

Klinische Untersuchung eines aromatischen Retinoids (Ro 10-9359) zur Behandlung oraler Hyperkeratosen

Von P. A. Ehrl, Frankfurt*

Das vom Vitamin A abgeleitete aromatische Retinoid Ro 10-9359 verfügte bei 25 Patienten über eine gute Wirkung bei oralen Hyperkeratosen. Gegenüber Vitamin A besitzt es eine verminderte Toxizität und eine geringere Rezidivquote nach Absetzen des Präparates.

Zur Behandlung von Erkrankungen des leukoplakischen Formenkreises, deren Entstehung nicht als traumatisch-irritativ oder symptomatisch erklärt werden kann, werden viele Behandlungsmöglichkeiten angegeben. Die chirurgische Therapie mit anschließender plastischer Deckung ist vor allem bei multilokulären oder sehr ausgedehnten Leukoplakien problematisch. In diesen Fällen ist eine medikamentöse Therapie anzustreben.

Da Vitamin A unter anderem die Differenzierung der epithelialen Gewebe beeinflusst, lag es nahe, es bei Haut- und Schleimhautveränderungen einzusetzen. Im Tierexperiment verursacht ein Vitamin-A-Mangel keratinisierende Metaplasien an Haut und Schleimhäuten. Die klinischen Ergebnisse einer Vitamin-A-Behandlung wurden unterschiedlich beurteilt, jedoch traten diese Ergebnisse in den Hintergrund gegenüber bereits im therapeutischen Dosisbereich auftretenden unangenehmen Nebenwirkungen.

All-trans-Retinsäure (Vitamin-A-Säure, Tretinoin) – ein Metabolit des Vitamins A – weckte höhere Erwartungen, da sie bei einer dem Vitamin-A-ähnlichen pharmakologischen Wirkung nicht gespeichert und schneller metabolisiert wird. Proliferationskinetische Studien ergaben, daß all-trans-Retinsäure vor allem die Proliferation der Epidermis stimuliert und die normale Ausdifferenzierung und Verhornung hemmt. Der genaue Wirkungsmechanismus von Vitamin A und seinen Derivaten ist jedoch bislang unbekannt. All-trans-Retinsäure wurde sowohl lokal als auch systemisch appli-

ziert, wobei letztere Verabreichungsform in stärkerem Maße die von Vitamin A bekannten Nebenwirkungen hervorrief.

An Nebenwirkungen treten vor allem Exsikkationssymptome an Haut und Schleimhäuten auf. So kommt es im Mundbereich zu xerostomie-ähnlichen Veränderungen und zu einer trockenen Cheilitis mit Rhagadenbildungen. Als weitere Nebenwirkungen werden genannt Kopfschmerzen, Appetitverminderung, Erytheme, Hautschuppung, Alopezie, Veränderung der Nägel und psychische Alterationen. Die Transaminasen zeigen einen geringgradigen Anstieg und es kann zu einer mäßigen Verlängerung der Blutungszeit kommen. Die Nebenwirkungen sind weitgehend dosisabhängig [11].

Auf der Suche nach verträglicheren Vitamin-A-Derivaten wurde das mit Ro 10-9359 bezeichnete Präparat gefunden. Tierexperimentell wurde bei chemisch induzierten Hautpapillomen bei Mäusen ein therapeutischer Quotient (Verhältnis der Papillomregression zum Auftreten einer Hypervitaminose) gefunden, der zehnmal günstiger als für Vitamin-A-Säure ist [1]. Vor allem im dermatologischen Bereich wurde dieses Präparat bis heute bei etwa 800 Patienten angewandt, insbesondere bei schweren Formen der Psoriasis.

Material und Methode

Zur Verfügung stand das mit Ro 10-9359 bezeichnete Präparat (Äthyl-all-trans-9-(4-methoxy-2,3,6-trimethylphenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetraenoate) als Kapseln zu 25 mg¹). Die Tagesdosis betrug 50 mg, wobei jeweils um 8.00 Uhr und um 20.00 Uhr eine Kapsel eingenommen werden sollte. Die Anwendungszeit betrug 3 Monate, wenn nicht Nebenwirkungen zur Dosisreduzierung oder zum Absetzen des Medikamentes zwangen. Die Patienten wurden gebeten, die Medikamentenbehälter zu den Untersuchungen mitzubringen, um so eine gewisse Kontrolle über die korrekte Einnahme zu erhalten. Die Untersuchungsdaten wurden auf speziell für

* Zentrum der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Abteilung für Zahn-, Mund- und Kieferchirurgie des Klinikums der J. W. Goethe-Universität Frankfurt (Theodor-Stern-Kai 7, 6000 Frankfurt 70)

¹ Hersteller: Hofmann-La Roche, Grenzach-Wyhlen

diese Untersuchung entwickelten Befundbögen eingetragen, wodurch für jeden Patienten die Untersuchungsparameter und Kontrolltermine festgelegt waren.

Die Mundschleimhautbefunde wurden sämtlich fotografisch festgehalten, um Veränderungen besser beurteilen zu können. Zur Dokumentation der Lokalisation wurden die topografischen Schemata nach *Roed-Petersen* und *Renstrup* verwendet [12].

Um die Auswertung zu erleichtern, wurden für alle erhobenen Befunde Code-Ziffern gewählt, die Ergebnisse auf entsprechende Codierbögen übertragen und quantitativ ausgewertet.

Es wurden 25 Patienten behandelt. Nicht behandelt wurden gebärfähige Frauen wegen evtl. teratogener und fetotoxischer Wirkungen des Präparates [6]. Bei schweren Leberschäden und Niereninsuffizienz wurde ebenfalls auf eine derartige Therapie verzichtet. Das mittlere Alter der Patienten betrug 52 Jahre. 13 der Patienten waren weiblich, 12 männlich. Alle Patienten wurden mindestens 1 Jahr seit Behandlungsbeginn nachuntersucht, wobei der Behandlungsbeginn zwischen Oktober 1976 und Juli 1978 lag. 8 Patienten wurden bereits früher mit anderen Medikamenten behandelt (Vitamin-A-Präparate, Corticosteroidpräparate, Moronal, Resochin, Chlorhexidindigluconat). Bei keinem Patienten war eine traumatisch-irritative Genese der Mundschleimhautveränderung festzustellen. Ebenso wurde darauf geachtet, daß es sich nicht um eine symptomatische Leukoplakie handelte oder Streßfaktoren vorlagen. So ergaben sich von zunächst 30 bei 5 Patienten im Verlaufe der Beobachtungszeit ätiologische Zusammenhänge, die eine spezifische Therapie ermöglichten und die deshalb in der vorliegenden Untersuchung nicht mehr berücksichtigt wurden. 21 Patienten gaben an, keinen oder nur einen geringen Zigarettenkonsum zu haben. Bei 4 Patienten lag der Zigarettenkonsum zwischen 20 und 40 Zigaretten pro Tag, wobei diese Patienten auch durch mehrere Beratungsgespräche nicht dazu zu bringen waren, den Zigarettenkonsum aufzugeben oder sich in eine entsprechende Behandlung zu begeben.

Als weitere Behandlungsparameter wurden die Bekanntheitsdauer der Veränderung, frühere Hauterkrankungen, die prothetische Versorgung, Streßfaktoren und der DMF-Index erfaßt, die jedoch hier nicht im Einzelnen besprochen werden sollten, da sich bei der Untersuchung keine Korrelation mit den Ergebnissen herausstellte. Nur 7 Patienten hatten keine internistische Anamnese. Hier fiel auf, daß 13 Patienten Herz-Kreislauf-Erkrankungen aufwiesen.

Die klinisch gestellte Diagnose wurde in jedem Falle histopathologisch gesichert. Dabei wurde der jeweilige Keratinisierungsgrad registriert, um einen möglichst homogenen Erkrankungsstand zu erhalten. Präkanzerosen i. S. eines *Morbus Bowen* wurden

nicht behandelt. Danach ergab sich für 12 Patienten die Diagnose eines Lichen planus mucosae, der bei 2 Patienten in seiner erosiven Form auftrat. 13 Patienten hatten eine Leukoplakie, von denen 2 gefeldert („speckled“) und 3 verruköser Art waren. Weit aus am häufigsten waren die Veränderungen im Wangenbereich und retroangulär lokalisiert.

Ergebnisse

Nach dreimonatiger Medikation konnte nur bei 2 Patienten eine vollständige Heilung erreicht werden. Bei 19 Patienten konnte eine Besserung festgestellt werden, so daß auf eine weitere Therapie zunächst verzichtet werden konnte. In drei Fällen zeigte sich kein Effekt des Medikamentes und einmal kam es sogar zu einer Verschlechterung des Ausgangsbefundes. Ein Jahr nach Behandlungsbeginn war ein Behandlungserfolg im Sinne einer Heilung bei 3 und im Sinne einer ausreichenden Besserung bei 17 Patienten zu verzeichnen. Bei 4 Patienten war kein Behandlungseffekt mehr feststellbar, davon einmal eine Verschlechterung.

Eine Aufgliederung des Behandlungsergebnisses hinsichtlich der Diagnose zeigte für die Begleitleukoplakien des Lichen planus zweimal eine Heilung, neunmal eine Besserung und nur in einem Falle zeigte sich kein Behandlungserfolg unmittelbar bei Therapieende. Bei der Nachuntersuchung 1 Jahr nach der Behandlung konnten 3 Fälle als geheilt, 7 als gebessert und 2 als unverändert beurteilt werden. Die erosive Form des Lichen wurde einmal gebessert und blieb einmal unverändert. Leukoplakien zeigten zunächst in 10 Fällen eine Besserung, in 2 Fällen keine Veränderung und einmal eine Verschlechterung. Dieses Ergebnis hatte sich bei der Nachuntersuchung nach einem Jahr nicht verändert. Von den drei Patienten, die eine verruköse Leukoplakie aufwiesen, zeigte jeweils einer eine Besserung, eine Verschlechterung und einen Status quo ante. Die Ergebnisse sind in Abb. 1 zusammengestellt.

Wichtig zur Beurteilung des Präparates ist das Auftreten von Hypervitaminose-Erscheinungen. Bei neun Patienten konnten keinerlei Nebenwirkungen des Präparates festgestellt werden. Ebenso viele Patienten stellten eine Trockenheit im Munde und auf den Lippen fest. Diese bedingte in 2 Fällen eine Cheilitis mit Rhagaden. Vier Patienten fiel eine trockene

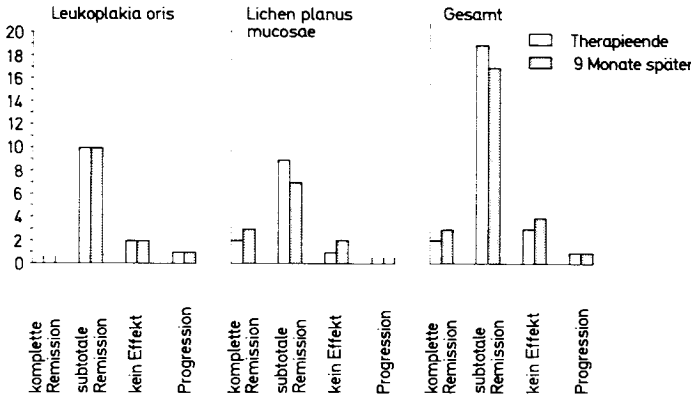


Abb. 1. Therapieergebnis der systemischen Applikation eines aromatischen Retinoids (Ro 10-9359) in einer Dosierung von 50 mg/die nach dreimonatiger Behandlung und 9 Monate später.

Haut auf und bei drei Patienten kam es zu einer partiellen Abschilferung der Epidermis oder zum Lösen von Hornhautschwielen. Jeweils einmal traten während der Behandlungszeit folgende Erscheinungen auf, die als Nebenwirkungen von Ro 10-9359 in Frage kommen: Konjunktivitis, Rhinitis, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Herzbeklemmung, Gewichtszunahme, Diarrhö, Schwellung der Füße, Potenzschwäche. Die Stärke der Nebenwirkungen war jedoch insgesamt gering.

Nur in einem Fall (starke Rötung der Haut, Hautjucken, Mundtrockenheit, spröde Fingernägel) mußte das Präparat nach zwei Monaten wegen zu starker Nebenwirkungen abgesetzt werden. Es war jedoch hier ein therapeutischer Erfolg zu verzeichnen, der bis zur Nachuntersuchung erhalten blieb, wobei die Nebenwirkungen rasch zurückgingen. In zwei Fällen wurde nach einem Monat die Dosis auf 25 mg/die reduziert, da die Nebenwirkungen den Patienten unangenehm waren. Während die Nebenwirkungen verschwanden, blieb doch ein therapeutischer Effekt bis zum Ende der Untersuchung. Bei einem Patienten bestand ein Lichen planus der Wangenschleimhaut und ein Lichen atrophicus des Zungenrückens (beide histologisch gesichert). Während an der Wange die lichenoiden Zeichnungen ganz verschwanden, kam es auf der Zunge nur zu einer Reduzierung der bereits atrophisch wirkenden Areale.

Neben den geschilderten Fällen wurde das Präparat bei einer erosiven Gingivitis desquamativa eingesetzt. Ein therapeutischer Effekt war nicht feststellbar. Bei einem Keratoakanthom konnte auch mit einer Dosierung von 75 mg/die kein Erfolg verzeichnet werden.

In drei Fällen kam es unter der Therapie zu einem Anstieg der γ GT zwischen 43 und 86 mU/ml, einmal kam es zu einem deutlichen Sinken leicht erhöhter Werte. SGPT und SGOT zeigten in 2 Fällen einen geringen Anstieg über die Normwerte (25 mU/ml). Die Werte für Albumine und Cl lagen durchweg gleichbleibend während der Therapie um die oberen Grenzwerte. Alle Veränderungen normalisierten sich rasch nach Absetzen des Präparates. Es kann festgehalten werden, daß die bei 11 Patienten durchgeführte Blutbildkontrolle und Vielfachanalyse durch die Behandlung mit Ro 10-9359 nur bei wenigen Patienten zu geringen reversiblen Veränderungen führten.

Diskussion

Sowohl in Tierversuchen [1, 2], als auch in der klinischen Anwendung wurde über eine gegenüber dem Vitamin A und dessen Säure höhere therapeutische Effizienz des Präparates Ro 10-9359 berichtet. Im klinischen Bereich erscheint es problematisch, exakte Angaben über die Effizienz dieses Präparates zu machen, da zum einen die zu behandelnden Krankheitsbilder noch nicht als ausreichend gekennzeichnet erscheinen und zum anderen diese nur relativ selten auftreten. Zusätzlich müssen auch nach gestellter Diagnose die Patienten für eine medikamentöse Behandlung selektiert werden, da nur solche Fälle in Frage kommen, bei denen eine traumatisch-irritative oder psychische Genese ausgeschlossen werden kann (soweit dies möglich ist) und die multilokulär oder sehr ausgedehnt auftreten. Statistische Angaben können nur unter der

Einschränkung betrachtet werden, daß nur 25 Patienten beurteilt werden konnten.

Bei der Beurteilung der Remission muß beachtet werden, daß für den Lichen planus eine spontane Remission von 7–23% [14], und für die Leukoplakie von 26–43% angegeben werden [10], auch wenn diese Patienten nicht wie die hier besprochenen ausgewählt sind. Eine spezifische Wirkung auf besondere Formen der Hyperkeratosen (z. B. erosive) konnte nicht festgestellt werden.

Der Erfolg der Vitamin-A-Therapie bei Leukoplakien wird sehr unterschiedlich beurteilt. So werden sowohl primäre Remissionsraten von 60–86% angegeben [3, 7], als auch die Vitamin-A-Therapie insgesamt als enttäuschend bezeichnet [8]. Die zum Teil sehr unangenehmen Nebenwirkungen und Hypervitaminoseerscheinungen wurden von *Reuter* und *Hellriegel* eingehend beschrieben [11].

Ro 10-9359 kann eine höhere Effizienz zugebilligt werden. 8% der Hyperkeratosen zeigten eine komplette Remission und 76% eine zufriedenstellende Remission, d. h. insgesamt konnte bei 84% der Patienten ein therapeutischer Gewinn erzielt werden. Dies mag zum Teil auch auf die strenge Auswahl der Patienten zurückzuführen sein.

Die vorliegende Studie unterstreicht also die guten Ergebnisse, über die *Koch* [5] und *Scheiber*, *Plewig* [13] berichten konnten. Ein direkter Vergleich der Ergebnisse kann nur unter der Prämisse angestellt werden, daß die Dosierungen sich nicht exakt entsprechen und daß die Patientenselektion Unterschiede aufweisen mag. Faßt man dennoch zusammen, so ergibt sich bei einer Probandenzahl von $n=59$ in 14% eine komplette Remission, in 56% eine Besserung, in 25% keine Veränderung und in 5% eine Progression des Ausgangsbefundes. Ein Vergleich mit den Therapieerfolgen der Vitamin-A-Säure ist schwierig, da bei den vorliegenden Untersuchungen andere Auswahlkriterien vorlagen [3, 4]. Zumindest bei der systemischen Verabreichung liegt ein Vorteil des Ro 10-9359 darin, daß mit weniger und geringeren Nebenwirkungen zu rechnen ist. Hinsichtlich der Nebenwirkungen ist es jedoch als Vorteil anzusehen, wenn eine lokale Behandlung durchgeführt werden kann, wie dies mit Vitamin-A-Säure möglich ist. Auch tritt nach unseren Erfahrungen hier ein schnellerer therapeutischer Erfolg ein.

Nach den bisher vorliegenden Erfahrungen überraschte es, daß nach Absetzen des Präparates nur eine geringe Rezidivneigung auftrat. So war das Untersuchungsergebnis neun Monate nach Beendigung der Therapie kaum schlechter als zum Zeitpunkt des Therapieendes (Abb. 1). Sicher wäre ein noch größerer Therapieerfolg zu erreichen, wenn man eine individuellere – d. h. u. U. längere und höhere – Dosierung anwenden würde, als dies im Rahmen dieser Untersuchung mit einem sinnvollerweise starren Dosierungsschema möglich war. So erscheint es auch unproblematisch, bei eventuellen Rezidiven mit einer niedrigen Erhaltungsdosis oder Kuren im Intervall einen langanhaltenden Therapieerfolg zu erreichen; dies konnte bei einigen Patienten festgestellt werden.

Zusammenfassend ist festzuhalten, daß bei sorgfältiger Indikationsstellung mit dem aromatischen Retinoid Ro 10-9359 ein Präparat zur Behandlung oraler Hyperkeratosen zur Verfügung steht, das einen Fortschritt gegenüber den bisher bekannten medikamentösen Therapien darstellt. Hervorzuheben ist die verminderte Toxizität und die geringe Rezidivquote nach Absetzen des Präparates. Eine Lösung der Problematik um die Behandlung der sog. idiopathischen Hyperkeratosen ist damit jedoch noch nicht gefunden.

Summary

The effects of the vitamin A-derived aromatic retinoid (Ro 10-9359) on 25 patients with oral hyperkeratosis were good. Compared with vitamin A, toxicity is reduced and the recurrence quota after discontinuation of the preparation is lower.

Schrifttum

1. *Bollag, W.*: Therapeutic effects of an aromatic retinoic acid analog on chemically induced skin papillomas and carcinomas of mice. *Europ. J. Cancer* 10, 731 (1974).
2. *Bollag, W.*: Prophylaxis of chemically induced epithelial tumors with an aromatic retinoic acid analog (Ro 10-9359). *Europ. J. Cancer* 10, 721 (1975).
3. *Esser, E.* und *Schrey, M.*: Die Lokalbehandlung der intraoralen Leukoplakie mit Vit.-A-Säure *Dtsch. zahnärztl. Z.* 28, 1026 (1973).
4. *Günther, S.*: Über die Wirksamkeit der Vit.-A-Säure bei Erkrankungen der Mundschleimhaut. *Z. Hautkrankh.* 50, 41 (1975).
5. *Koch, H.*: Erfahrungsbericht über die klinische Anwendung eines aromatischen Retinoids – Ro 10-9359 – bei Präkanzerosen der Mundhöhle. *Quintess. Zahnärztl. Lit.* 27, 133 (1976).
6. *Kochhar, D. M.*: Limb development in mouse embryos. I. Analysis of teratogenic effects of retinoic acid. *Teratology* 7, 289 (1973).

7. Kövesi, G.: Follow-up Studies in oral lichen planus. Int. J. oral Surg. 2, 13 (1973).
8. Mali, J. W. H.: Vitamin A preparation in dermatological practice. Int. J. Dermatol. 14, 198 (1975).
9. Mayer, H., Bollag, W., Hänni, R., und Rüegg, R.: Retinoids, a new class of compounds with prophylactic and therapeutic activities in oncology and dermatology. Experientia 34, 1105 (1978).
10. Metha, F. S., und Pindborg, J. J.: Spontaneous regression of oral leukoplakias among Indian villagers in a 5-year follow-up study. Community Dent. oral Epidemiol. 2, 80 (1974).
11. Reuter, H., und Hellriegel, K. P.: Überdosierung von Vitamin A. Hippokratès 45, 504 (1974).
12. Roed-Petersen, B., und Renstrup, G.: A topographical classification of the oral mucosa suitable for electronic data processing. Its application to 560 leukoplakias. Acta odont. scand. 27, 681 (1969).
13. Schreiber, E., und Plewig, G.: Behandlung des Lichen ruber mucosae mit Vitamin-A-Säure-Derivaten. Dermatologica 157, 171 (1978).
14. Silverman, S. Jr., und Griffith, M.: Studies on oral lichen planus. II. Follow-up on 200 patients. Oral Surg. 37, 705 (1974).

Anschrift des Verfassers: OA Dr. P. A. Ehrl, Abt. f. ZMK-Chirurgie, ZMK-Klinik der J. W. Goethe-Universität, Theodor-Stern-Kai 7, 6000 Frankfurt 70

Farbatlas der Mundkrankheiten

Von *W. R. Tyldesley* – Deutsche Ausgabe von *A. Kröncke*. Carl Hanser Verlag München, Wien 1978, 112 Seiten, 264 Bilder, Preis: DM 94,-.

Der im englischen Originaltitel verwendete Begriff „Oral Medicine“ ist bei uns nicht gebräuchlich (warum eigentlich nicht?). Die Oralmedizin versteht sich als eine Spezialdisziplin, die sich mit der Untersuchung und der nichtchirurgischen Behandlung von Krankheiten der Mundhöhle und der benachbarten Gewebe befaßt. Insofern ist allerdings die Berücksichtigung z. B. von prämaligen Zuständen und Tumoren, die zwingend einer operativen Therapie bedürfen, aus der eigenen Definition dieser Disziplin heraus nicht ganz konsequent.

Der deutsche Titel „Farbatlas der Mundkrankheiten“ umreißt jedenfalls treffend den Inhalt dieses Buches. Er hätte freilich ebensogut auch „Farbatlas der Mundschleimhauterkrankungen“ lauten können; denn im wesentlichen werden Krankheitsbilder der Mundschleimhaut und Manifestationen von Allgemeinerkrankungen in diesem Bereich abgehandelt, ergänzt durch einige Beispiele von Leit- oder Begleitsymptomen in der näheren und weiteren perioralen Region.

Warum der Autor *W. R. Tyldesley* diese Grundkonzeption am Schluß seines Buches verlassen hat, ist nicht klar ersichtlich. Unter der Thematik ist es durchaus vertretbar und auch sinnvoll, in einem eigenen Abschnitt die Anomalien der Zähne bzw. Zahnhartsubstanzen herauszustellen. Wenn aber im abschließenden Kapitel Veränderungen der Kieferknochen überhaupt angesprochen und dargestellt werden, reichen dafür dreieinhalb Seiten einfach nicht aus, um den vielschichtigen differentialdiagnostischen Problemen auch nur annähernd gerecht zu werden. Diese differentialdiagnostischen Erfor-

dernisse wurden dagegen bei den Schleimhauterkrankungen berücksichtigt.

Ein Farbatlas lebt von der Güte seiner Abbildungen. Von einigen wenigen Ausnahmen abgesehen, sind die Bilder durchwegs von guter bis sehr guter Qualität und veranschaulichen einprägsam die jeweils typischen Befunde.

Der erklärende Text liefert in knapper, präziser und praxisbezogener Form die wichtigsten Informationen.

A. Kröncke hat die deutsche Übersetzung und Bearbeitung mit der von ihm gewohnten Sorgfalt, subtil und mit feinem Differenzierungsvermögen zwischen der aus Gründen der Systematik wünschenswerten engen Anlehnung an das englische Original einerseits und der zum besseren Verständnis des deutschen Lesers nützlichen Hinzufügung weiterer Hinweise (z. B. der bei uns üblichen Krankheitsbezeichnungen) vorgenommen.

Unter den im Literaturverzeichnis gesondert angeführten Monographien und Handbüchern sollte auch das Standardwerk von *Schürmann-Greither-Hornstein* Erwähnung finden. Das vom Verlag hervorragend ausgestattete Werk ergänzt auf seine Weise andere Fachbücher auf diesem Sektor. Aufgrund seines reichhaltigen Anschauungsmaterials vermittelt es nicht nur dem Zahnarzt und Studenten der Zahnmedizin, sondern auch Ärzten und Fachärzten wertvolle Kenntnisse als diagnostischer Wegweiser.

Dem Bildband ist eine weite Verbreitung zu wünschen.

M. Straßburg