Sander CA (Hrsg.) *Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie*, Bd. 19, Springer, Heidelberg, S 214-216
41. **Soost S, Worm M** (2009) Therapie berufsbedingter Hauterkrankungen. *Hautarzt* 60: 718-721
42. **Bissonnette R, Worm M, Gerlach B, Guenther L, Cambazard F, Ruzicka T, Maares J Brown TC** (2010) Successful retreatment with alitretinoin in patients with relapsed chronic hand eczema. *Br J Dermatol* 162: 420-426
43. **Dirschka T, Reich K, Bissonnette R, Maares J, Brown T, Diepgen TL** (2011) An open-label study assessing the safety and efficacy of alitretinoin in patients with severe chronic hand eczema unresponsive to topical corticosteroids. *Clin Exp Dermatol* 36: 149-154
44. **Molin S, Ruzicka T** (2008) Alitretinoin: a new treatment option for chronic refractory hand eczema. *Hautarzt* 59: 703-709

45. **Molin S, Ruzicka T.** (2012) Retinoids. In: Rustemeyer T, Elsner P, John SM, Maibach HI (Hrsg.) *Kanerva's Occupational Dermatology*, 2. Auflage, Springer, Heidelberg, S 1023-1034
46. **Schmitt-Hoffmann AH, Roos B, Sauer J, Schleimer M, Kovacs T, Stoeckel K, Maares J** (2011) Influence of food on the pharmacokinetics of oral alitretinoin (9-cis-retinoic acid). *Clin Exp Dermatol* 36: 18-23
47. **Toctino Summary of Product Characteristics** (2008) Onlineversion: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/21177//SPC/Toctino+10mg+and+30mg+soft+capsules/>
48. **Drewe J, Schulz V** (2010) Wechselwirkung zwischen Johanniskraut und „Pille“: Kommentar zur Interpretation der Johanniskraut-Interaktionsstudie durch Prof. Volker Schulz. *Z Phytother* 31: 143-144
49. **Diepgen TL** (2008) Chronic hand eczema: epidemiology and therapeutic evidence. *Hautarzt* 59: 683-68
50. **Cvetkovski RS, Zachariae R, Jensen H, Olsen J, Johansen JD, Agner T** (2006) Prognosis of occupational hand eczema: a follow-up study. *Arch Dermatol* 142: 305-311
51. **Ham K, Maini P, Gooderham MJ** (2014) Real-World Experience with Alitretinoin in a Community Dermatology Practice Setting in Patients with Chronic Hand Dermatitis. *J Cutan Med Surg* 18: 332-336
52. **Boni E, Pattini S, Guanti M, Giusti F, Pellacani G, Pepe P** (2015) Hand eczema and other inflammatory skin diseases: efficacy of oral alitretinoin. *Clinical and Translational Allergy* 5, Suppl 1: O23

7. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AH	Antihistaminika
AM	Antimykotika
APC	antigenpräsentierende Zellen
CHE	chronisches Handekzem
CI	Calcineurininhibitoren
CR	complete response (vollständiges Ansprechen)
GS	Gerbstoffe
HV	Hautveränderung
KS	Kortikosteroide
NR	no response (kein Ansprechen)
NW	Nebenwirkung
PR	partial response (Verbesserung der Hautkrankheitserscheinungen)
PUVA	Psoralen plus UV-A, Photochemotherapie in der Dermatologie
QoL	Quality of Life (Lebensqualität)
RAR	Retinsäurerezeptor
RXR	Retinoid-X-Rezeptor
TSH	Thyreotropin (Thyreoidea-stimulierendes Hormon)

8. BEGRIFFSERKLÄRUNGEN

response = Ansprechen auf die Therapie

flare up = Wiederaufflammen der HV nach bereits erfolgreicher Therapie

relapse = Rückfall (Alitretinoin wurde wieder nötig)

NR = keinerlei Ansprechen auf die Therapie

PR = Verbesserung der Hautkrankheitserscheinungen

CR = komplettes Ansprechen und Verschwinden der HV

DANKSAGUNG

Mein Dank gilt in erster Linie meiner Doktormutter, Frau Priv.-Doz. Dr. Sonja Molin, nicht nur für die Überlassung des Themas, sondern auch für Ihren stets ermutigenden Beistand und rasche Problemlösung während der gesamten Erarbeitung.

Ich danke den Ärzten der Klinik für Dermatologie und Venerologie der Ludwig-Maximilians-Universität München, die für alle Fragen ein offenes Ohr hatten.

Mein besonderer Dank geht an Herrn Michael Galinski, ohne dessen unermüdliche Arbeit im Patientenaktenarchiv die umfangreiche Zusammentragung der Akten nicht möglich gewesen wäre.

Sein zu früher und unerwarteter Tod ist für alle ein großer Verlust.

Meinen Eltern Brigitta Schnurrer-Wex und Robert Wex möchte ich für die enorme moralische Unterstützung, die stets aufmunternden Worte, die kulinarische Verpflegung und das gemeinsame Durchhalten während der Erarbeitung danken.

Eidesstattliche Versicherung

Wex, Theresa Sophie

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema
**Retrospektive Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit einer systemischen
Therapie mit Alitretinoin (9-cis-Retinsäure) bei Patienten mit chronischem Handekzem**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 28.11.2018

Ort, Datum

Theresa Wex

Unterschrift Doktorandin/Doktorand