

17.1.14 Vitamin D Analoga

von <[K. Ghoreschi](#)>

Die ersten Berichte zur Behandlung der Psoriasis durch topische oder systemische Applikation von Vitamin D3 stammen aus den 80er Jahren (Morimoto 1986, Kragballe 1988).

Die systemische Therapie der Psoriasis mit Vitamin D3 oder seinen Analoga ist aufgrund der Beeinflussung der Kalziumhomöostase limitiert. Zugelassen ist in Deutschland daher die topische Anwendung von Vitamin D3 und seinen synthetischen Analoga. Die Bindung an intrazelluläre Vitamin D3 Rezeptoren führt zur Aktivierung von DNA-bindenden Komplexen oder Transkriptionsfaktoren, die die Genexpression regulieren (D'Ambrosio 1998).

Die therapeutischen Wirkungen, die zur Besserung oder Abheilung der Psoriasis führen, beruhen auf einer Beeinflussung der Keratinozyten und des Immunsystems. Vitamin D3 reguliert die Differenzierung der Keratinozyten und hemmt die Proliferation von Keratinozyten bei der Psoriasis (Lu 2005). Vitamin D3 und seine Analoga besitzen aber auch immunsuppressive und immunmodulatorische Eigenschaften (Mathieu 2002). Die Produktion von pro-inflammatorischen Zytokinen, insbesondere die IL-12-Produktion von dendritischen Zellen und Makrophagen wird inhibiert (D'Ambrosio 1998). Gleichzeitig wird eine anti-entzündliche Immunantwort mit Produktion von Th2 Zytokinen (IL-4, IL-5, IL-10) begünstigt.

Die Wirksamkeit und Sicherheit einer Therapie mit topischem Vitamin D3 oder seinen synthetischen Analoga für die Behandlung der Psoriasis ist in vielen klinischen Studien gezeigt (van de Kerkhof 1996). Hierzu zählen auch prospektive, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien, die das höchste Evidenzniveau erreichen (Kaufmann 2002). Neben Calcitriol, der biologisch aktiven Form von Vitamin D3, stehen topische Therapeutika mit den Wirkstoffen Calcipotriol und Tacalcitol zur Verfügung. Als Fertigarzneimittel sind diese in Form von Salben, Cremes, Emulsionen und Lösungen erhältlich.

Tabelle 1: Vitamin D Analoga: Präparate, Handelsnamen und Darreichungsform

Wirkstoff	Handelsname	Darreichungsform			
		Salbe	Creme	Emulsion	Lösung
Calcitriol	Silkis [®] 3µg/g Salbe	x			
Calcipotriol	Daivonex [®]	x	x		x
	Psorcutan [®]	x	x		x
	Calcipotriol HEXAL [®]	x			
	Calcipotriol Sandoz [®]	x			
Calcipotriol/ Betamethason	Daivobet [®]	x			
	Psorcutan [®] Beta	x			
Tacalcitol	Curatoderm [®]	x		x	

Calcitriol wird in einer Dosis von 3µg/g Salbe angeboten, Calcipotriol 50µg/g Salbe und Tacalcitol 4,17µg/g Salbe. Calcitriol sollte 2mal täglich angewendet werden, Calcipotriol 1-2mal täglich und Tacalcitol darf nur 1mal täglich angewendet werden. Seit 2002 sind in Deutschland auch Salben zugelassen, die eine Kombination aus Calcipotriol und Betamethasondipropionat (0,5mg/g Salbe) enthalten. Diese Kombi-

nationsbehandlung ist der jeweiligen Monotherapie überlegen (Ruzicka 1998, Guenther 2002). Vorteile sind die besser und schneller eintretende Wirksamkeit bei gleichzeitig möglicher Unterdrückung der Hautirritationen durch Calcipotriol (Papp 2003). Insbesondere kann durch diese Kombination das Rebound-Phänomen, das bei einer Monotherapie der Psoriasis mit Glukokortikosteroiden nach Absetzen oft auftritt, vermieden werden. Seit kurzem sind Calcipotriol Salben auch als Generika erhältlich.

Handelsnamen: Silkis[®] 3µg/g Salbe, Curatoderm[®] Salbe, Curatoderm[®] Emulsion, Psorcutan[®] Salbe, Psorcutan[®] Creme, Psorcutan[®] Lösung, Daivonex[®] 50µg/g Salbe, Daivonex[®] 50µg/g Creme, Daivonex[®] 50µg/ml Lösung, Calcipotriol Sandoz[®] 0,05mg/g Salbe, Calcipotriol HEXAL[®] 0,05mg/g Salbe, Psorcutan Beta[®] Salbe, Daivobet[®] Salbe.

Hersteller: Galderma (Silkis[®]), LEO (Daivonex[®], Daivobet[®]), Intendis (Psorcutan[®], Psorcutan Beta[®]), Hermal (Curatoderm[®]), HEXAL (Calcipotriol HEXAL[®]), Sandoz (Calcipotriol Sandoz[®]).

Packungsgrößen: Silkis[®] Salbe (30g=N1, 100g=N2), Daivonex[®] Salbe (30g=N1, 120g=N3), Daivonex[®] Creme (30g=N1, 120g=N3), Daivonex[®] Lösung (30ml=N1, 60ml=N3), Psorcutan[®] Salbe (30g=N1, 120g=N3), Psorcutan[®] Creme (30g=N1, 120g=N3), Psorcutan[®] Lösung (30ml=N1, 60ml=N3), Calcipotriol HEXAL[®] Salbe (30g=N1, 120g=N3), Calcipotriol Sandoz[®] Salbe (30g=N1, 120g=N3), Psorcutan[®] Beta Salbe (30g=N1, 60g=N2, 120g=N3), Daivobet[®] Salbe (30g=N1, 60g=N2, 120g=N3), Curatoderm[®] Salbe (20g=N1, 60g=N2, 75g=N2, 100g=N2, 150g=N3), Curatoderm[®] Emulsion (20ml=N1, 50ml=N2, 2x50ml=N3).

Indikationen in der Dermatologie: Topische Behandlung von leichter bis mittelschwerer Psoriasis.

Kontraindikationen: Erkrankungen mit Störungen des Kalziumstoffwechsels, schwere Leber- und Nierenerkrankungen. Schwangerschaft und Stillzeit. Anwendung bei Personen unter 18 Jahren (jedoch zugelassen bei Kindern ab 12 Jahren sind Curatoderm[®] Salbe und Emulsion, bei Kindern ab 6 Jahren Psorcutan[®] Salbe und Daivonex[®] Salbe).

Nebenwirkungen: Hautirritationen (Rötung, Brennen, Juckreiz), bei Überschreiten der täglichen Anwendungsmenge und Langzeittherapie sind Störungen des Kalziumstoffwechsels (Hyperkalzämie, Hyperkalzurie) möglich. Bei Anwendung von Kombinationspräparaten mit Betamethasondipropionat (Psorcutan Beta[®] Salbe und Daivobet[®] Salbe) müssen mögliche unerwünschte Wirkungen der Glukokortikosteroide wie Hautatrophie und Teleangiektasien beachtet werden.

Wechselwirkungen: Salizylsäurehaltige Externa können Vitamin D3 und seine Analoga inaktivieren, daher sollte zwischen den topischen Anwendungen auf eine zeitliche Differenz geachtet werden. In Kombination mit einer Phototherapie sollten die Vitamin D3 Präparate, insbesondere Calcitriol, erst nach der UV-Bestrahlung aufgetragen werden, da sonst ein Wirkungsverlust auftreten kann (Lebwohl 2003).

Dosierung: Insgesamt sollte nicht mehr als 30% der Körperoberfläche (KOF) mit topischem Vitamin D3 oder seinen Analoga behandelt werden. Die täglichen Beschränkungen lauten bei

- Calcitriol 35% der KOF (Anwendung 2x täglich)
- Calcipotriol 30% der KOF (Anwendung 1-2x täglich)
- Tacalcitol 15% der KOF (Anwendung nur 1x täglich)

Der Verbrauch sollte bei Calcitriol 30g/Tag, bei Calcipotriol 100g/Woche und Tacalcitol 10g/Tag nicht überschreiten. Die Dosisbeschränkungen bei Kindern müssen beachtet werden (s. Fachinfo).

Hinweise/Warnungen: Keine gleichzeitige Anwendung bei Einnahme von Medikamenten, die den Kalziumspiegel erhöhen. Mögliche Typ IV Sensibilisierungen gegen Inhaltsstoffe beachten. Kontakt mit den Augen vermeiden. Vorsicht bei Anwendung im Genitalbereich (s. Fachinfo). Trotz der Hinweise und Begrenzungen seitens der Hersteller existieren zu einzelnen Anwendungen bereits klinische Erfahrungen. So zeigen klinische Studien mit Kindern ab dem 3. Lebensjahr die Wirksamkeit und Sicherheit von Calcipotriol Salbe auch bei Kindern unter 6 Jahren für eine Therapiedauer von bis zu 8 Wochen (Darley 1996). Auch in Lokalisationen wie Gesicht, Intertriginen und im Anogenitalbereich können topische Vitamin D Analoga wie Calcipotriol eingesetzt werden (Kienbaum 1996). Der Einsatz von Vitamin D Analoga bei Schwangeren wird von den Herstellern nicht empfohlen. Da einzelne Experten bei einer limitierten topischen Anwendung nicht mit relevanten Resorptionsmengen von Calcipotriol ausgehen, erscheint der Einsatz bei lokal begrenzter Psoriasis sicher (Tauscher 2002). Der Einsatz bei Schwangeren setzt jedoch eine strenge Indikationsstellung voraus.

Therapieüberwachung: Bei gleichzeitiger Behandlung mit Kalzium und/oder Vitamin D sind Kontrollen von Kalzium im Serum ratsam.

Literatur

- Boonstra A, Barrat FJ, Crain C et al. 1alpha, 25-Dihydroxyvitamin D3 has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol* 2001; 167:4974-80.
- D'Ambrosio D, Cippitelli M, Cocciolo MG et al. Inhibition of IL-12 production by 1,25-dihydroxyvitamin D3. Involvement of NF-kappa B downregulation in transcriptional repression of the p40 gene. *J Clin Invest* 1998; 101:252-62.
- Darley CR, Cunliffe WJ, Green CM, Hutchinson PE, Klaber MR, Downes N. Safety and efficacy of calcipotriol ointment (Dovonex) in treating children with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 1996; 135:390-3.
- Fogh K, Kragballe K. New vitamin D analogs in psoriasis. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2004; 3:199-204.
- Ghoreschi K, Mrowietz U, Rocken M. A molecule solves psoriasis? Systemic therapies for psoriasis inducing interleukin 4 and Th2 responses. *J Mol Med* 2003; 81:471-80.
- Guenther L, Van de Kerkhof PC, Snellman E et al. Efficacy and safety of a new combination of calcipotriol and betamethasone dipropionate (once or twice daily) compared to calcipotriol (twice daily) in the treatment of psoriasis vulgaris: a randomized, double-blind, vehicle-controlled clinical trial. *Br J Dermatol* 2002; 147:316-23.
- Kaufmann R, Bibby AJ, Bissonnette R et al. A new calcipotriol/betamethasone dipropionate formulation (Daivobet) is an effective once-daily treatment for psoriasis vulgaris. *Dermatology* 2002; 205:389-93.
- Kienbaum S, Lehmann P, Ruzicka T. Topical calcipotriol in the treatment of intertriginous psoriasis. *Br J Dermatol* 1996; 135:647-50.
- Kragballe K, Beck HI, Sogaard H. Improvement of psoriasis by a topical vitamin D3 analogue (MC 903) in a double-blind study. *Br J Dermatol* 1988; 119:223-30.
- Lebwohl M, Quijije J, Gilliard J et al. Topical calcitriol is degraded by ultraviolet light. *J Invest Dermatol* 2003; 121:594-5.
- Lu J, Goldstein KM, Chen P et al. Transcriptional profiling of keratinocytes reveals a vitamin D-regulated epidermal differentiation network. *J Invest Dermatol* 2005; 124:778-85.
- Mathieu C, Adorini L. The coming of age of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol Med* 2002; 8:174-9.

Morimoto S, Onishi T, Imanaka S et al. Topical administration of 1,25-dihydroxyvitamin D3 for psoriasis: report of five cases. *Calcif Tissue Int* 1986; 38:119-22.

Morimoto S, Yoshikawa K, Kozuka T et al. An open study of vitamin D3 treatment in psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 1986; 115:421-9.

Papp KA, Guenther L, Boyden B et al. Early onset of action and efficacy of a combination of calcipotriene and betamethasone dipropionate in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48:48-54.

Ruzicka T, Lorenz B. Comparison of calcipotriol monotherapy and a combination of calcipotriol and betamethasone valerate after 2 weeks' treatment with calcipotriol in the topical therapy of psoriasis vulgaris: a multicentre, double-blind, randomized study. *Br J Dermatol* 1998;138:254-8.

Tauscher AE, Fleischer AB Jr, Phelps KC et al. Psoriasis and pregnancy. *J Cutan Med Surg*. 2002; 6:561-70.

Van de Kerkhof PC, Werfel T, Haustein UF et al. Tacalcitol ointment in the treatment of psoriasis vulgaris: a multicentre, placebo-controlled, double-blind study on efficacy and safety. *Br J Dermatol* 1996; 135:758-65.

Zugel U, Steinmeyer A, Giesen C et al. A novel immunosuppressive 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 analog with reduced hypercalcemic activity. *J Invest Dermatol* 2002; 119:1434-42.

[Zurück zum DNO-Inhaltsverzeichnis](#)