

Zusammenfassung

Leukotriene, Produkte des Arachidonsäurestoffwechsels, spielen eine zentrale Rolle bei der Entwicklung entzündlicher Prozesse. Durch die katalytische Wirkung der 5-Lipoxygenase entstehen Leukotrien-B₄, eine stark chemoattraktive Substanz, und die Entzündungsmediatoren Cysteinyl-Leukotriene C₄, D₄ und E₄. Leukotriene binden sich an spezifische G-Protein-gebundene Rezeptoren, nämlich den hochaffinen, Leukotrien-B₄-spezifischen B-LT₁-Rezeptor der Leukozyten, den Leukotrien-B₄-spezifischen B-LT₂-Rezeptor mit breiter Gewebeverteilung und niedriger Affinität, den LTC₄- und LTD₄-spezifischen Cysteinyl-LT₁-Rezeptor bei glatten Muskelzellen und Endothelzellen postkapillärer Venolen und den Cysteinyl-LT₂-Rezeptor bei Gehirn, Milz, Purkinje-Herzfasern und Nebennierenrinde. Darüber hinaus sind bestimmte Leukotriene Liganden der Peroxisomproliferation-aktivierenden Rezeptoren (PPAR). Die Entdeckung des Wirkmechanismus der Leukotriene führte zur Entwicklung von Wirkstoffen, die Schlüsselschritte des 5-Lipoxygenase-Synthesewegs beeinflussen, nämlich 5-Lipoxygenase-Inhibitoren, B-LT₂-Rezeptor-Antagonisten, FLAP-Inhibitoren und Cysteinyl-LT₁-Rezeptorblocker. Ihre Wirkung wurde auf verschiedene entzündliche und/oder hyperproliferative Hautkrankheiten untersucht. Der Einsatz der Leukotrienantagonisten bei atopischen Erkrankungen und bei der Akne ist der Gegenstand dieser Übersicht. Niedrig dosierte inhalative Glukokortikoide (äquivalent zu 400 µg/d Beclometason) scheinen in der Behandlung von mildem bis mäßigem Asthma bei Erwachsenen effektiver als Leukotrienantagonisten zu sein. Für die Behandlung des kindlichen Asthmas liegen keine ausreichenden Daten vor. Die Zugabe von Leukotrienantagonisten zu inhalativen Glukokortikoiden kann ein Asthma bronchiale in bescheidenem Ausmaß bessern, jedoch ist sie nicht geeignet, um Glukokortikoide einzusparen. Bei der allergischen Rhinitis/

Abstract

Leukotrienes, which are products of arachidonic acid metabolism, play a central role in the development of inflammatory processes. The catalytic activity of 5-lipoxygenase leads to the production of the potent chemoattractant leukotriene B₄, and the inflammatory mediators cysteinyl leukotrienes C₄, D₄ and E₄. Leukotrienes bind to specific receptors with a G protein structure, namely the highly affine leukotriene B₄-specific leukocyte B-LT₁ receptor, the leukotriene B₄-specific B-LT₂ receptor with wide tissue distribution and low affinity, the LTC₄- and LTD₄-specific cysteinyl LT₁ receptor of smooth muscles and endothelial cells of postcapillary venules, and the cysteinyl LT₂ receptor in brain, spleen, Purkinje heart fibers, and suprarenal cortex. Moreover, certain leukotrienes are ligands of peroxisome proliferator activated receptors (PPAR). The identification of the mechanisms of leukotriene activity resulted in the development of actives, which affect key steps of 5-lipoxygenase synthesis, namely 5-lipoxygenase inhibitors, B-LT₂ receptor antagonists, FLAP inhibitors and cysteinyl-LT₁ receptor blockers. Their activity was studied on several inflammatory and/or hyperproliferative skin diseases. The administration of leukotriene antagonists in atopic diseases and acne is reported in this review. Low-dose inhalative glucocorticoids (400 µg/d beclometasone equivalent) have been shown to be more effective than leukotriene antagonists in the treatment of mild to moderate asthma in elderly. On the other hand, no sufficient data exist regarding the treatment of asthma in children. The addition of leukotriene antagonists to inhalative glucocorticoids is associated with a moderate improvement of bronchial asthma, however, it cannot lead to reduction of the glucocorticoid dosis. In allergic rhinitis/rhinoconjunctivitis, leukotriene antagonists are as active as nonsedative antihistaminics and less active than intranasal glucocorticoids. The combination

Institutsangaben

Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Benjamin Franklin, Freie Universität Berlin

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Ch. C. Zouboulis · Klinik und Poliklinik für Dermatologie · Universitätsklinikum Benjamin Franklin · Freie Universität Berlin · Fabeckstraße 60 – 62 · 14195 Berlin · E-mail: zouboulis@medizin.fu-berlin.de

Bibliografie

Akt Dermatol 2003; 29: 419–425 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0340-2541

Rhinokonjunktivitis sind Leukotrienantagonisten vergleichbar wirksam wie die nichtsedierenden Antihistaminika und weniger wirksam als intranasale Glukokortikoide. Die Kombination eines Leukotrienantagonisten und eines Antihistaminikums ist nicht wirksamer als eine der beiden Substanzen allein. Die Datenlage der Therapie der atopischen Dermatitis mit Leukotrienantagonisten ist noch schwach, allerdings zeigt sich wie bei den anderen Erkrankungen des Atopiekreises eine mäßige aber signifikante Besserung der Erkrankung im Vergleich zu Plazebo. Die systemische Therapie der Akne mit Leukotrienantagonisten ist diesen Substanzen vorbehalten, die gleichzeitig PPAR α -Liganden sind. Besonders geeignet sind 5-Lipoxygenase-Inhibitoren/PPAR α -Liganden, z. B. Zileuton, die zur Abnahme der gesamten Talglipide und der pro-inflammatorischen Lipidfraktionen sowie zur signifikanten Reduktion der entzündlichen Akneläsionen führen.

leukotriene antagonist/antihistaminic compound is not more active than the single substances alone. There are still few data on the treatment of atopic dermatitis with leukotriene antagonists, however, the existing findings already indicate a small but significant improvement of the disease in comparison with placebo, like in all atopic diseases. The systemic treatment of acne with leukotriene antagonists can be performed with such compounds that are also PPAR ligands. 5-lipoxygenase inhibitors/PPAR α ligands, i.e. Zileuton, are especially adequate, since they reduce synthesis of total sebaceous lipids and of those lipid fractions with pro-inflammatory activity and they lead to significant reduction of inflammatory acne lesions.

Einführung

Leukotriene, Produkte des Arachidonsäurestoffwechsels, spielen eine wichtige Rolle bei der Entwicklung entzündlicher Prozesse und sind stark chemoattraktive Substanzen für Leukozyten. Koro et al. zeigten in vitro, dass LTB₄ aus antigenstimulierten Hautstücken stärker freigesetzt wird als aus nichtstimulierten Hautstücken [21]. Die Cysteinyl-Leukotriene sind Entzündungsmediatoren [1]. Die zellmembrangebundene Arachidonsäure bleibt esterifiziert und inaktiv bis sie durch entzündliche Stimuli mobilisiert und aktiviert wird (Abb. 1). Dieser Vorgang findet nur in Zellen statt, die zytoplasmatische Phospholipase-A₂ (cPLA₂) besitzen. Die Zellaktivierung wird durch die cPLA₂-Translokation vom Zytoplasma zum Nucleus, endoplasmatischen Retikulum und Golgi-Apparat initiiert. FLAP, ein kleines nukleäres Protein, transportiert und präsentiert die Arachidonsäure zur 5-Lipoxygenase. Aus der Arachidonsäure entsteht durch die katalytische

Wirkung der 5-Lipoxygenase das instabile Leukotrien (LT) A₄ und daraus a) LTB₄ durch die Wirkung der LTA₄-Hydrolase, b) Cysteinyl-LTC₄ durch die Wirkung der LTC₄-Synthase, die ein FLAP-ähnliches Protein ist, und deren Verbindung mit Glutathion und c) LTD₄ und -E₄ durch den extrazellulären Transport von LTC₄ und die metabolische Wirkung von γ -Glutamyltranspeptidase (GGT) oder γ -Glutamylleukotrienase (GGLT). Der Transport von LTC₄ durch die Zellmembran wird mithilfe des Multidrug-Resistenz-assoziierten Proteins-1 (MRP1) realisiert.

Leukotriene binden sich an spezifische G-Protein-gebundene Rezeptoren [1]. Vier dieser Rezeptoren wurden charakterisiert, nämlich der hochaffine, LTB₄-spezifische B-LT₁-Rezeptor der Leukozyten, der LTB₄-spezifische B-LT₂-Rezeptor mit breiter Gewebeverteilung und niedriger Affinität, der LTC₄- und LTD₄-spezifische Cysteinyl-LT₁-Rezeptor bei glatten Muskelzellen (insbesondere bei den Bronchen) und Endothelzellen postkapillärer Venen-

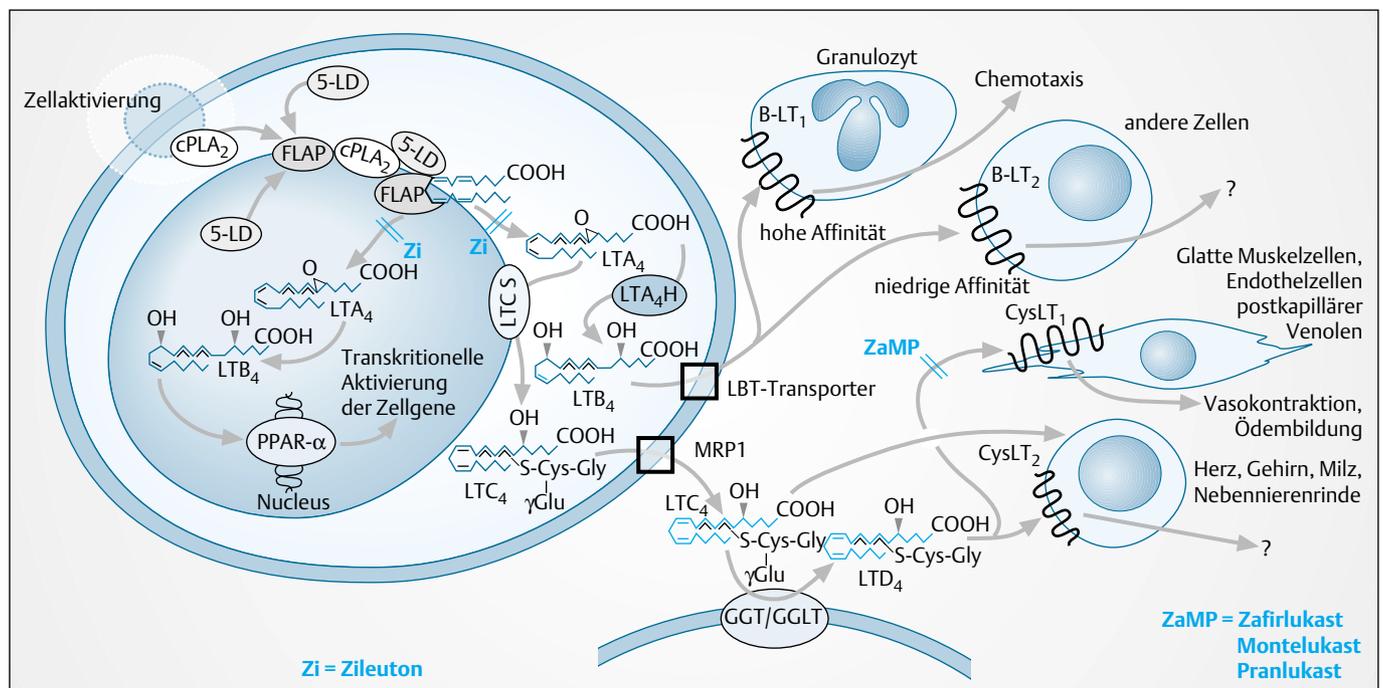


Abb. 1 Synthese und Wirkung der Leukotriene und Hemmung ihrer Wirkungen durch Leukotrien-Inhibitoren (modifiziert aus [1]).

len und der Cysteinyl-LT₂-Rezeptor bei Gehirn, Milz, Purkinje-Herzfasern und Nebennierenrinde. Darüber hinaus sind bestimmte Leukotriene Liganden der nukleären Transkriptionsfaktoren Peroxisomproliferation-aktivierende Rezeptoren (PPAR), wobei sich LTB₄ an PPAR α [2] und 15(S)-Hydroxyeicosatetraensäure (HETE) an PPAR γ [3] bindet.

Die Entdeckung des Wirkmechanismus der Leukotriene führte zur Entwicklung von Wirkstoffen, die Schlüsselschritte des 5-Lipoxygenase-Synthesewegs beeinflussen [4,5], nämlich 5-Lipoxygenase-Inhibitoren (Zileuton, ABT-761, ZD-2138, PF-5901, ETH615, Leflunomid, Lonapalen, R-68151, R-85355 u. a.), B-LT₂-Rezeptor-Antagonisten (SC53228, SC50605, SC51146, VML295, Ro25-3562, LY294111 u. a.), FLAP-Inhibitoren (MK886, BayX1005), Cysteinyl-LT₁-Rezeptorblocker (Montelukast, Zafirlukast, Pranlukast, ICI 204,219) [4–7]. Ihre Wirkung wurde auf verschiedene entzündliche und/oder hyperproliferative Hautkrankheiten untersucht, wie Psoriasis, Ichthyosen, Lichen sclerosus et atrophicus, atopische Dermatitis, chronische Urtikaria, Akne, bullöse Dermatosen, Kollagenosen der Haut, Sjogren-Larsson-Syndrom, Kawasaki-Syndrom [4–9]. Im Folgenden wird über den Einsatz von Leukotrienantagonisten bei atopischen Erkrankungen und bei der Akne berichtet.

Leukotrienantagonisten bei Asthma bronchiale

LTC₄ und LTD₄ werden beim Asthma bronchiale von Mastzellen, eosinophilen Granulozyten und Alveolarmakrophagen vermehrt freigesetzt [1]. LTD₄ entfaltet seine biologische Wirkung durch die Bindung an den Cysteinyl-LT₁-Rezeptor bei glatten Muskelzellen und Gefäßendothelien: Es kommt zu einer Bronchokontraktion der glatten Bronchialmuskulatur, einer Zunahme der Gefäßpermeabilität und Ödembildung, einer vermehrten Auswanderung eosinophiler Granulozyten ins Gewebe und einer vermehrten Schleimsekretion.

Eine pharmakologische Unterdrückung der Leukotrienwirkungen bei Asthma bronchiale kann einerseits durch Hemmung der 5-Lipoxygenase erfolgen, andererseits – spezifischer – durch kompetitiven Antagonismus am Cysteinyl-LT₁-Rezeptor. Da Leukotriene sowohl an der allergischen Früh- als auch an der Spätreaktion beteiligt sind, sollen sie beim allergischen Asthma – im Gegensatz zu den inhalativen Kortikosteroiden – nicht nur die Spät-, sondern auch die Frühreaktion hemmen [1,4]. Der 5-Lipoxygenase-Inhibitor Zileuton (Zyflo™) ist nur in den USA registriert. Der Cysteinyl-LT₁-Rezeptor-Antagonist Montelukast (Singulair™) ist in Europa und den USA (ab dem Alter von 2 Jahren) zugelassen, Zafirlukast (Accolate™) in den USA (ab dem Alter von 7 Jahren) und in einigen Ländern Europas (ab 12 Jahre) und Pranlukast (Ultair™, Onon™) in Japan und in Südkorea.

Gegen Plazebo zeigten sowohl der 5-Lipoxygenase-Inhibitor Zileuton als auch die Cysteinyl-LT₁-Rezeptor-Antagonisten eine Reduktion der täglichen asthmatischen Symptome, eine Besserung der nächtlichen Schlafqualität, eine Reduktion der Anwendung von β 2-Sympathomimetika und eine Besserung der Lungenfunktion (beurteilt am forcierten expiratorischen Volumen in 1 Sekunde [FEV₁]) [4,10]. Darüber hinaus wurde eine anti-entzündliche Wirkung auf die Luftwege nachgewiesen.

Eine aktuelle Metaanalyse von 13 kontrollierten Studien, die aus 451 Literaturzitatenausgewählt wurden, zeigte, dass niedrig dosierte inhalative Glukokortikoide (äquivalent zu 400 μ g/d Beclometason) in der Behandlung von mildem bis mäßigem Asthma bei Erwachsenen effektiver sind als Leukotrienantagonisten [11]. Für die Auswertung beim kindlichen Asthma lagen keine ausreichenden Daten vor. Inhalative Glukokortikoide führten zu signifikant größerer Besserung des FEV₁ nach 6 Wochen und der nächtlichen Schlafqualität und zu signifikant größerer Reduktion der Anwendung von β 2-Sympathomimetika und der täglichen asthmatischen Symptome. Die Behandlung mit Leukotrienantagonisten war mit einem größeren Risiko für eine Therapieunterbrechung aufgrund von Wirkungslosigkeit verbunden als inhalative Glukokortikoide.

Eine weitere Metaanalyse von 13 Studien, die aus 376 Literaturzitatenausgewählt wurden, zeigte, dass die Zugabe von Leukotrienantagonisten zu inhalativen Glukokortikoiden in bescheidenem Ausmaß ein Asthma bronchiale bessern kann, jedoch nicht geeignet ist, um Glukokortikoide einzusparen [12]. Bei Zugabe von Antileukotrienen zu inhalativen Glukokortikoiden stellten zwei Studien einen geringen Rückgang des Risikos für Exazerbationen des Asthma bronchiale fest, die mit systemischen Steroiden behandelt werden müssten. Für signifikante Additionseffekte müssten höhere Dosen verwendet werden als die derzeit zugelassenen. Zwei weitere Studien untersuchten die Zugabe von Leukotrienantagonisten im Vergleich zu Plazebo als zusätzliche Therapie mit dem Ziel, die Dosis inhalativer Glukokortikoide zu reduzieren. Auch in diesen Untersuchungen kam es nicht zu einem signifikanten Unterschied im Symptomenscore und im zusätzlichen Gebrauch von β 2-Sympathomimetika. Insgesamt bedürfte es erheblicher Verrenkungen und komplexer Studienansätze, um sehr marginale Effekte der Leukotrienantagonisten herauszuarbeiten. Von fünf Studien mit dem Ziel einer Reduktion der Kortikoiddosis wurde nur eine offiziell publiziert, die einen geringen Vorteil der Leukotrienantagonisten nachweist.

Leukotrienantagonisten bei allergischer Rhinitis/Rhinokonjunktivitis

Bei der saisonalen allergischen Rhinitis/Rhinokonjunktivitis ist LTC₄ das vorherrschende Leukotrien, wobei LTD₄ und LTE₄ auch nachgewiesen werden. Die Mechanismen und die klinische Wirksamkeit von Leukotrienantagonisten bei allergischer Rhinitis/Rhinokonjunktivitis wurde gerade in einer Übersichtsarbeit analysiert, bei der die Leukotrienantagonisten mit der Standardtherapie mit intranasalen Glukokortikoiden und mit den nicht-sedierenden Antihistaminika verglichen wurde [13]. Einige der in die Analyse aufgenommenen Studien demonstrierten einen therapeutischen Vorteil der Patienten, die mit Leukotrienantagonisten (Montelukast [14], Zafirlukast [15], ICI 204,219 [16]) behandelt wurden, im Vergleich zu denen, die Plazebo erhielten, betreffend die Parameter nasale Obstruktion, Niesen, nasaler Juckreiz und Rinorrhö. Die Leukotrienantagonisten waren vergleichbar wirksam wie die nicht-sedierenden Antihistaminika [14,17] und weniger wirksam als intranasale Glukokortikoide bei der Behandlung der allergischen Rhinitis [18,19]. Die Kombination eines Leukotrienantagonisten und eines Antihistaminikums war nicht wirksamer als eine der beiden Substanzen allein

[18,20]. Diskrepanz besteht noch über den Wirkmechanismus der Leukotrienantagonisten bei der allergischen Rhinitis, da die erwartete größere Besserung der nasalen Obstruktion unter Leukotrienantagonisten im Vergleich zu den Antihistaminika ausblieb, während sich Niesen, nasaler Juckreiz und Rinorrhö – unerwarteterweise – besserten.

Leukotrienantagonisten bei atopischer Dermatitis

Die aktuellen Hinweise, dass Leukotriene, insbesondere Cysteinyl-Leukotriene, in der Pathogenese der Erkrankungen des Atopiekreises wichtig sind [1], führten in jüngster Zeit zur Überprüfung der Wirksamkeit der Leukotrienantagonisten bei der atopischen Dermatitis.

LTB₄ ist eine stark chemoattraktive Substanz für Leukozyten und wird in entzündlicher Haut verstärkt freigesetzt [21]. LTC₄ konnte in der Haut von Patienten mit atopischer Dermatitis mithilfe der Saugenblase-Technik nachgewiesen werden [22], wobei der genaue Mechanismus der erhöhten Leukotrienfreisetzung in der atopischen Haut unklar bleibt. Einerseits weisen Patienten mit atopischer Dermatitis aktivierte zirkulierende basophile Granulozyten mit erhöhter LTC₄-Freisetzbarkeit auf [23], andererseits zeigten Shimizu et al., dass die erhöhte Freisetzung von Leukotrienen in der Haut bei Patienten mit atopischer Dermatitis auf eine erhöhte Anzahl von Eosinophilen und nicht eine erhöhte Freisetzung pro Zelle zurückzuführen ist [24].

Die LTE₄-Harnkonzentration spiegelt die Ganzkörper-Cysteinyl-Leukotrienproduktion wider, weil LTE₄ ein stabiler Harnmetabolit von LTC₄ und LTD₄ ist [25]. Während Sansom et al. keine Unterschiede der LTE₄-Harnkonzentration bei Patienten mit atopischer Dermatitis in der akuten Exazerbation und der Remission finden konnten [26], wiesen Hishinuma et al. erhöhtes LTE₄ im Urin bei Patienten mit atopischer Dermatitis nach und zeigten eine Assoziation der LTE₄-Harnkonzentration zum IgE-Blutspiegel [27].

Im Gegensatz zur eindeutigen Datenlage bei der Therapie des Asthma bronchiale und der allergischen Rhinitis/Konjunktivitis ist die klinische Information bei der atopischen Dermatitis noch spärlich. Carucci et al. haben über die ersten 4 Erwachsenen berichtet, bei denen Zafirlukast (2 × 20 mg/d) die Symptome deutlich reduzierte [28]. Diese Patienten litten an einer persistierenden atopischen Dermatitis (25–70% der Körperoberfläche) trotz der Therapie mit UVB, hochpotenten lokalen Kortikosteroiden, Cyclosporin-A oder oralem Prednisolon. Innerhalb von 2 Wochen ab dem Therapiebeginn reduzierte sich die befallene Körperfläche auf 0–15%. Eine weitere, kleine, offene Studie mit 6 erwachsenen Patienten unter Zileuton (4 × 600 mg/d) über 6 Wochen zeigte eine signifikante Besserung der Patientenzufriedenheit mit der Therapie, eine Abnahme des Erythems und einen Trend zur Besserung des Pruritus [29]. Kägi berichtete über 4 Erwachsene mit Gesichtsdermatitis, deren Pruritus und Hautveränderungen sich innerhalb von 2 Wochen unter Montelukast (1 × 10 mg/d) so besserten, dass die lokale Kortikosteroidtherapie abgesetzt werden konnte [30]. Eine randomisierte Studie mit Montelukast (1 × 10 mg/d) gegen systemisches Ceterizin und Erythromycin und lokale Kortikosteroide über 6 Wochen führten

Capella et al. bei 32 Patienten durch und fanden eine vergleichbare Verbesserung der Symptomatik [31].

Die erste kleine, randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Studie führten Yanase und David-Bajar [32] durch, die 8 Erwachsene mit rezidivierender oder persistierender atopischer Dermatitis mit Montelukast (1 × 10 mg/d) oder Plazebo initial über 4 Wochen behandelten und anschließend die Gruppen für weitere 4 Wochen vertauschten und die Therapie fortführten. Eine mäßige aber signifikante Besserung der atopischen Dermatitis wurde unter dem Leukotrienantagonisten, unabhängig von der Therapiesequenz, nachgewiesen. In einer weiteren randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Studie mit 15 Kindern (im Alter von 6–16 Jahren) mit dem gleichen Crossover-Protokoll und Therapie unter Montelukast (1 × 5 mg/d) kam es auch zu einer signifikanten Verbesserung der aktiven Zeichen der Erkrankung [33]. Eine letzte randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Studie mit 20 Patienten unter Montelukast (1 × 10 mg/d) oder Plazebo über 6 Wochen zeigte eine signifikante Reduktion der Erkrankungsaktivität – gemessen mithilfe des SCORAD-Index – im Vergleich zu Plazebo aber keine Besserung des täglichen Pruritus und der Schlaflosigkeit [34].

Zusammenfassend ist die Datenlage der Therapie der atopischen Dermatitis mit Leukotrienantagonisten noch schwach, allerdings zeigt sich, wie bei den anderen Erkrankungen des Atopiekreises eine mäßige aber signifikante Besserung der Erkrankung im Vergleich zu Plazebo. Die wichtigen Fragen, ob Leukotrienantagonisten als steroidsparendes Medikament eingesetzt werden können und wie ihre Wirkung im Vergleich zur Aktivität der neuen lokalen Immunmodulatoren einzustufen ist, können nicht beantwortet werden.

Leukotrienantagonisten als neue Therapieentwicklung bei Akne

Die Entzündung in Acne vulgaris wird als eine immunologische Reaktion auf extrazelluläre Produkte von Propionibacterium acnes (*P. acnes*) betrachtet [35]. Eine Reihe aktueller Befunde spricht allerdings dafür, dass im Gegensatz zur gängigen Theorie der bakteriellen Entstehung Akne eine genuine entzündliche Erkrankung ist [36,37]. Ingham et al. [38] widerlegten die bakterielle Hypothese als sie Interleukin-1 in 76% der offenen Komedonen nachwiesen. Die meisten offenen Komedonen (97%) enthielten auch Mikroorganismen, wobei die Interleukin-1-Konzentration mit der folliculären Anzahl der Mikroorganismen nicht korrelierte. Antilla et al. [39] und Boehm et al. [40] fanden sogar Interleukin-1 in gesunden Talgdrüsen. Interleukin-1 induzierte eine Hyperkornifizierung kultivierter Haarfollikel in vitro, welche durch den Einsatz eines monoklonalen Antikörpers gegen den Interleukin-1-Rezeptor revidiert wurde [41]. Interessanterweise konnte die Interleukin-1-Expression nicht durch *P. acnes* stimuliert werden [42]. *P. acnes* wird in den Talgdrüsenfollikeln sowohl von Aknepatienten als auch von gesunden Individuen nachgewiesen [43], so dass seine mögliche Rolle bei Akne nicht einfach durch seine Präsenz in den Follikeln erklärt werden kann. Interessanterweise besitzen klassische Antiakne-Medikamente, wie Benzoylperoxid und Antibiotika, neben ihrer antibak-

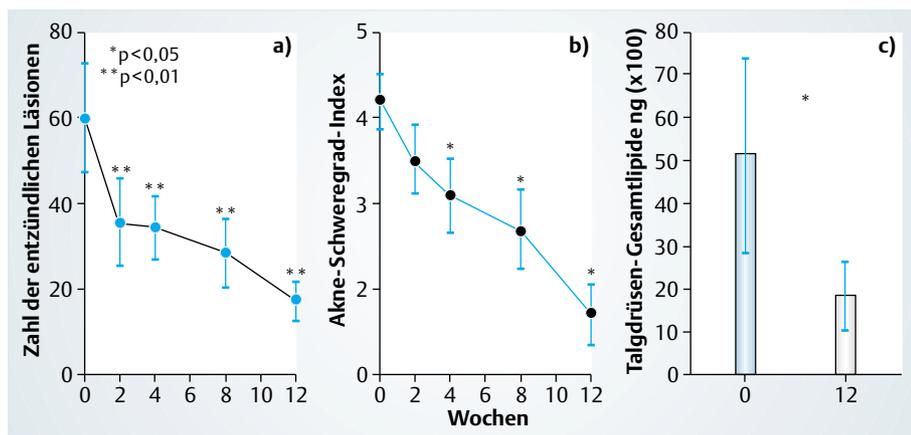


Abb. 2 Wirkung von Zileuton, eines oralen 5-Lipoxygenase-Inhibitors, auf die entzündliche Akne. Signifikante Reduktion **a** der Zahl der entzündlichen Läsionen, **b** des Akne-Schweregrad-Index und **c** der Gesamtlipide der Talgdrüsen im Gesicht nach 12 Behandlungswochen. Die Mittelwerte \pm Standardfehler sind dargestellt. Die Werte werden im Vergleich zu den Werten vor dem Therapiebeginn präsentiert (modifiziert aus [9]).

teriellen eine eindeutige direkte antientzündliche Aktivität [44,45].

Zu den Kandidaten für die Initiation der Entzündung in der Talgdrüse könnten daher die Leukotriene gehören, insbesondere solche die sich auch an PPAR binden [46,47], wie der PPAR α -Ligand LTB $_4$ und der PPAR γ -Ligand 15-HETE. Arachidonsäure stimuliert die Lipidsynthese in den Talgdrüsenzellen [48]. Sowohl 5-Lipoxygenase und 15-Lipoxygenase-2, die für die Synthese von LTB $_4$ bzw. 15-HETE aus Arachidonsäure verantwortlich sind, als auch PPAR werden in der Talgdrüse exprimiert [49–51]. Die Bindung von LTB $_4$ am B-LT $_2$ -Rezeptor aktiviert die 5-Lipoxygenase in den Talgdrüsenzellen, während die 15-Lipoxygenase-2 von 15-HETE nicht aktiviert wird [50,52]. Die anschließende Bindung von LTB $_4$ am PPAR α verursacht die Aktivierung von Zielgenen, insbesondere solcher, die mit der β -Oxydierung und der Regulation der Lipidsynthese assoziiert sind [53]. In der Haut stimuliert LTB $_4$ die Differenzierung der Talgdrüsenzellen und der follikulären Keratinozyten mit Zunahme der Talgproduktion und der Komedogenese [53,54]. Darüber hinaus ist LTB $_4$ für die Migration der neutrophilen Granulozyten zum akneerkrankten Follikel verantwortlich [55].

Um diese zentrale Rolle des LTB $_4$ bei der Akne weiter zu überprüfen, führten wir eine industrieunabhängige, offene Studie zur Behandlung der entzündlichen Akne mit dem 5-Lipoxygenase-Inhibitor Zileuton (4 \times 600 mg/d) durch [9]. Zehn Patienten mit Acne papulopustulosa (Männer:Frauen 6:4, Alter 19 \pm 5 Jahre) wurden über 3 Monate behandelt. Der Akne-Schweregrad-Index nach Allen und Smith [56] nahm kontinuierlich und zeitabhängig ab (Medianwert [MW] – 63%, 95%-Konfidenzintervalle [KI] –28-[–75]%, $p < 0,01$) (Abb. 2). Dieser Effekt entstand aufgrund der Abnahme der Zahl der entzündlichen Läsionen (MW – 75%, 95%-KI – 54-[–89]%, $p < 0,01$), während Komedonen auch abnahmen, aber nicht statistisch signifikant (–14%, 95%-KI –6-[–66]%, $p = 0,08$). Weder subjektive noch objektive Nebenwirkungen wurden registriert. Die Gesamtlipide im Sebum nahmen signifikant ab (MW – 47%, 95%-KI – 29-[–100]%, $p = 0,04$). Eine Abnahme der pro-inflammatorischen freien Fettsäuren (MW – 78%, 95%-KI – 65-[–90]%) und der Lipoperoxide (MW – 74%, 95%-KI – 53-[–95]%) wurde ebenfalls beobachtet. Der Grad der klinischen Besserung korrelierte stark mit der Reduktion der gesamten Talglipide ($p = 0,0009$, $r^2 = 0,81$) und der freien

Fettsäuren ($p = 0,0003$, $r^2 = 0,82$). Im Gegensatz dazu waren LTB $_4$ im Blut und die Hautoberflächenlipide nicht beeinflusst. Alle untersuchten Parameter blieben während der zweiwöchigen Anschlussphase praktisch unverändert.

Über ähnliche positive Ergebnisse wurde in einer früheren Studie mit 17 männlichen Patienten unter Behandlung mit dem Lipoxygenase-Inhibitor Benoxaprofen berichtet [57]. Im Gegensatz dazu blieb der Cyclooxygenase-Inhibitor Ibuprofen bei Aknepatienten unwirksam [58]. Die berichtete Wirkung des unspezifischen Lipoxygenase- und Cyclooxygenase-Inhibitors Eicosa-5:8:11:14-Tetraensäure auf Seborrhö und Akne, nach systemischer und lokaler Applikation, liegt nicht an einer 15-Lipoxygenase-2-Hemmung [47], sondern sehr wahrscheinlich – wie oben diskutiert – an seinem 5-Lipoxygenase-hemmenden Effekt und wird durch PPAR α vermittelt [52,59–61]. Die systemische Anwendung über 7,5–19 Wochen führte zur signifikanten Reduktion der Talgsynthese (MW – 44,2%, $n = 16$) und zur Besserung der Akne ($n = 7$) bei allen behandelten Individuen [59]. Im Gegensatz dazu verursachte die lokale Applikation einer 2%igen alkoholischen Eicosa-5:8:11:14-Tetraensäure-Lösung bei 26 Individuen (Aknepatienten $n = 13$, gesunde Probanden $n = 13$) über 6–8 Wochen nur eine leichte Reduktion der Talgsekretion ohne Besserung der Akne [60,61].

Zusammenfassend konnte unsere Studie weitere Beweise für eine genuine entzündliche Ätiologie der Akne erbringen. Darüber hinaus führte die systemische Hemmung des Arachidonsäuremetabolismus zur Abnahme der gesamten Talglipide und der pro-inflammatorischen Lipidfraktionen, welche als Verantwortliche für die Entwicklung der entzündlichen Akneläsionen betrachtet werden.

Nebenwirkungen der Leukotrienantagonisten

Das Nebenwirkungsprofil der Leukotrienantagonisten umfasst Kopfschmerzen, gastrointestinale Beschwerden und vorübergehende Erhöhungen der Serumtransaminasen (besonders bei höheren Dosen), wobei sich die Häufigkeit all dieser Symptome nicht wesentlich von der bei Placebogabe unterscheidet [4,6,7]. Die Befürchtung, die Gabe von Leukotrienantagonisten könnte mit einer erhöhten Inzidenz des Churg-Strauss-Syndroms (aller-

gische Angiitis und Granulomatose) vergesellschaftet sein, hat sich in einer größeren epidemiologischen Studie nicht bestätigt [62]. Die Beziehung zwischen Asthmatherapie und dem Churg-Strauss-Syndrom wird weiter untersucht [63].

Literatur

- 1 Funk CD. Prostaglandins and leukotrienes: Advances in eicosanoid biology. *Science* 2001; 294: 1871 – 1875
- 2 Devchand PR, Keller H, Peters JM, Vazquez M, Gonzalez FJ, Wahli W. The PPAR α -leucotriene B₄ pathway to inflammation control. *Nature* 1996; 384: 39 – 43
- 3 Shappell SB, Gupta RA, Manning S, Whitehead R, Boeglin WE, Schneider C, Case T, Price J, Jack GS, Wheeler TM, Matusik RJ, Brash AR, Dubois RN. 15S-Hydroxyeicosatetraenoic acid activates peroxisome proliferator-activated receptor gamma and inhibits proliferation in PC3 prostate carcinoma cells. *Cancer Res* 2001; 61: 497 – 503
- 4 Garcia-Marcos L, Schuster A. Antileukotrienes in asthma: present situation. *Expert Opin Pharmacother* 2001; 2: 441 – 466
- 5 Zhu YI, Stiller MJ. Preview of potential therapeutic applications of leukotriene B₄ inhibitors in dermatology. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2000; 13: 235 – 245
- 6 Wedi B, Kapp A. Pathophysiological role of leukotrienes in dermatological diseases: potential therapeutic implications. *BioDrugs* 2001; 15: 729 – 743
- 7 Smith KJ, Skelton H. Arachidonic acid-derived bioactive lipids: their role and the role for their inhibitors in dermatology. *J Cutan Med Surg* 2002; 6: 241 – 256
- 8 Zemtsov A, Bucchino S, McDowell MR. Potential use of leukotriene inhibitors in treatment of psoriasis. *Dermatology* 2003; 206: 179 – 180
- 9 Zouboulis ChC, Nestoris S, Adler YD, Picardo M, Camera E, Orth M, Orfanos CE, Cunliffe WJ. A new concept for acne therapy: a pilot study with zileuton, an oral 5-lipoxygenase inhibitor. *Arch Dermatol* 2003; 139: 668 – 670
- 10 Garcia-Marcos L, Schuster A, Perez-Yarza E. Benefit-risk assessment of antileukotrienes in the management of asthma. *Drug Saf* 2003; 26: 483 – 518
- 11 Ducharme FM. Inhaled glucocorticoids versus leukotriene receptor antagonists as single agent asthma treatment: systematic review of current evidence. *Br Med J* 2003; 326: 621 – 625
- 12 Ducharme FM. Anti-leukotrienes as add-on therapy to inhaled glucocorticoids in patients with asthma: systematic review of current evidence. *Br Med J* 2002; 324: 1545 – 1551
- 13 Nathan RA. Pharmacotherapy for allergic rhinitis: a critical review of leukotriene receptor antagonists compared with other treatments. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90: 182 – 190
- 14 Philip G, Malmstrom K, Hampel FC, Weinstein SF, LaForce CF, Ratner PH, Malice MP, Reiss TF. Montelukast Spring Rhinitis Study Group. Montelukast for treating seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial performed in the spring. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 1020 – 1028
- 15 Piatti G, Ceriotti L, Cavallaro G, Ambrosetti U, Mantovani M, Pistone A, Centanni S. Effects of zafirlukast on bronchial asthma and allergic rhinitis. *Pharmacol Res* 2003; 47: 541 – 547
- 16 Donnelly AL, Glass M, Minkwitz MC, Casale TB. The leukotriene D₄-receptor antagonist, ICI 204,219, relieves symptoms of acute seasonal allergic rhinitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1734 – 1739
- 17 van Adelsberg J, Philip G, LaForce CF, Weinstein SF, Menten J, Malice MP, Reiss TF. Montelukast Spring Rhinitis Investigator Group. Randomized controlled trial evaluating the clinical benefit of montelukast for treating spring seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90: 214 – 222
- 18 Pullerits T, Praks L, Ristioja V, Lotvall J. Comparison of a nasal glucocorticoid, antileukotriene, and a combination of antileukotriene and antihistamine in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 949 – 955
- 19 Ratner PH, Howland WC, 3rd, Arastu R, Philpot EE, Klein KC, Baidoo CA, Faris MA, Rickard KA. Fluticasone propionate aqueous nasal spray provided significantly greater improvement in daytime and nighttime nasal symptoms of seasonal allergic rhinitis compared with montelukast. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90: 536 – 542
- 20 Nayak AS, Philip G, Lu S, Malice MP, Reiss TF. Montelukast Fall Rhinitis Investigator Group. Efficacy and tolerability of montelukast alone or in combination with loratadine in seasonal allergic rhinitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial performed in the fall. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 88: 592 – 600
- 21 Koro O, Furutani K, Hide M, Yamada S, Yamamoto S. Chemical mediators in atopic dermatitis: involvement of leukotriene B₄ released by a type I allergic reaction in the pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 663 – 670
- 22 Talbot SF, Atkins PC, Goetzel EJ, Zweimann B. Accumulation of leukotriene C₄ and histamine in human allergic skin reactions. *J Clin Invest* 1985; 76: 650 – 656
- 23 James JM, Kagey-Sobotka A, Sampson HA. Patients with severe atopic dermatitis have activated circulating basophils. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 1155 – 1162
- 24 Shimizu T, Kristjansson S, Wennergren G, Strannegard IL, Strandvik B. Leukotriene B₄ and C₄ generation by blood leukocytes after ex vivo stimulation by Ca-ionophore and opsonized zymosan in children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 1994; 5: 95 – 99
- 25 Westcott JY, Voelkel NF, Jones K, Wenzel SE. Inactivation of leukotriene C₄ in the airways and subsequent urinary leukotriene E₄ excretion in normal and asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1244 – 1251
- 26 Sansom JE, Taylor GW, Dollery CT, Archer CB. Urinary leukotriene E₄ levels in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1997; 136: 790 – 791
- 27 Hishinuma T, Suzuki N, Aiba S, Tagami H, Mizugaki M. Increased urinary leukotriene E₄ excretion in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2001; 144: 19 – 23
- 28 Carucci JA, Washenik K, Weinstein A, Shupack J, Cohen DE. The leukotriene antagonist zafirlukast as a therapeutic agent for atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1998; 134: 785 – 786
- 29 Woodmansee DP, Simon RA. A pilot study examining the role of zileuton in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83: 548 – 552
- 30 Kägi MK. Leukotriene receptor antagonists – a novel therapeutic approach in atopic dermatitis? *Dermatology* 2001; 203: 280 – 283
- 31 Capella GL, Grigerio E, Altomare G. A randomized trial of leukotriene receptor antagonist montelukast in moderate-to-severe atopic dermatitis of adults. *Eur J Dermatol* 2001; 11: 209 – 213
- 32 Yanase DJ, David-Bajar K. The leukotriene antagonist montelukast as a therapeutic agent for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 44: 89 – 93
- 33 Pei AY, Chan HH, Leung TF. Montelukast in the treatment of children with moderate-to-severe atopic dermatitis: a pilot study. *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12: 154 – 158
- 34 Nettis E, Pannofino A, Fanelli M, Ferrannini A, Tursi A. Efficacy and tolerability of montelukast as a therapeutic agent for severe atopic dermatitis in adults. *Acta Derm Venereol* 2002; 82: 297 – 298
- 35 Burkhart CG, Cantrill J, Butcher CL, Lehmann PF. Propionibacterium acnes: interaction with complement and development of an enzyme-linked immunoassay for the detection of antibody. *Int J Dermatol* 1999; 38: 200 – 203
- 36 Zouboulis ChC. Is acne vulgaris a genuine inflammatory disease? *Dermatology* 2001; 203: 277 – 279
- 37 Eady EA, Cove JH. Is acne an infection of blocked pilosebaceous follicles? Implications for antimicrobial treatment. *Am J Clin Dermatol* 2000; 1: 201 – 209
- 38 Ingham E, Eady EA, Goodwin CE, Cove JH, Cunliffe WJ. Pro-inflammatory levels of interleukin-1 alpha-like bioactivity are present in the majority of open comedones in acne vulgaris. *J Invest Dermatol* 1992; 98: 895 – 901
- 39 Antilla HS, Reitamo S, Saurat J-H. Interleukin 1 immunoreactivity in sebaceous glands. *Br J Dermatol* 1992; 127: 585 – 588
- 40 Boehm KD, Yun JK, Strohl KP, Elmets CA. Messenger RNAs for the multifunctional cytokines interleukin-1 alpha, interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha are present in adnexal tissues and in dermis of normal human skin. *Exp Dermatol* 1995; 4: 335 – 341
- 41 Guy R, Green MR, Kealey T. Modeling acne in vitro. *J Invest Dermatol* 1996; 106: 176 – 182
- 42 Holland KT, Cunliffe WJ, Roberts CD. Acne vulgaris: an investigation into the number of anaerobic diphtheroids and members of the Micrococaceae in normal and acne skin. *Brit J Dermatol* 1977; 96: 623 – 626

- ⁴³ Ingham E, Walters CE, Eady EA, Cove JH, Kearney JN, Cunliffe WJ. Inflammation in acne vulgaris: failure of skin micro-organisms to modulate keratinocyte interleukin 1 alpha production in vitro. *Dermatology* 1998; 196: 86–88
- ⁴⁴ Valacchi G, Rimbach G, Saliou C, Weber SU, Packer L. Effect of benzoyl peroxide on antioxidant status, NF- κ B activity and interleukin-1 α gene expression in human keratinocytes. *Toxicology* 2001; 165: 225–234
- ⁴⁵ Akamatsu H, Tomita T, Horio T. Effects of Roxithromycin on the production of lipase and neutrophil chemotactic factor by *Propionibacterium acnes*. *Dermatology* 2002; 204: 277–280
- ⁴⁶ Delerive P, Fruchart J-C, Staels B. Eurosterone Meeting – Peroxisome proliferator-activated receptors in inflammation control. *J Endocrinol* 2001; 169: 453–459
- ⁴⁷ Thuillier P, Brash AR, Kehrer JP, Stimmel JB, Leesnitzer LM, Yang P, Newman RA, Fischer SM. Inhibition of peroxisome-proliferator-activated receptor (PPAR)-mediated keratinocyte differentiation by lipoygenase inhibitors. *Biochem J* 2001; 366: 901–910
- ⁴⁸ Wróbel A, Seltmann H, Fimmel S, Müller-Decker K, Tsukada M, Bogdanoff B, Mandt N, Blume-Peytavi U, Orfanos CE, Zouboulis ChC. Differentiation and apoptosis in human immortalized sebocytes. *J Invest Dermatol* 2003; 120: 175–181
- ⁴⁹ Alestas T, Chen W, Zouboulis ChC. Arachidonic acid activates the leukotriene inflammatory signaling pathway in SZ95 sebocytes in vitro. *Arch Dermatol Res* 2003; 295: 490
- ⁵⁰ Shappell SB, Keeney DS, Zhang J, Page R, Olson SJ, Brash AR. 15-Lipoxygenase-2 expression in benign and neoplastic sebaceous glands and other cutaneous adnexa. *J Invest Dermatol* 2001; 117: 36–43
- ⁵¹ Chen W, Yang C-C, Sheu H-M, Seltmann H, Zouboulis ChC. Expression of PPAR and c/EBP transcription factors in cultured human sebocytes. *J Invest Dermatol* 2003; in press (online publication: 30. 6. 2003)
- ⁵² Kehrer JP, Biswal SS, La E, Datta K, Fischer SM, Vanden Heuvel JP. Inhibition of peroxisome-proliferator-activated receptor (PPAR)alpha by MK886. *Biochem J* 2001; 356: 899–906
- ⁵³ Smith KJ, Dipreta E, Skelton H. Peroxisomes in dermatology. Part II. *J Cutan Med Surg* 2001; 5: 315–322
- ⁵⁴ Rosenfield RL, Deplewski D, Kentsis A, Ciletti N. Mechanisms of androgen induction of sebocyte differentiation. *Dermatology* 1998; 196: 43–46
- ⁵⁵ Wozel G, Chang A, Zultak M, Czarnetzki BM, Happle R, Barth J, van de Kerkhof PC. The effect of topical retinoids on the leukotriene-B4-induced migration of polymorphonuclear leukocytes into human skin. *Arch Dermatol Res* 1991; 283: 158–161
- ⁵⁶ Allen BS, Smith JG. Various parameters for grading acne. *Arch Dermatol* 1982; 118: 23–25
- ⁵⁷ Hindson C, Lawlor F, Wacks H. Benoxaprofen for nodular acne. *Lancet* 1982; 1 (8286): 1415
- ⁵⁸ Wong RC, Kang S, Heezen JL, Voorhees JJ, Ellis CN. Oral ibuprofen and tetracycline for the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1984; 11: 1076–1081
- ⁵⁹ Strauss JS, Pochi PE, Whitman EN. Suppression of sebaceous gland activity with eicosa-5:8: 11:14-tetraenoic acid. *J Invest Dermatol* 1967; 48: 492–493
- ⁶⁰ Burton JL, Shuster S. Topical tetraenoic acid and sebum secretion. *Br J Dermatol* 1970; 82: 626–627
- ⁶¹ Haroon TS, Hall J, Lyell A, Alexander JO'D. Topical tetraenoic acid. *Br J Dermatol* 1970; 83: 418–419
- ⁶² Holgate ST, Sampson AP. Antileukotriene therapy. Future directions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 147–153
- ⁶³ Weller PF, Plaut M, Taggart V, Trontell A. The relationship of asthma therapy and Churg-Strauss syndrome: NIH workshop summary report. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 175–183

Buchbesprechung

Hämorrhiden und der kranke Enddarm

F. Reinhard, J. J. Kirsch

Stuttgart: Kohlhammer, 2003. 186 S., Kart. 17 €.

ISBN: 3-17-017587-4

Als Pars pro Toto ein gar rüdes Schimpfwort, ein schickes Partythema wohl auch nicht und bei Erich Kästner ein Tabu für ganz besonders vornehme Damen (denn diese „schämten sich auf dem Klosett“).

Und dennoch, oder gerade deswegen: Man sollte darüber sprechen und auch darüber schreiben, denn die Intaktheit des Anal- und Enddarmbereiches ist für unser Wohlbefinden und mehr noch für unsere Gesundheit von keineswegs zu vernachlässigender Bedeutung. Da kommt ein aktuelles Werk, flott und anschaulich geschrieben und schematisch bebildert, dazu auf dem neuesten medizinischen Stand, gerade recht.

Freya Reinhard und Jens J. Kirsch, beide vom Enddarmzentrum Mannheim, sehr erfahren und auch wissenschaftlich (J. J. Kirsch) in Deutschland bekannt und renommiert, haben das Buch verfasst, mit Humor gewürzt und den Titel gegeben, das den spezifischen Inhalt vorgibt. Zwar verführt die Einleitung eher etwas zum Schmunzeln. Jedoch dann wird es ernst. Ein weites Feld möglicher Beschwerden, Anomalien und Krankheiten im proktologischen „Tätigkeitsbereich“ öffnet sich dem Leser. Entstehung, Behandlung und gegebenenfalls Selbstbehandlung von Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Divertikulose, Darmpolypen, Karzinomen, Stoma u. a. sowie – last but not least – Hämorrhiden werden in leicht verständlicher Sprache abgehandelt. Alle denkbaren gestörten Funktionen des Enddarms und des Dickdarms werden umfassend erläutert, oft bebildert und therapeutisch abgehandelt. Der leidigen Stuhlinkontinenz widmen die Autoren einen größeren Abschnitt. Möglichkeiten von Naturheilverfahren sind Gegenstand der Betrachtung. Und immer wieder sagt man dem Betroffenen: „Was können Sie selbst tun?!“ Zum guten Ende gibt es noch 10 Regeln für einen gesunden Enddarm (wobei die Ernährung und das richtige Stuhlverhalten am wichtigsten sind). Wer diese Ratschläge und Hinweise beherzigt, dem versprechen die beiden Spezialisten gesteigerte Lebensfreude und Lebensqualität.

Zwar spricht dieses sehr informative und hübsch gestaltete Buch vor allem betroffene und interessierte Laien an, aber auch wenig erfahrene Kollegen werden damit noch den einen oder anderen Blick in die „proktologische Trickkiste“ werfen können.

F. Hartschuh, Heidelberg